LA BIOLOGIE ET L'INNOVATION EN RECHERCHE CLINIQUE

Pr Valérie Ugo — Hématologie Biologique & chef de Pôle Biologie-Pathologie
VP Recherche CHU Angers

Thierry BOMPOIL — Coordinateur Recherche Biologie- CHU Nantes
Coordinateur du GT-Nat-RC Biologie/Pathologie

LA BIOLOGIE ET L'INNOVATION EN RECHERCHE CLINIQUE

Une structuration innovante d'accompagnement et une expertise

La biologie délocalisée en recherche clinique

La révolution omique & la biologie open source

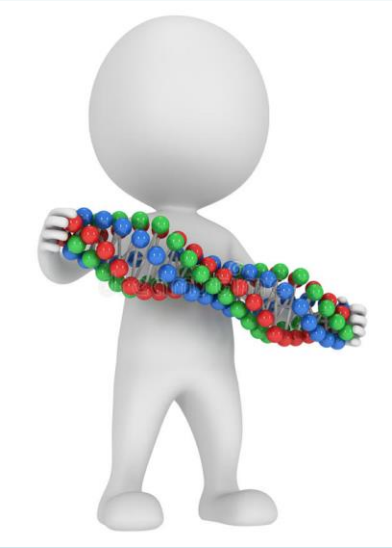
La biologie : nombreuses disciplines … plusieurs laboratoires/services

- Biochimie & Biologie Moléculaire
- Hématologie biologique
- Immunologie
- Virologie
- Pharmacologie-Toxicologie
- Génétique
- Bactériologie
- Parasitologie

Anatomie & Cytologie Pathologiques

Biologie « simple »

Biologie couteuse



Biologie complexe

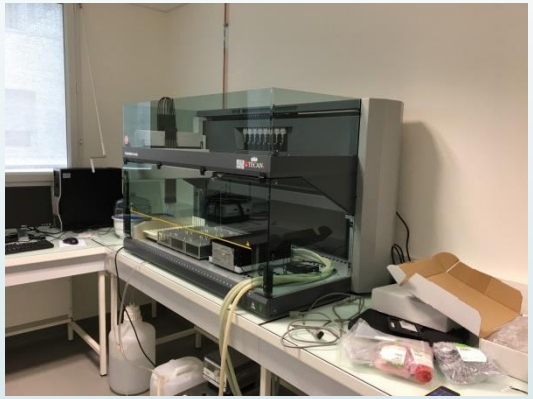
Notion de biologie intégrée

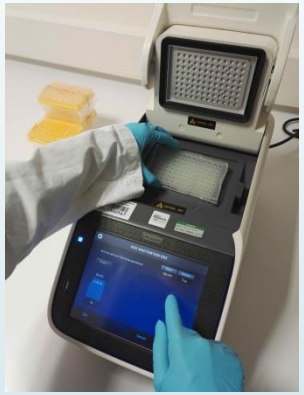
Par qui ? différentes organisations

Plateau Technique Automatisé

Laboratoires spécialisés

Plateau de Biologie Moléculaire



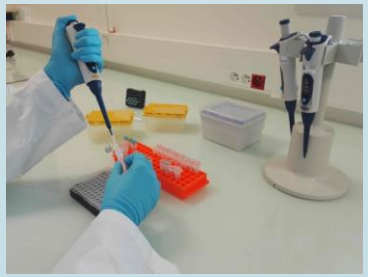


Laboratoires de recherche

Inserm

cnrs

Biothèques Tumorothèques CRB



Biologie Délocalisée

1
Une structuration innovante d'accompagnement

BIOLOGIE INNOVATION ET RECHERCHE CLINIQUE

J'ai un projet d'étude clinique !!!

La Biologie: les questions à se poser ?

- **1- Safety**: Bilan cytologie, hémostase, hépatique, rénal, etc…
- **2- Critères d'évaluation de l'étude**
  - Choix des paramètres Biologie, comment **?**
    - Cliniciens / publication
    - Rôle du Biologiste/ Chercheur

Exemple:

Etude sur l'arrêt d'un immunosuppresseur en greffe rénal pour des patients stabilisés et sélectionnés.

L'un des critères de contrôle est la DFG:

Choix du Biomarqueur, fréquence de suivi ?

1- Les analyses de safety où et quel surcoût ?

- <u>**Etude Monocentrique / Multicentrique**</u>

  - **Analyses**: Se rapprocher de son plateaux de biologie

    Analyses dans le circuits du soin +/- identification spécifique

    ex: compatibilité avec les Standards Clinico-biologiques

  - **Surcoûts** pris en charge par l'étude

    Evaluation transmise par les labos du centre coordonnateur:

    Cotation en B (0,27€): AST/ALT: B9 (2,43€), NFS: B22 (5,94€)

    ou RIHN (coûts).

2- Biomarqueurs: Critères d'évaluation Où et quels Coûts/ Surcoûts ?

- **1- CHOIX DES BIOMARQUEURS**

- Marqueur validé et en production dans les labos
- Marqueur de recherche en développement ou en cours d'évaluation

  Ex: Marqueur de l'IRA: Cystatine C, NGAL, Clairance de la créatinine et choix de la formule d'évaluation (MDRD, CocKroft, Ckd epi, etc....), IL-18, KIM-1

- Avis d'un Biologiste primordial pour :

  la pertinence des marqueurs

  les spécifications techniques; les lieux/acteurs potentiels de la réalisation

- Notion de Labo Central - Choix

2- Biomarqueurs: critères d'évaluation Où et quels Coûts/ Surcoûts ?

- **ETUDE MONOCENTRIQUE Vs MULTICENTRIQUE -1**

- **Analyses:**

  - Analyse de l'effet des spécifications analytiques sur les résultats?
  - Transposition d'un labo à l'autre?

    - Analyses dans le circuits du soin +/- identification spécifique ?

      -délai entre prélèvement et analyse

      -stabilité des réactifs après ouverture

2-Biomarqueurs: critères d'évaluation Où et quels Coûts/ Surcoûts ?

- **ETUDE MONOCENTRIQUE Vs MULTICENTRIQUE -2**

- **Analyses:**
  - Analyse hors circuit du soin +/- analyse en batch ?

    Analyses en batch les questions:

    stabilité des EBH, préparation spécifique pour la conservation, stockage, stabilité en stockage

- **Coûts et Surcoûts pris en charge par l'étude** :

  Coûts: Temps Tech labo pour la préparation des échantillons et la réalisation des analyses hors circuit du soin + Réactif & Consommable

  Surcoûts: Cotation en B (0,27€) ou RIHN. Evaluation transmise par les labos du centre coordonnateur

2-Biomarqueurs: critères d'évaluation Où et quels Coûts/ Surcoûts ?

- **<u>ETUDE MONOCENTRIQUE Vs MULTICENTRIQUE - 3 –</u> Retour d'expérience**

Exemple : Etude sur l'arrêt d'un immunosuppresseur en greffe rénal pour des patients stabilisés et sélectionnés.

