

Les Centres Nationaux de Référence (CNR) *versus* Laboratoires de Biologie Médicale de Référence (LBMR) : un mille-feuilles bien français

Identifier des complémentarités

Pr Christophe BURUCOA, Laboratoire de Bactériologie CHU de Poitiers,
Président du comité des CNR, Santé Publique France



CNR : Centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles

Existent depuis 50 ans

Pour la surveillance des maladies infectieuses, Santé publique France s'appuie sur un réseau de 43 Centres nationaux de référence (article L 1413-3 du code de la santé publique).

- Les Centres nationaux de référence (CNR) sont des laboratoires localisés au sein d'établissements publics ou privés de santé, d'enseignement ou de recherche (institut Pasteur).
- Ils sont nommés pour 5 ans par le ministre chargé de la Santé sur proposition de Santé publique France, après appel à candidatures et évaluation des candidatures par un comité d'experts (Comité des CNR).
- Leurs directeurs et les membres du comité des CNR sont soumis à une Déclaration Publique d'Intérêts (DPI).

4 missions :

- Expertise
- Conseil
- Contribution à la surveillance épidémiologique
- Alerte



Expertise

- Identifient et caractérisent des souches adressées par les laboratoires de biologie médicale **pour lesquelles les techniques d'identification ne sont pas disponibles**. Caractérisation génotypique et/ou phénotypique des souches des agents pathogènes dont ils ont la charge, en propre ou dans le cadre d'une **approche en réseau**.
- Les CNR assurent la gestion des échantillons biologiques collectés et des bases de données qui leur sont relatives. Ces échantillons restent la propriété de l'Etat.
- Développent ou valident des tests diagnostics
- Participation aux recommandations concernant les examens de biologie médicale (techniques de diagnostic, d'identification et/ou de typage).
- Pour les agents pathogènes émergents nécessitant des mesures urgentes de contrôle des épidémies, les CNR concernés assurent le développement et/ou la validation des techniques diagnostiques, et contribuent à leur diffusion, dans les meilleurs délais et à la demande du ministère en charge de la santé.

Ils participent également aux activités suivantes dont les attendus sont précisés dans les cahiers des charges spécifiques :

- Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux et à la définition des seuils de résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux.
- Information, formation et, le cas échéant, élaboration et publication de guides techniques.
- Les CNR peuvent être sollicités par les agences sanitaires

Le conseil

- aux professionnels de santé ;
- auprès du ministère chargé de la santé, des agences régionales de santé, de l'Agence nationale de santé publique, des autres agences de sécurité sanitaire, de la Haute Autorité de santé (HAS), du Haut Conseil pour la santé publique (HCSP) ;
- participent à l'élaboration de mesures de prévention et de contrôle des maladies infectieuses ;
- répondent aux demandes d'expertise ou à des enquêtes

La contribution à la surveillance épidémiologique

Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

- Par caractérisation de souches.
- Grâce à un réseau de laboratoires correspondants ils collectent les données pertinentes sociodémographiques, épidémiologiques (ex : exposition, notion de cas groupés, origine associée aux soins, résistance aux anti-infectieux...) et de prise en charge. Les CNR veilleront par ailleurs à la représentativité des cas identifiés

Pour les infections peu fréquentes, les CNR doivent inciter activement les laboratoires à leur adresser l'ensemble des souches isolées en France (DO).

Ils participent également aux activités suivantes :

- Participation à la surveillance de la résistance.
- Contribution à l'étude de la couverture immunitaire d'une population protégée (vaccins)
- Participation à l'investigation de phénomènes épidémiques (typage de souches, comparaison de souches isolées chez les malades et d'autres sources).
- Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens,
- Contribution à des enquêtes ponctuelles à la demande du ministère chargé de la santé ou de l'Agence nationale de santé publique.

L'alerte

Signalement sans délai de tout phénomène pouvant engendrer un risque pour la santé publique à Santé Publique France, à la direction générale de la santé (DGS) et, le cas échéant, aux ARS concernées, notamment :

- augmentation de la fréquence d'isolement d'un agent pathogène, ou signalement de cas groupés d'une maladie ;
- identification d'un agent pathogène nouveau, rare ou émergent (coronavirus, poliovirus, virus Ebola, etc.) ou d'une variation ou mutation d'un agent pathogène connu pouvant lui conférer un avantage sélectif ;
- apparition de nouvelles formes cliniques ou de pathologies dans de nouvelles populations ;
- informations concernant des événements de même nature dans des pays étrangers.

