

.....

Centre de Référence, d’Innovation, d’eXpertise et de transfert (CRefIX)

.....

TABLE DES MATIERES

Structuration et gouvernance	2
Structure	2
Gouvernance	2
Financement	3
Mission R&D	3
Projets pilote	3
Collaboration avec Genomics England	3
Partenariats public-privés	3
Mission Centre d’expertise et de référence	4
Expertise et veille	4
Procédures et procédés standardisés	4
<i>Indications</i>	4
<i>Plateformes de séquençage</i>	4
<i>CAD</i>	5
<i>Collaboration avec le COFRAC</i>	5
Références	5
Liste des abréviations	6

Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025), remis en juin 2016 au Premier Ministre, prévoit la « mise en place d'un Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CReFIX) permettant d'assurer les développements technologiques, informatiques indispensables à la mise en œuvre du parcours » (mesure 4).

« [Le CReFIX] constituera en lui-même un élément important du dispositif dans sa dimension de référence et d'expertise au niveau national. Il permettra de préparer les futures évolutions et innovations technologiques, de développer les procédés et d'harmoniser protocoles et méthodes avant d'assurer leur déploiement et mise en production. Les projets d'innovation seront le fait de partenariats public-privés dans le contexte de la constitution d'une nouvelle filière associée. Le déploiement et l'intégration de nouvelles pratiques s'accompagneront de formations spécifiques en articulation avec les évolutions réglementaires et éthiques nécessaires (mesures 7 et 8). » (1)

Le CReFIX a donc une double mission: d'une part l'établissement des référentiels et standards mis en œuvre sur les sites de production à visée diagnostique du Plan et, d'autre part, une mission d'innovation et transfert en lien avec les filières industrielles. Ces deux champs d'activité concernent à la fois les questions relatives à la production des séquences (volet « humide ») et celles relatives à leur analyse (bio)informatique (volet « sec »).

STRUCTURATION ET GOUVERNANCE

STRUCTURE

Le CReFIX est une Unité Mixte de Service (UMS) entre l'Inserm, le CEA et l'Inria. Il est piloté par Jean-François Deleuze (directeur), pour le versant « humide » et Alain Viari (directeur adjoint) pour le versant « sec ».

Les activités du CReFIX seront initialement localisées au CNRGH à Evry. Le CReFIX occupera également des locaux de Genopole situés sur le même site géographique.

GOUVERNANCE

Les décisions concernant le fonctionnement interne de l'UMS (moyens, personnels, propriété intellectuelle...) sont prises au sein d'un **comité des tutelles** constitué de deux représentants par tutelle (Inserm, CEA, Inria) mis en place lors de la création de l'UMS (2).

Un **comité de pilotage** suit les actions et le développement du CReFIX. Il s'assure que le CReFIX reste en phase avec ses missions telles que définies dans le PFMG 2025. Il aide la direction du CReFIX dans la réalisation de ces missions, par exemple en permettant la mise en relation avec des acteurs clefs de l'écosystème ou en partageant son expertise.

Le comité de pilotage se réunit tous les un ou deux mois. En novembre 2018, sa composition était la suivante :

- Pilotes et cheffe de projet du CReFIX
- Directeur opérationnel du PFMG 2025 et son adjointe
- Représentants des plateformes SeqOIA et AURAGEN
- Représentant du SGPI
- Représentant de la DGE
- Représentant de la DGOS
- Représentant de la DGRI
- Représentant de Genopole.

En fonction de leur importance, les décisions stratégiques concernant le CReFIX sont validées lors des comités opérationnels (**COMOP**), des **comités de suivi** ou des **comités interministériels** du PFMG 2025 (3).

FINANCEMENT

Les projets de R&D visant à lever des verrous technologiques identifiés par le CReFIX seront prioritairement menés au sein de consortia publics-privés pilotés par le CReFIX. Le financement de ces projets (40 M€ prévus d'ici 2022) se fera sur des guichets de type « Piave », par exemple le guichet PSPC.

En raison des risques de conflit d'intérêt, l'activité « Centre de référence » du CReFIX ne peut évidemment pas être réalisée en partenariat avec des industriels. Les besoins pour le Centre de référence du CReFIX ont été évalués à 25,5 M€ d'ici 2022. Une première fraction de cet argent a été accordée fin 2018. Elle s'élève à 10 M€ sur 5 ans.