- Gestion de l'analyse du Marqueur Cystatine C

  Analyse en local au fil de l'eau

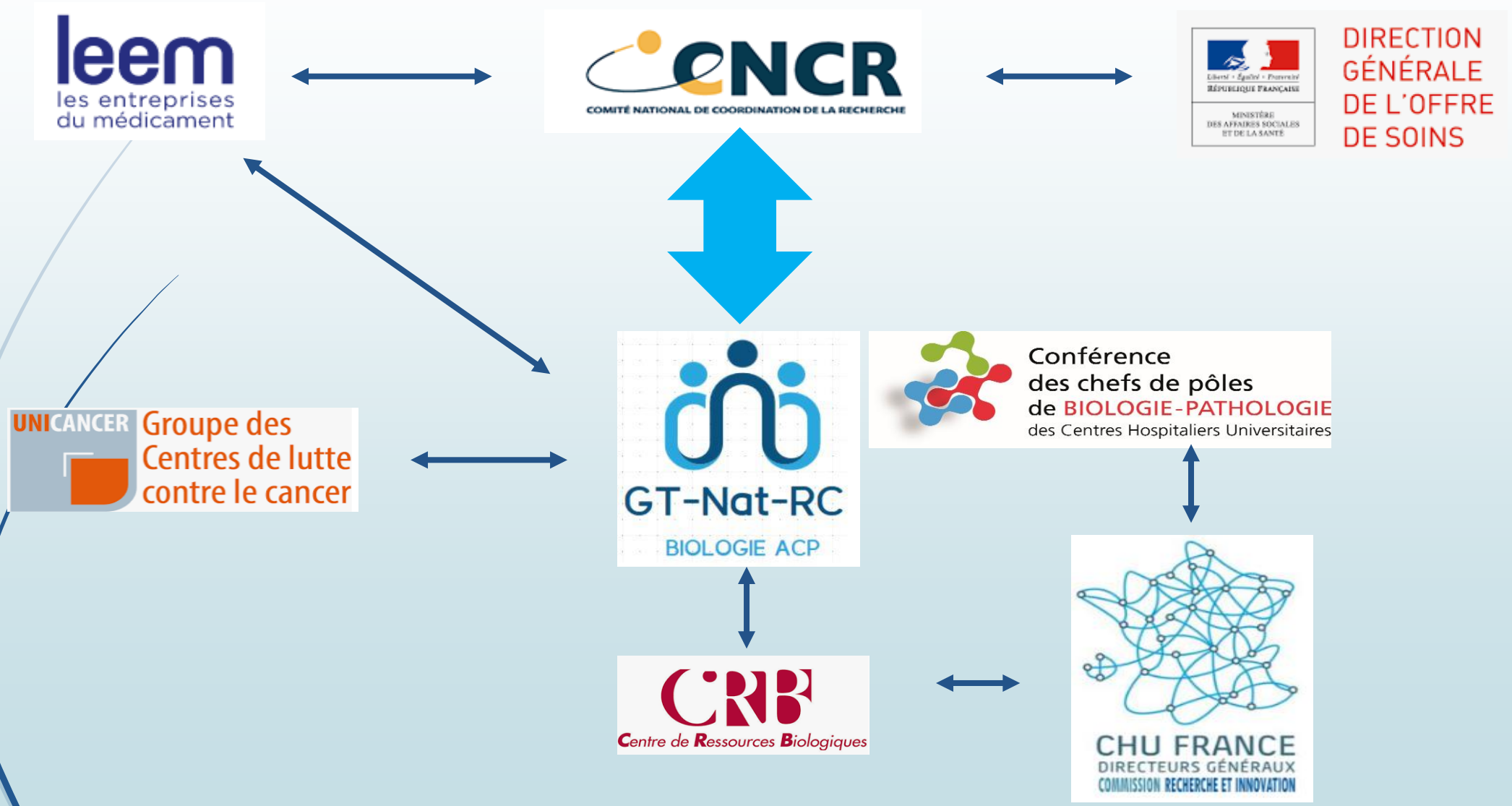
  Analyse au fil de l'eau externalisée

- **Modification de stratégie**
  - **Une collaboration Clinicien /Pôle de biologie importante**

Grille Convention Unique Académique : Coûts/ Surcoûts

- **Par qui**:
  - Coordination: Clinique/ Pôle de Biologie/ DRI
  - **Cellule Coordination Recherche en Biologie**
- **Comment**:
  - Au regard de la grille de la Convention Unique Académique applicable depuis mars 2019
- **Quand**: Envisager rapidement ce point de l'évaluation financière.
  - Impact sur le projet:
  - sur sa faisabilité
  - Sur la détermination du nombre de patient, et du nombre de points de suivi
  - Sur la méthodologie, détermination de l'objectif de l'étude

L'écosystème Recherche Clinique du GT-Nat-RC Biologie/Pathologie : 26 EPS



GT-CRB: tutelle, structuration (groupe de travail)

CHU FRANCE
DIRECTEURS GÉNÉRAUX

Conférence des DG de CHU
Présidente - **Marie-Noëlle Gérain-Breuzard**, DG CHU Tours

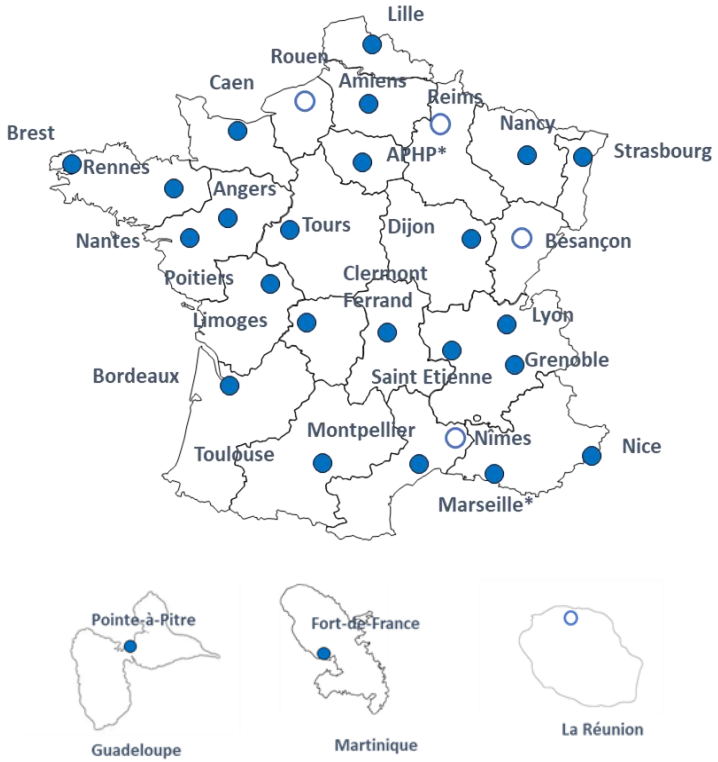
12 commissions spécialisées:
- Affaires financières
- Affaires médicales
- **Recherche et Innovation**
- Architecture et ingénierie
- Coordination générales des soins
- Communication
- Qualité, Usagers, Gestion des Risques
- Relations internationales
- Système d'information et eSanté
- Stratégie
- Innovations Technologiques et Org.
- Affaires juridiques

Commission Spécialisée Recherche et Innovation (CRI)
Présidente – **Florence Favrel-Feuillade**, DG du CHU de Brest

Groupes de travail (CRI):
- Pharmacovigilance
- Recherche paramédicale
- **Centre de Ressources Biologiques**
- Etc.