Le Comité des CNR

Un comité des Centres nationaux de référence est placé sous la responsabilité du directeur général de Santé publique France. Il est composé de représentants de la Direction générale de la santé, de la Direction générale de l'offre de soins et de Santé publique France, d'experts en épidémiologie, microbiologie, infectiologie ou santé publique nommés en raison de leurs compétences.

Les membres du comité sont nommés pour 5 ans par le directeur général de Santé publique France. Ils sont soumis à une DPI.

Missions du comité des CNR :

- proposer, pour cinq ans, au regard de la situation épidémiologique, la liste des agents infectieux nécessitant un centre national de référence ;
- élaborer les cahiers des charges spécifiques des CNR ;
- analyser les projets et classer les candidatures dans le cadre d'un appel à candidatures ;
- contribuer à l'animation du réseau des CNR ;
- évaluer les CNR annuellement et à l'issue des cinq années d'activité

43 CNR dont 4 Laboratoires experts (expertise conseil)

Agents transmissibles non conventionnels (ATNC) : <i>En cours</i>	Méningocoques et <i>Haemophilus influenzae</i>
Arbovirus	Mycobactéries et résistance aux antituberculeux
Bactéries anaérobies et botulisme	Mycoses invasives et antifongiques
Borrelia	Orthopoxvirus
Brucella	Paludisme
<i>Campylobacter</i> et <i>Helicobacter</i>	Papillomavirus
Charbon	Peste et autres yersiniose
Coqueluche et autres bordetelloses	Pneumocoques
Corynébactéries du complexe diphtheriae	Rage
Cryptosporidioses, microsporidies et autres protozoonoses digestives	Résistance aux antibiotiques
Echinococcoses	Rickettsies <i>Coxiella</i> et <i>Bartonella</i>
Entérovirus et parechovirus	Staphylocoques
<i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i>	Streptocoques
Fièvres hémorragiques virales	Toxoplasmose
Francisella tularensis	Vibrions et choléra
Hantavirus	Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)
Herpès virus	Virus de la rougeole, de la rubéole et des oreillons
Infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes	Virus des gastro-entérites
<i>Legionella</i>	Virus des Hépatites à transmission entérique (hépatites A et E)
Leishmaniose	Virus des hépatites B, C et Delta
Leptospirose	Virus des infections respiratoires (dont la grippe)
<i>Listeria</i>	

LBMR : une création récente

sans définition du besoin

Créer un réseau de laboratoires experts pour une technique ou une maladie : laboratoire de recours spécialisé auxquels les LABM peuvent envoyer leurs échantillons pour des analyses qu'ils ne font pas

Les Laboratoires de Biologie Médicale de Référence (LBMR) ont été créés en 2016. Ils concernent tous les domaines de la Biologie Médicale dont la Microbiologie. Un LBMR est un LBM qui doit :

1. Justifier d'une compétence de haut niveau, sur les trois phases préanalytique, analytique et post-analytique pour les **examens de biologie médicale** déterminés ou pour les examens de biologie médicale relatifs aux pathologies déterminées. **Il doit être accrédité pour cette analyse.**
2. Répondre à un besoin de santé publique **permettre d'assurer un diagnostic sur le territoire**
3. Assurer pour ces examens, en application de l'article L6212-3, les missions de santé publique suivantes :

LBMR : leurs missions

a) Une mission d'**expertise** de haut niveau pour les examens de biologie médicale déterminés ou pour les examens de biologie médicale relatifs aux pathologies déterminées.

Cette mission concerne l'aide au dépistage, à la prévention, au diagnostic, à l'évaluation de survenue d'états pathologiques et à la prise en charge thérapeutique. Cette expertise contribue notamment au développement et à l'évaluation de nouvelles méthodes analytiques de diagnostic de la ou des pathologies déterminées et à participer à leurs diffusions. Cette mission s'exerce dans tous les cas lorsqu'un échantillon est transmis au laboratoire de biologie médicale de référence ou lorsqu'une interprétation biologique lui est demandée en fonction de la clinique ;

Ce n'est pas tout à fait la même **expertise** qu'un CNR mais il y a des recouvrements

b) Une mission de recueil des données reçues vers les bases de données publiques adéquates, dans un but de **surveillance épidémiologique**, de recherche et d'évolution des connaissances pour la prise en charge individuelle ou collective des patients. **Souvent les LBMR n'ont pas les données épidémiologiques suffisantes pour exercer correctement cette mission de surveillance épidémiologique.** Cette mission contribue aussi à la connaissance et à l'amélioration des conditions préanalytiques de réalisation des examens de biologie médicale, des méthodes analytiques de référence de ces examens et de l'interprétation des résultats obtenus ;

c) Une mission **d'alerte des autorités sanitaires en cas d'émergence** de signes évocateurs de problèmes majeurs de santé publique dont le laboratoire de biologie médicale de référence a connaissance. Cette mission s'exerce, le cas échéant, dans le respect des règles qui l'encadrent notamment pour la réactovigilance et la veille sanitaire (**Manque de données**). En l'absence de règle spécifique, **l'alerte s'exerce vers les agences régionales de santé ;**

d) Une mission d'information, de recommandation ou de formation, par participation à un enseignement universitaire ou à d'autres types de formations sur l'activité de référence ;

e) Une mission **d'animation de réseau** avec d'autres laboratoires de biologie médicale travaillant dans les domaines pour lesquels la qualification de laboratoire de biologie médicale de référence est demandée.