MISSION R&D

« En matière de R&D, [le CReFIX] contribuera au développement et à l'intégration d'innovations sur l'ensemble de la chaîne, depuis le prélèvement, la préparation des échantillons et le séquençage, jusqu'à l'analyse et l'interprétation des données. »(1)

PROJETS PILOTE

Le CReFIX participe à la définition des projets pilotes du PFMG 2025 : MULTIPLI (cancer : sarcome et colon), DEFIDIAG (maladies rares : déficience intellectuelle), GLUCOGEN (maladies communes : diabète) et POPGEN (population générale). Il se charge, en collaboration avec le CNRGH, de la réalisation des séquençages et de l'analyse bioinformatique primaire de ces projets.

COLLABORATION AVEC GENOMICS ENGLAND

Le 18 janvier 2018, *Genomics England* et l'Inserm ont signé une lettre d'intention pour un *Memorandum of Understanding* portant sur la standardisation et la recherche en génomique. Dans ce cadre, le CReFIX met en place des collaborations de recherche avec *Genomics England*.

PARTENARIATS PUBLIC-PRIVES

Dans le contexte de la constitution d'une filière industrielle dédiée, et pour accélérer le transfert des connaissances et des technologies, le PFMG 2025 prévoit que le CReFIX s'appuie sur des partenariats public-privés pour développer des projets d'innovation.

Au vu de l'état de l'art et des perspectives d'innovation des acteurs industriels de la filière en devenir, le CReFIX propose à la gouvernance du Plan des sujets sur lesquels il juge qu'un partenariat public-privé permettrait de développer des innovations d'intérêt pour le PFMG 2025.

Il identifie les partenaires industriels potentiels, soit en lançant un appel à manifestation d'intérêt, soit en contactant directement les industriels identifiés lors de son travail de veille (voir ci-dessous). Il organise les discussions pour mettre en place des consortia afin de déposer des projets innovants auprès de guichets de type « Piave ». La composition finale de ces consortia est validée par la gouvernance du Plan.

MISSION CENTRE D'EXPERTISE ET DE REFERENCE

« [Le CReFIX] assurera la mise en place et la standardisation des procédés et protocoles qui seront déployés au sein du réseau de plateformes et du CAD. »(1)

EXPERTISE ET VEILLE

« Pour décider des procédés, protocoles et méthodes déployés dans les plateformes de séquençage du PFMG 2025 et pour déterminer leurs exigences de performance, le CReFIX accueillera une plateforme de référence. Elle lui permettra d'identifier les verrous, de tester des solutions et d'assurer les développements technologiques nécessaires à tous les niveaux pertinents de la chaîne de soin. » (1)

En s'appuyant sur son personnel académique (CEA, Inserm, Inria), le CReFIX maintient une veille des connaissances fondamentales et académiques en lien avec le PFMG 2025.

Parallèlement, il fait une veille des solutions industrielles disponibles et à venir. Pour cela, en complément à sa participation au « GT filière industrielle » animé par Genopole, le CReFIX organise régulièrement des journées d'auditions d'industriels au cours desquelles les industriels volontaires viennent présenter devant un comité restreint leurs produits ou futurs produits d'intérêt pour le Plan.

PROCEDURES ET PROCEDES STANDARDISES

« [Le CReFIX] assurera la mise en place et la standardisation des procédés et protocoles qui seront déployés au sein du réseau de plateformes et du CAD. »(1)

Indications

En collaboration avec les agences et institutions compétentes (sociétés savantes, HAS, associations de patients, Direction générale de la santé – DGS, Direction de la Sécurité sociale – DSS) et les experts des plateformes de séquençage, le CReFIX contribue à standardiser les conditions de réalisation des actes correspondant aux nouvelles indications de médecine génomique.

Ainsi, le CReFIX transmet des recommandations au « GT Indication » piloté par la HAS. Au vu de l'état de l'art, il lui indique des caractéristiques que devront respecter les échantillons destinés aux plateformes du PFMG 2025 afin d'optimiser la validité analytique des tests diagnostiques qui y seront réalisés. Le CReFIX actualise régulièrement ces recommandations afin de tenir compte des évolutions techniques et des connaissances.