Groupe de travail CRB (GT-CRB-CRI)
Coordinatrice: **Anne Langellier**, Directrice Aff. Méd. & Recherche CHU Amiens
Co-coordinateur : **Loïc Carballido**, Directeur Recherche CHU Angers
Coordinateur expert : **Yves-Edouard Herpe**, responsable CRB CHU Amiens

GT-CRB: membres, objectifs, réalisations



30 CHU Français représentés

- ● Membres
- ○ Membres récents (ou en cours)

- Objectifs
  - Harmoniser les pratiques entre les CRB
  - Promouvoir l'image des CRB auprès des professionnels et des patients
  - Répondre aux sollicitations des directeurs de CHU lorsqu'une expertise métier est requise
  - Informer les directeurs de CHU de problématiques terrains
- Principales réalisations
  - Elaboration Convention Unique Industrielle(*) et Académique (porté par GT RC Biol Pathol - CNCR)
  - Indicateurs d'évaluation de l'activité des CRB pour la MERRI D04 (DGOS)
  - Trame commune Accord de Transfert de Matériel (MTA)
  - Grille tarifaire des CRB de CHU (5 juin 2019) – liste de 68 actes / coûts médian des CRB
  - En cours: réflexion sur l'harmonisation des modes opératoires

2
BIOLOGIE DELOCALISEE, INNOVATION ET RECHERCHE CLINIQUE

-Réglementation

-Expertise Biologique

La Biologie délocalisée

Description:

- Mise à disposition au sein d'un service clinique d'un dispositif/appareil permettant de rendre des résultats d'analyses de Biologie

- Exemple: appareil GDS, Dosage CRP; PCT, tests de détection microbiologique par PCR, etc….
- Objectif:
  - Réduire le délai de résultats
  - Amélioration de la prise en charge du patient

La biologie délocalisée

Cadre réglementaire du soin:

- Urgence
- Sous la Responsabilité d'un Biologiste
- Accréditation Cofrac ISO 22870

Référentiel recherche:

- BPC- 24 nov 2006
- GBEA – 26 Nov 1999
- Norme NF en ISO 15189
- Norme NF en ISO 22870

Biologie Délocalisée et Recherche Clinique

Objectifs:

- Résultat rapide sur matériel validé pour les inclusions
  - Diagnostic/Dépistage
- Test EBMD pour l'évaluation et la commercialisation

Biologie délocalisée et Recherche Clinique

Responsabilités et qualités des résultats:

Les 3 situations :

- EBMD déjà en place : B[2]
- EBMD mis à disposition
  - Résultats utilisé pour la prise en charge du patient: B[2]
  - Résultats non utilisé pour la prise en charge du patient: C[1]

(1)-(2)-Responsabilité du Clinicien(C), du Biologiste (B)

Biologie délocalisée et Recherche Clinique

DES RECOMMANDATIONS :

sur l'usage et les responsabilités de la biologie délocalisée - 06/05/2022

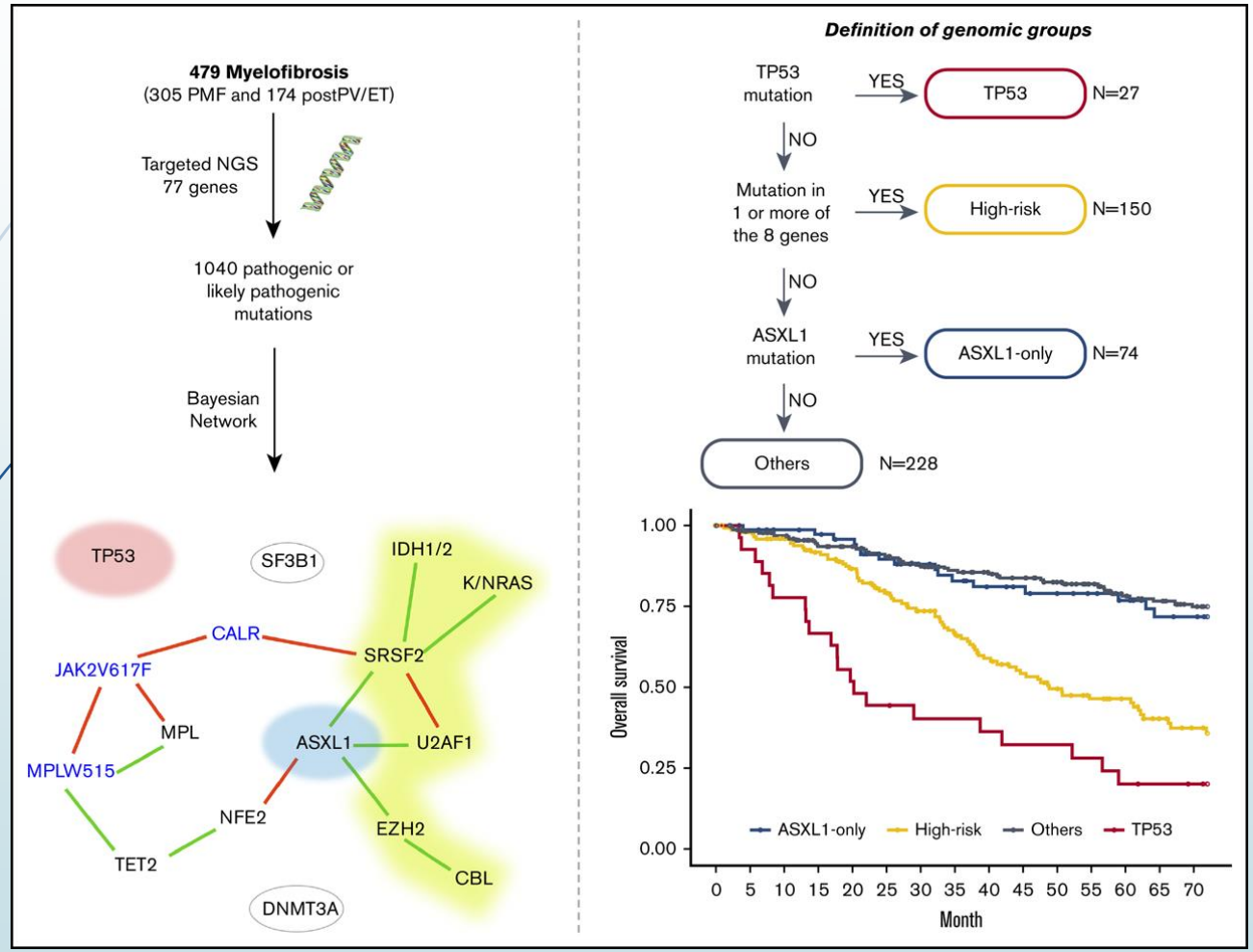
- **Collaboration**
  - Conférence des chefs de pôles de BIOLOGIE-PATHOLOGIE des CHU
  - GT-Nat RC BIOLOGIE/PATHOLOGIE

- **Validation et diffusion**
  - DRCI
  - GT Nationaux
  - CNCR
  - GIRCI

3
OMIQUES & BIOLOGIE OPEN SOURCE INNOVATION ET RECHERCHE CLINIQUE

- La révolution « omique » et la biologie intégrée
- Les bases de données « open source »

Genomic analysis of primary and secondary myelofibrosis redefines the prognostic impact of ASXL1 mutations: a FIM study



Damien Luque Paz, et al. on behalf of the French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms

Blood Advances 2021

479 ADN séquencés
+
270 patients disponibles
= cohorte de validation

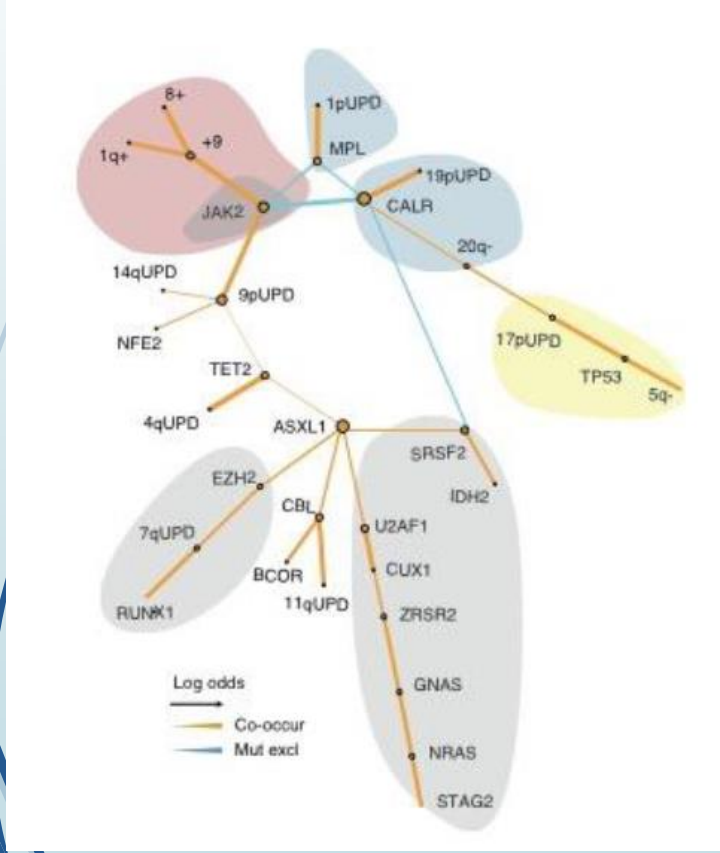
American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

All data folders and code for figure generation are freely available
https://github.com/Hematology-Lab-of-Angers-Hospital/FIM-Myelofibrosis-NGS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

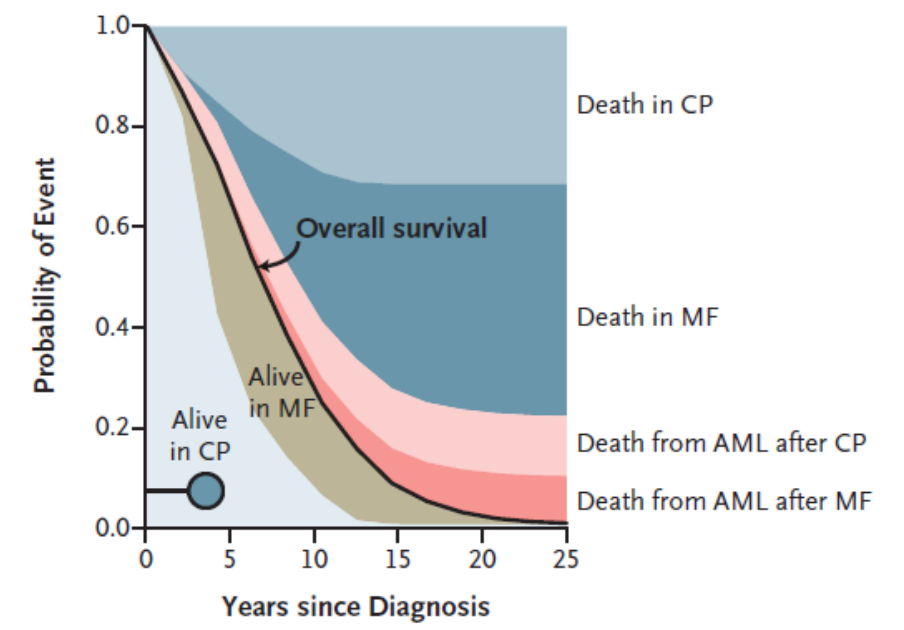
ORIGINAL ARTICLE

Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms



2035 patients
1321 TE, 356 PV et
309 MF

Calculateur de pronostic personnalisé 'MPN multistage'



https://github.com/gerstung-lab/MPN-multistage

Grinfeld et al., NEJM 2018

Product Team Enterprise Explore Marketplace Pricing Search / Sign in Sig

gerstung-lab / MPN-multistage Public

Notifications Fork 2 Star 1

Code Issues Pull requests Actions Projects Wiki Security Insights

master 1 branch 0 tags Go to file Code

mg14 Cleaner 64ff58e on 12 Oct 2018 9 commits

mpn-multistage	Cleaner	4 years ago
Dockerfile	Updated Dockerfile	4 years ago
README.md	Create README.md	4 years ago

README.md

MPN-multistage

This repository contains the MPN multistage calculator accompanying the manuscript *Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms*. J. Grinfeld, J. Nangalia, et al. New England

About

MPN multistage calculator

dx.doi.org/10.1056/nejmoa1716614

Readme

1 star

2 watching

2 forks

Releases

No releases published

Packages

https://github.com/gerstung-lab/MPN-multistage

Personal Genome Project UK (PGP-UK)

Online Enrolment: eligibility screen > entrance exam > consent to participate

Sample Donation
- Blood and/or saliva
- DNA/RNA extraction

Genome (Data) Donation
- BAM
- FASTQ
- VCF
- IDAT

Genome
- WGS
- WES

Methylome
- WGBS
- Array

Transcriptome
- RNA-seq

Phenome
- Self-reported traits/phenotypes

Quality Control & Analysis: Open source and custom PGP-UK pipelines

Genome Report

Methylome Report

Transcriptome Report
(under development)

PGP-UK Portal

Data Access
ENA
EVA

Data Access
ENA
ArrayExpress

Data Access
ENA
ArrayExpress

Data Access
PGP-UK Portal

Free Access
to cloud platforms

- Lifebit
- Seven Bridges

www.nature.com/scientificdata

SCIENTIFIC DATA

OPEN

DATA DESCRIPTOR

The Personal Genome Project-UK, an open access resource of human multi-omics data

Olga Chervova[1*], Lucia Conde[1], José Afonso Guerra-Assunção[1], Ismail Moghul[1], Amy P. Webster[1], Alison Berner[1,2], Elizabeth Larose Cadieux[1,3], Yuan Tian[1], Vitaly Voloshin[4], Tiago F. Jesus[5], Rifat Hamoudi[6,7], Javier Herrero[1] & Stephan Beck[1*]

Integrative analysis of multi-omics data is a powerful approach for gaining functional insights into biological and medical processes. Conducting these multifaceted analyses on human samples is often complicated by the fact that the raw sequencing output is rarely available under open access. The Personal Genome Project UK (PGP-UK) is one of few resources that recruits its participants under open consent and makes the resulting multi-omics data freely and openly available. As part of this resource, we describe the PGP-UK multi-omics reference panel consisting of ten genomic, methylomic and transcriptomic data. Specifically, we outline the data processing, quality control and validation procedures which were implemented to ensure data integrity and exclude sample mix-ups. In addition, we provide a REST API to facilitate the download of the entire PGP-UK dataset. The data are also available from two cloud-based environments, providing platforms for free integrated analysis. In conclusion, the genotype-validated PGP-UK multi-omics human reference panel described here provides a valuable new open access resource for integrated analyses in support of personal and medical genomics.