LBMR : une création récente

Création en 2016

Premier appel à candidature en 2019 :

Première vague de nomination 73 dossiers de Microbiologie, 38 Labellisés en 2021

Deuxième appel à candidature en 2022 : 146 dossiers de Microbiologie

Les grandes différences CNR/LBMR

	CNR	LBMR
Appel à candidature Nb par pathogène	Expression du besoin : consultation Cahier des charges spécifique Compétitif 1 à 3 CNR associés	Pas de limite (plus facile)
Financement	SPF selon dépenses éligibles (29 M)	Pas de financement Cotation de l'analyse
Type de diagnostic	Le moins de diagnostic primaire	Que du diagnostic primaire
Évaluation	Annuelle	Pas d'évaluation (rapport ?)
Réseau	Réseau de LBM choisis pour représentativité nationale pour surveillance	Réseau de LBM « clients » vers le LBMR pour transfert d'analyse
Gestion des conflits d'intérêt	Déclaration Publique d'Intérêt	rien

Risques de conflits CNR/LBMR

- **Expertise** : pas trop de recouvrement le CNR a une expertise scientifique large sur le micro-organisme (fondamentale et appliquée) et sur les pathologies des agents infectieux, le LBMR une expertise technique sur un test diagnostique et sur sa contribution au diagnostic
Développement de technique : même mission, risque de compétition, est-ce que le développement et l'évaluation de techniques diagnostiques doivent être réservés à un label CNR ou LBMR ?
- **Conseil** : pas trop de recouvrement le CNR conseille le ministre, les agences de santé et les professionnels le LBMR uniquement les biologistes qui lui adressent des analyses
- **Surveillance** : **risque** que cette mission des LBMR perturbe la mission de surveillance des CNR, deux réseaux différents et concurrents, représentativité territoriale des LBMR pas au cahier des charge, biais financier...
- **Alerte** : **risque** de concurrence de deux systèmes d'alerte, risque de perte de temps à croiser les alertes des deux systèmes (CNR vers SPF et DGS, LBMR vers ARS)

Améliorations souhaitables pour un bon fonctionnement entre CNR et LBMR

Il n'aurait pas fallu créer de LBMR dans le champs des agents infectieux (trop tard malgré nos avertissements). Ce texte de création est trop ambitieux sur les missions des LBMR, il a été « copié » sur celles des CNR et c'est ce qui apporte confusion et incompréhensions.

- Il faut enlever aux LBMR les missions de **surveillance** et d'**alerte** ou leur en confier une part sous la direction et la coordination des CNR (qui pourront choisir les labo avec qui ils veulent travailler LBM et/ou LBMR)
- Il faut que l'activité de **conseil** des LBMR soit restreinte aux conseils aux biologistes de LBM qui leur envoient des analyses et que ces conseils ne portent que sur le pré-analytique, l'analytique et le post-analytique (interprétation)

Expertise : faut t'il mettre en concurrence CNR et LBMR et LBM sur le développement et l'évaluation de nouveaux tests ? Faut t'il réserver ces développement et ces évaluations aux seuls LBMR et CNR ?

Discussion : identifier les complémentarités

Bernard GOUGET : Président du Comité de Sélection des LBMR

Florence DOUCET-POPULAIRE : Présidente de la commission spécialisée LBMR Microbiologie

- Il faut enlever aux LBMR les missions de **surveillance** et d'**alerte** ou leur en confier une part sous la direction et la coordination des CNR (qui pourront choisir les labo avec qui ils veulent travailler LBM et/ou LBMR)
- Il faut que l'activité de **conseil** des LBMR soit restreinte aux conseils aux biologistes de LBM qui leur envoient des analyses et que ces conseils ne portent que sur le pré-analytique, l'analytique et le post-analytique (interprétation)

Expertise : faut t'il mettre en concurrence CNR et LBMR et LBM sur le développement et l'évaluation de nouveaux tests ? Faut t'il réserver ces développement et ces évaluations aux seuls LBMR et CNR ?