« La validité analytique du test [est l'] aptitude d'un test diagnostique à réaliser la mesure d'intérêt avec exactitude et fiabilité. Cette validité inclut la sensibilité et la spécificité analytiques, la reproductibilité, la robustesse et la satisfaction des contrôles qualité [...]. Pour le STHD¹ dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025, un rôle du CReFIX pourrait parfaitement être envisagé. »(3)

Plateformes de séquençage

En collaboration avec les plateformes de séquençage et les experts reconnus du domaine, le CReFIX rédige les protocoles qui devront être déployés sur ces plateformes. Il émet des recommandations sur les performances attendues des traitements bioinformatiques. Pour permettre le contrôle de la qualité de l'ensemble de la chaîne de traitement, de la réception de l'échantillon à la production de fichiers VCF annotés, le CReFIX fournit des étalons biologiques et informatiques.

Le CReFIX joue ainsi un rôle d'expert technique auprès des plateformes de séquençage, en particulier lorsqu'elles doivent s'équiper ou acheter des consommables. **Le CReFIX n'est cependant pas acteur des appels d'offre portant sur des produits ou des services correspondants à des partenariats public/ privés auxquels il**

¹ Séquençage à très Haut débit

participe par ailleurs : le cas échéant, il ne participe ni à la rédaction finale de ces appels d'offre, ni à leur relecture, ni aux auditions, ni au choix final.

CAD

Le CReFIX joue un rôle d'expert technique auprès du CAD. Il participe au « GT CAD ». Le CReFIX n'est cependant pas acteur des appels d'offre portant sur des produits ou des services correspondants à des partenariats public/ privés auxquels il participe par ailleurs : le cas échéant, il ne participe ni à la rédaction finale de ces appels d'offre, ni à leur relecture, ni aux auditions, ni au choix final.

Collaboration avec le COFRAC

Les plateformes de séquençage devront être accréditées par le COFRAC selon la norme ISO 15189 « Laboratoire de biologie médicale. Exigences concernant la qualité et la compétence ».

Le CReFIX souhaite collaborer étroitement avec le COFRAC, par exemple en proposant des experts pour ses groupes de travail sur le séquençage à très haut débit.

Le CReFIX envisage de rédiger un guide de bonnes pratiques sur le séquençage à très haut débit dans un cadre de soin sur le modèle du guide rédigé par l'INCa sur les panels de gènes. (4)

REFERENCES

1. PFMG 2025. France Médecine Génomique 2025 [Internet]. Aviesan; 2016 févr. Disponible sur: <http://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%CC%81decine-ge%CC%81nomique-2025.pdf>
2. Inserm, Inria, CEA. Convention particulière de mixité relative à l'unité Mixte de Service « Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert » (CReFIX). 2018 oct.
3. PFMG 2025. Avancement général à 2 ans du Plan France Médecine Génomique 2025. Aviesan; 2018 juin.
4. INCa. Séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse en génétique somatique / validation de la méthode [Internet]. Institut National du Cancer (INCa); 2016 mars. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/content/download/148150/1859133/file/Validation%20de%20m%C3%A9thode%20NGS_FR%20FINAL%20compil%C3%A9.pdf

LISTE DES ABREVIATIONS

- CAD** : Collecteur analyseur de données
- CEA** : Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
- CNRGH** : Centre national de recherche en génomique humaine
- COFRAC** : Comité français d'accréditation
- COMOP** : Comité(s) opérationnel(s)
- CRefIX** : Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert
- DGE** : Direction générale des entreprises
- DGOS** : Direction générale de l'offre de soins
- DGRI** : Direction générale de la recherche et de l'innovation
- DGS** : Direction générale de la santé
- DSS** : Direction de la sécurité sociale
- GT** : Groupe de travail
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- INCa** : Institut national du cancer
- Inria** : Institut national de recherche en informatique et en automatique
- Inserm** : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- PFMG 2025** : Plan France Médecine Génomique 2025
- PSPC** : Projets de recherche et développement structurants pour la compétitivité
- R&D** : Recherche et développement
- SGPI** : Secrétariat général pour l'investissement
- STHD** : Séquençage à très haut débit
- UMS** : unité mixte de service