Scientific Data (2019) 6:257
https://www.nature.com/articles/s41597-019-0205-4

Sequencing of 53,831 diverse genomes from the NHLBI TOPMed Program

Data availability

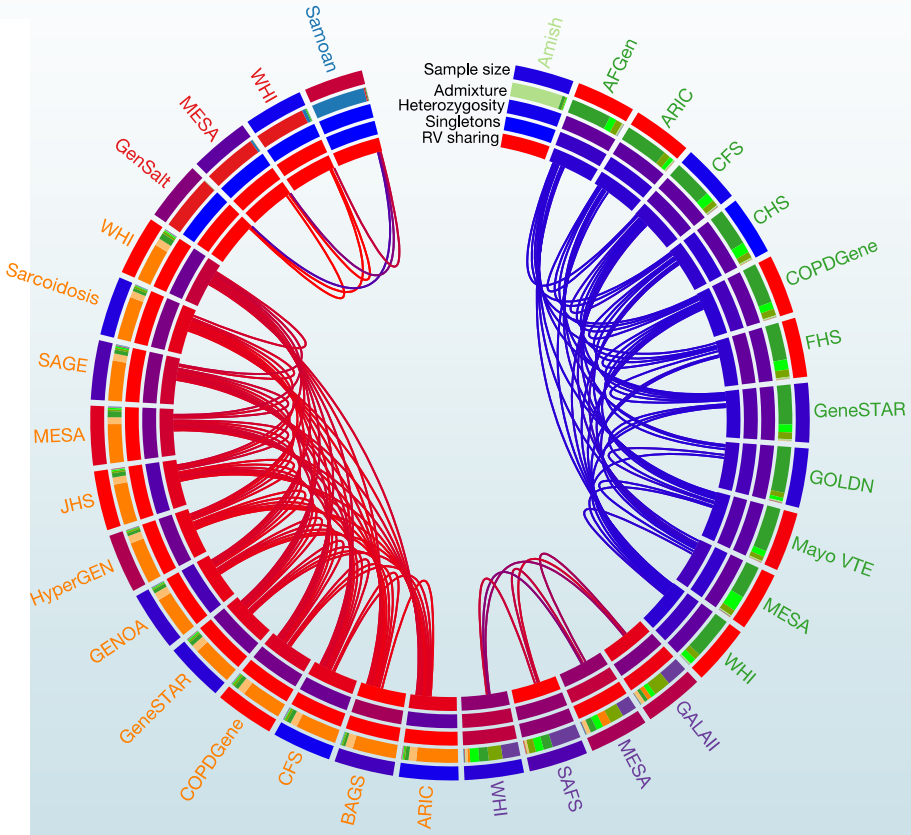
A detailed description of the TOPMed participant consents and data access is provided in Box 1. TOPMed data used in this manuscript are available through dbGaP. The dbGaP accession numbers for all TOPMed studies referenced in this paper are listed in Extended Data Tables 2, 3. A complete list of TOPMed genetic variants with summary level information used in this manuscript is available through the BRAVO variant browser (bravo.sph.umich.edu). The TOPMed imputation reference panel described in this manuscript can be used freely for imputation through the NHLBI BioData Catalyst at the TOPMed Imputation Server (https://imputation.biodatacatalyst.nhlbi.nih.gov/). DNA sequence and reference placement of assembled insertions are available in VCF format (without individual genotypes) on dbGaP under the TOPMed GSR accession phs001974.

Code availability

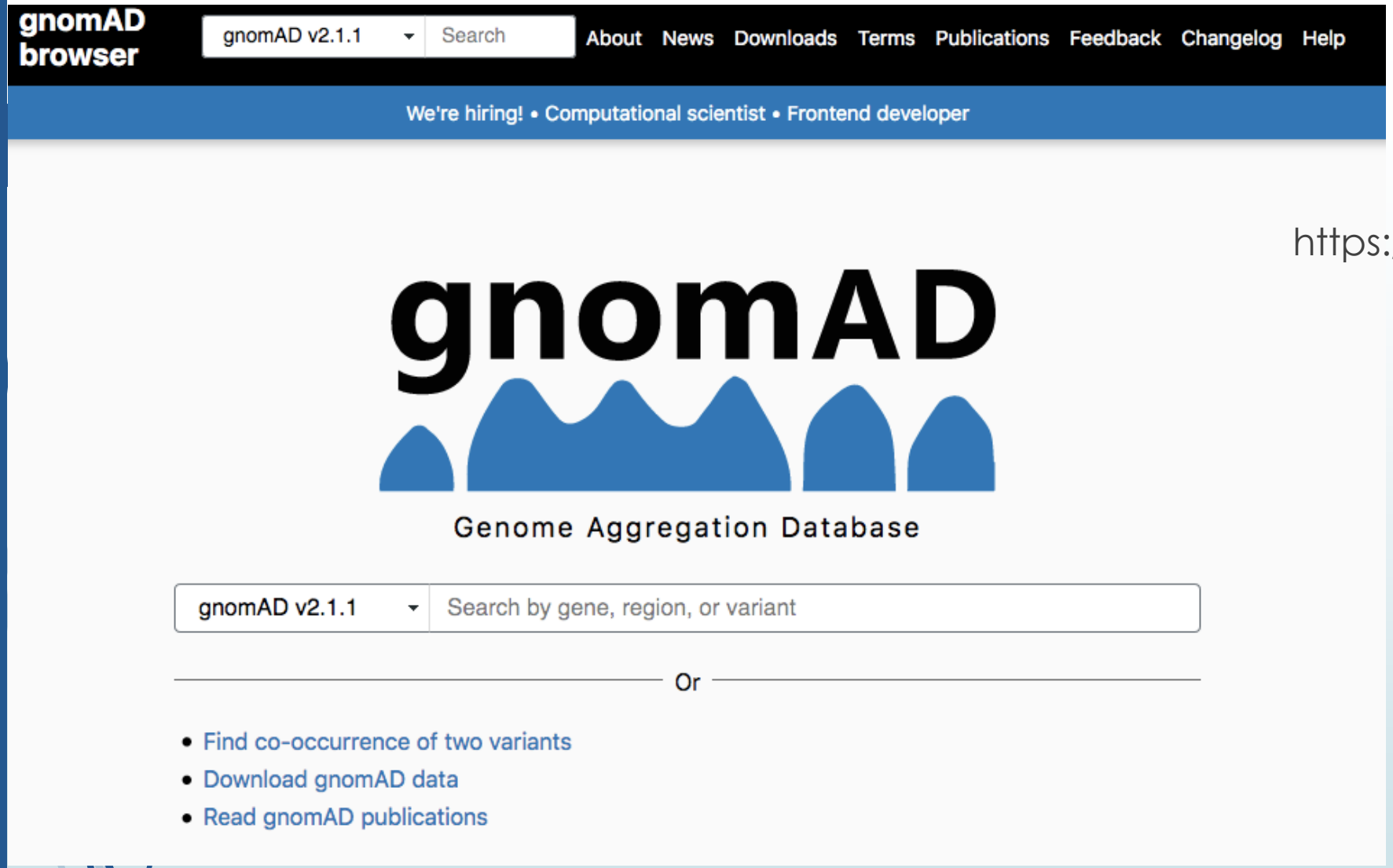
All code for TOPMed data quality checks and variant calling is available at https://github.com/statgen/topmed_variant_calling. Code for the WGS and WES data comparisons is available at https://github.com/statgen/sequencing_comparison. Code for modelling the singleton distance distribution is available at https://github.com/carjed/topmed_singleton_clusters. Code for identifying novel genetic variants in unmapped reads is available at https://github.com/nygenome/topmed_unmapped. Code for gene-burden association tests using rare pLOF variants is available at https://github.com/sgagliano/GeneBurden. Code for the imputed and genotype UK Biobank WES data comparisons is available at https://github.com/sgagliano/UKB_WES_vs_TOPMed_IMP.

Sections | Figures | References

Abstract
Main
TOPMed WGS quality assessment
410 million genetic variants in 53,831 samples
Putative loss-of-function variants
The distribution of genetic variation
Insights into mutation processes
Beyond SNVs and indels
Variation in *CYP2D6*
Heterozygosity and rare variant sharing
Haplotype sharing
Large samples alleviate the effects of linkage
Human adaptations
The TOPMed imputation resource
Conclusion and future prospects
Methods
Data availability
Code availability



Nature 2021 Feb;590(7845):290-299.



https://gnomad.broadinstitute.org/

The Genome Aggregation Database (gnomAD), is a coalition of investigators seeking to aggregate and harmonize exome and genome sequencing data from a variety of large-scale sequencing projects, and to make summary data available for the wider scientific community.

Autres plateformes ou ‘hub’ d’hébergement de données de recherche

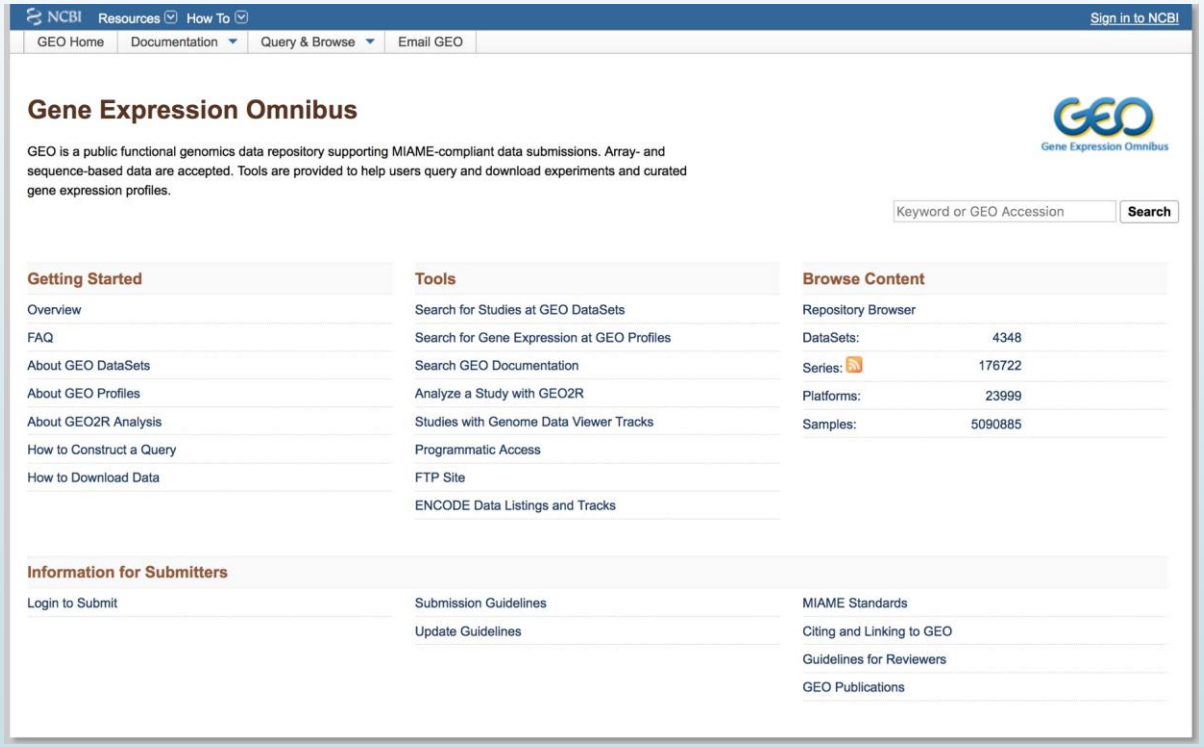
EGA ‘European Genome-phenome Archive’

la solution européenne

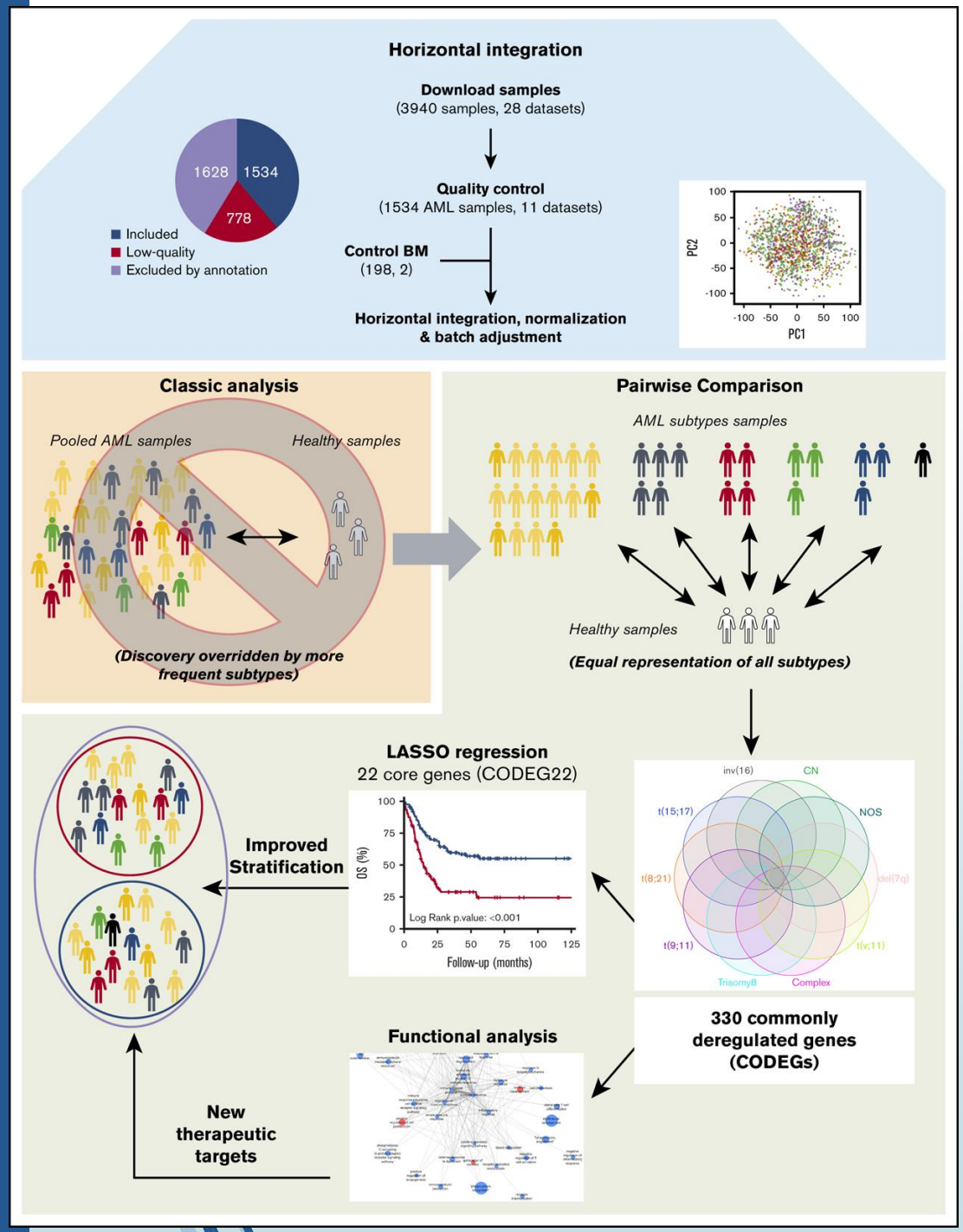
https://ega-archive.org/

GEO ‘Gene Expression Omnibus’

la solution américaine du NCBI (National Center for Biotechnology Information)



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/



Horizontal meta-analysis identifies common deregulated genes across AML subgroups providing a robust prognostic signature

Ali Nehme, Hassan Dakik, Frédéric Picou, Meyling Cheok, Claude Preudhomme, Hervé Dombret, Juliette Lambert, Emmanuel Gyan, Arnaud Pigneux, Christian Récher, Marie C. Béné, Fabrice Gouilleux, Kazem Zibara, Olivier Herault, Frédéric Mazurier.

Méta-analyse intégrant les données transcriptomiques de LAM:

- 28 groupes de données issus de puces Affymetrix contenant 3940 échantillons de LAM ont été téléchargés de la base de données 'Gene Expression Omnibus' (GEO)
- données transcriptomiques de 1534 échantillons / 11 sets, couvrant 10 sous-groupes de LAM définis par la cytogénétique retenues
- échantillons de moelle osseuse saine

Enrichissement en sous-groupes cytogénétiques moins fréquents

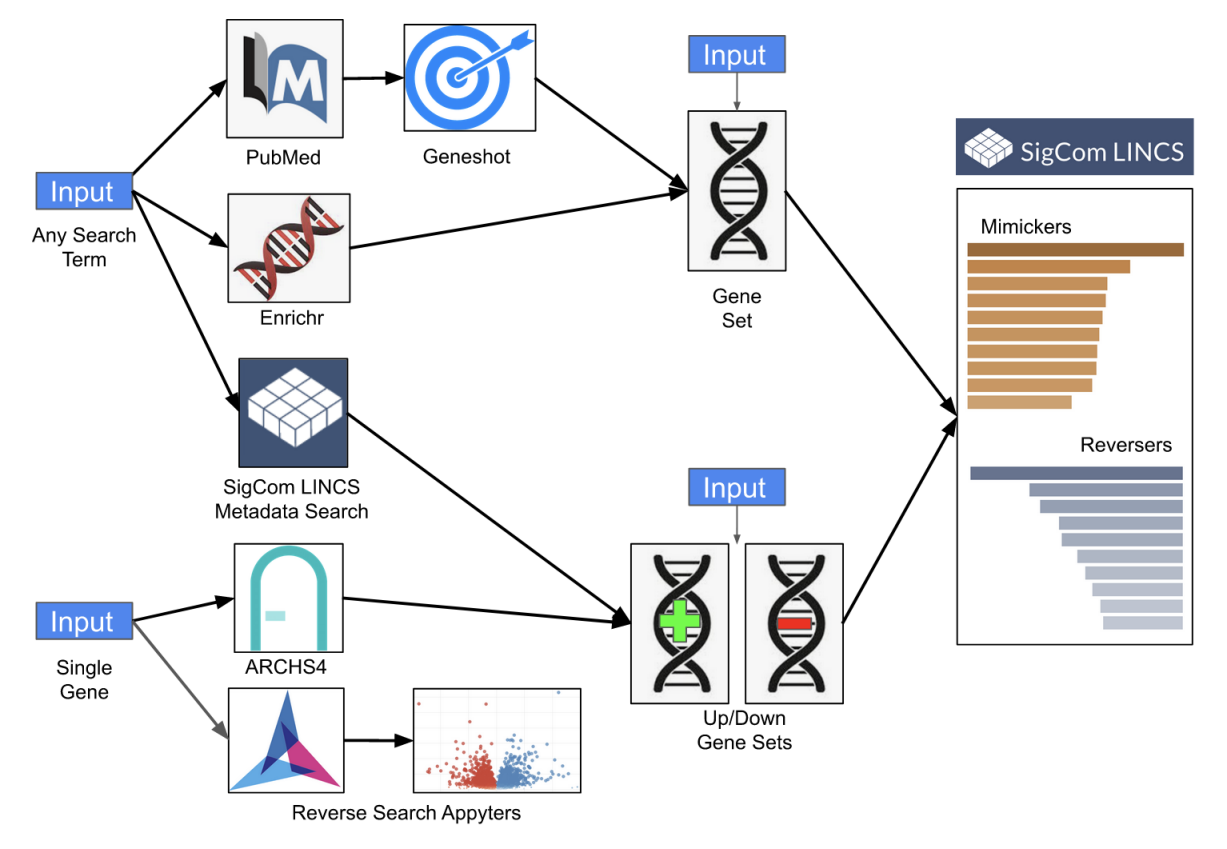
>> compléter la classification européenne LeukemiaNet, pour une prédiction plus précise du pronostic des LAM

Blood Advances, 2020

Etude publiée	Pas/peu de données brutes
Etude publiée	Supplemental data Données brutes partielles
Etude publiée	Suppl data / Plateforme web Données brutes complètes
Etude publiée	Plateforme web Données brutes complètes avec le(s) codes
Etude soumise pour publication	Plateforme web Données brutes complètes avec le(s) codes accessible aux reviewers
Etude publiée : objectif = générer des données	Plateforme web Données brutes complètes avec le(s) codes
Etude publiée : objectif = générer des données	Plateforme web Données brutes complètes avec le(s) codes incluant des appli et calculator « utilisateur friendly »

Un exemple: le projet LINCS
Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures

- Données de plus de 16 000 molécules sur plus de 1000 lignées incluant la transcriptomique voire même la phospho-protéomique



Des millions d'échantillons transcriptomiques générés

Transformés en signatures en accès libre

https://lincsproject.org/

https://maayanlab.cloud/sigcom-lincs/#/

NIH LINCS PROGRAM

LIBRARY OF INTEGRATED NETWORK-BASED CELLULAR SIGNATURES

Home About Centers Data Tools Community Publications News

LINCS Tools Marketplace

Tools and tutorials to help you be more productive with LINCS datasets

LINCS Tools

Marketplace Video Tutorials

Sort by: Popularity

Filter by: Center: All | Data Type: All | Role: All | Feature: All

L1000CDS2
BD2K-LINCS DCIC
An ultra-fast LINCS L1000 Characteristic Direction signature search engine

Drug-Pathway Browser
HMS LINCS
Interactive map of key signal transduction pathways and drug-target data

iLINCS
BD2K-LINCS DCIC
An integrative web platform for analysis of LINCS data and signatures

Enrichr
BD2K-LINCS DCIC
An intuitive web-based gene list enrichment analysis tool with 133 libraries

Repurposing App
LINCS Transcriptomics
Tool to explore repurposing collection of ~5000 tool compounds and drugs

Drug/Cell-line Browser
BD2K-LINCS DCIC
DCB provides interactive visualization of cancer cell-line viability data

LINCS Data Portal
BD2K-LINCS DCIC
Provides unified interface for searching all LINCS dataset packages and entities

CLUE Platform
LINCS Transcriptomics
Computational environment to interface with the L1000 data

SigCom LINCS
BD2K-LINCS DCIC
Provides unified interface for searching over one million signatures

L1000FWD
BD2K-LINCS DCIC
Large-scale visualization of drug-induced transcriptomic signatures

Query App
LINCS Transcriptomics
Connections to user-defined signatures

Drug Response Browser
HMS LINCS
Online tool for browsing breast cancer cell line drug dose-response data

Drug Gene Budger
BD2K-LINCS DCIC
Identifies drugs & small molecules to regulate expression of target genes

LINCS Data Explorer
MEP LINCS
Visualization of the MEMA data from the MEP LINCS Center

Omics Integrator
NeuroLINCS
Discovers networks linking proteomic, transcriptomic, and epigenomic data

GEO2Enrichr
BD2K-LINCS DCIC
A web app and browser extension to extract and analyze signatures from GEO

Harmonizome
BD2K-LINCS DCIC
Web portal with a collection of 114 datasets abstracted into gene function tables

CREEDS
BD2K-LINCS DCIC
Collections of processed gene, drug and disease signatures from GEO

TieDIE
HMS LINCS
Software for computing regulatory subnetworks from mutation and transcript data

Breast Cancer Browser
HMS LINCS
Online tool for browsing multiple datasets relevant to breast cancer biology

Network2Canvas
BD2K-LINCS DCIC
Network visualization on a canvas with enrichment analysis

SEP L1000
BD2K-LINCS DCIC
Web portal for searching and browsing predictive small-molecule/ADR connections

HMS LINCS Database
HMS LINCS
Online database for access to HMS LINCS Center datasets and reagent information

Touchstone App
LINCS Transcriptomics
Collection of CMap reference signatures

LINCS Canvas Browser
BD2K-LINCS DCIC
LCB provides interactive clustering with enrichment of L1000 signatures

SynergySeq
BD2K-LINCS DCIC
Identify synergistic drug combinations

cynetworkbrowser
BD2K-LINCS DCIC
An interactive tool for generating and viewing protein interaction networks

Small Molecule Suite
Curated database with drug target data and drug similarity data.
SmallMoleculeSuite.org

Slicr
BD2K-LINCS DCIC
A metadata search engine that provides easy access to L1000 GEO data

Cell Dynamics Browser
HMS LINCS
Online tool for live-cell image data visualization

AChroMap
NeuroLINCS
A data integration tool for transcriptomic and epigenomic data

GEN3VA
BD2K-LINCS DCIC
Aggregates and analyzes gene expression signatures extracted from GEO

GR Browser
BD2K-LINCS DCIC
HMS LINCS
Online tool for calculating dose-response metrics and browsing response data

eXpression2Kinases
BD2K-LINCS DCIC
Linking expression signatures to upstream cell signaling networks

slinky
R package to query the L1000 metadata via the CLUE.io REST API

MEPmosaic
BD2K-LINCS DCIC
Mosaic visualization of high-content imaging assays of three cancer cell types

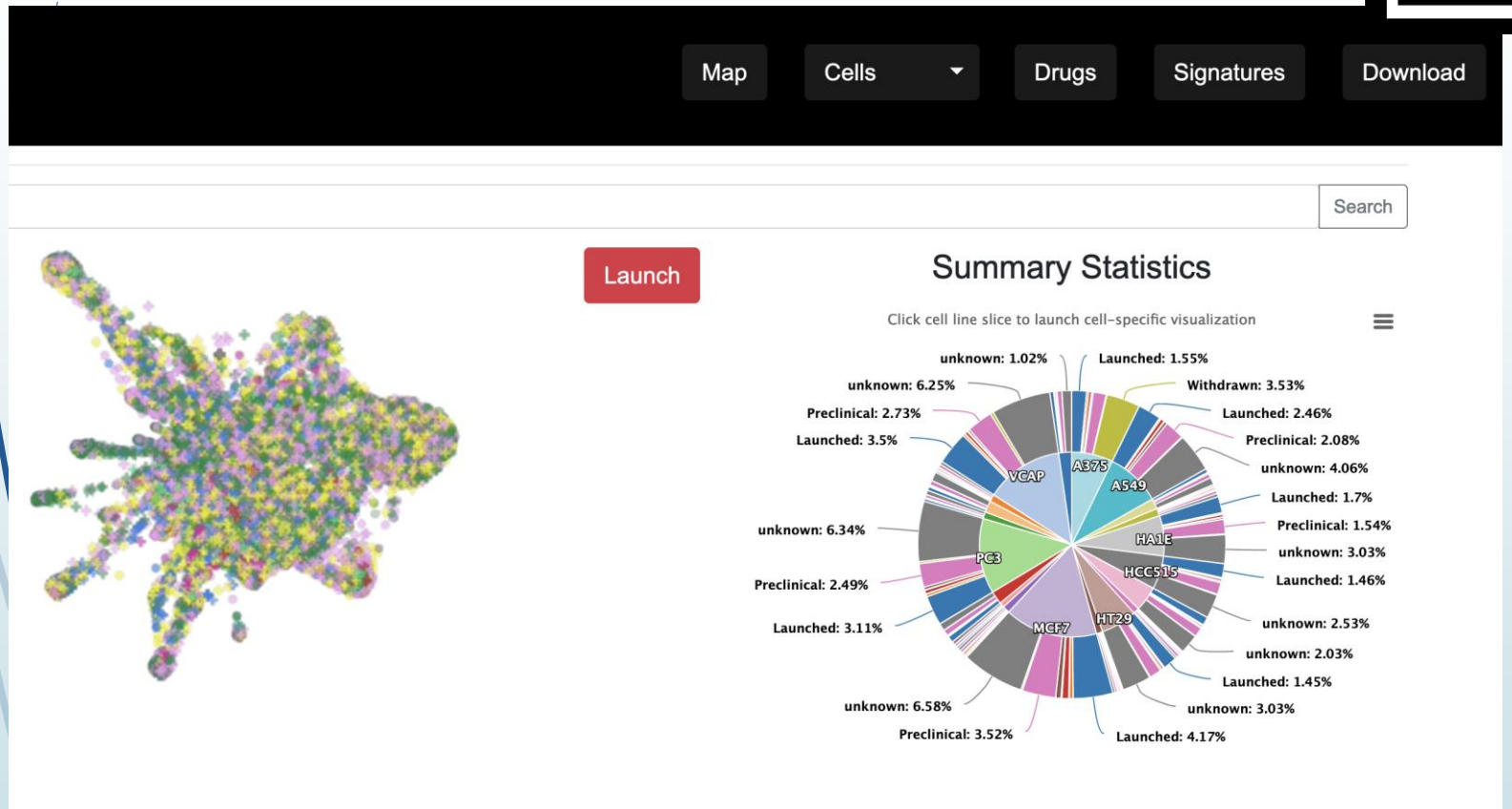
ImageRail
HMS LINCS
Desktop software for formatting and analyzing high-throughput image data

ARCHS4
BD2K-LINCS DCIC
Massive mining of publicly available RNA-seq data from human and mouse

DToxS Portal
DToxS
Web portal to provide access to the DToxS Center's data, metadata and analyses

L1000FWD

Large Scale Visualization of Drug Induced Transcriptomic Signatures



LINCS L1000FWD is actively developed by the Ma'ayan Laboratory for the BD2K-LINCS Data Coordination and Integration Center and the Mount Sinai Center for Bioinformatics at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029 USA

L1000FWD's web-based tools and services are free for academic, non-profit use, but for commercial uses please contact MSIP for a license.

La biologie en recherche clinique au cœur de l'innovation

- L'expertise du biologiste
  - Expert du choix des technologies analytiques
  - Choix des biomarqueurs
  - Garant de la bonne utilisation et du suivi qualité
  - Veille technologique
- Les nouvelles techniques de détection
  - Au laboratoire
  - Au lit du patient
  - Expertise de comparaison

- Valeur des collections annotées
- Les nouveaux métiers (bioinformatique)
- Les données massives libres

- Participation à la rédaction des rapports
- Participation à la rédaction des publications

Biologie et Recherche Clinique

Binôme Clinicien / Biologiste

Le choix gagnant pour la réussite des projets de recherche translationnelle et clinique