

36ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Paris, 12 décembre 2016

Réseau des Centres nationaux de référence (CNR) : bilan du mandat 2012-2016 et perspectives

Jean-Claude Piffaretti
Interlifescience, Massagno, Suisse



- **Historique**
- **Comité CNR 2012 – 2016**
- **Bilan et points forts du mandat 2012 – 2016**
- **La place des CNR en Europe**
- **Renouvellement des CNR: mandat 2017-2021**
- **Perspectives et conclusions**

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Un réseau des CNR : Pourquoi ?

- Pour appuyer les systèmes de surveillance, la détection de situations anormales, l'investigation d'épidémies et la disponibilité d'expertise basés sur des capacités de laboratoires et des compétences avancées en microbiologie
- **Missions des CNR**
 - Expertise en microbiologie (diagnostic, pathogénicité, sensibilité aux anti-infectieux)
 - Contribution à la surveillance épidémiologique
 - Contribution à l'alerte (Santé publique France, ministère en charge de la santé)
 - Conseil aux professionnels de santé, à Santé publique France, aux autres agences, au ministère en charge de la santé
- **Missions spécifiques** pour chaque CNR (→ cahier des charges)

Le réseau des CNR : bases réglementaires

- **Article L1413-3 du CSP** : *Pour l'exercice de ses missions, l'Agence nationale de santé publique s'appuie sur un réseau de centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles, dont les modalités de désignation ainsi que les missions sont fixées par décret*
- **Article L1413-8 du CSP** : *Tout laboratoire de biologie médicale public ou privé [...] est tenu de transmettre aux [CNR] mentionnés à l'article L. 1413-4 ou aux laboratoires désignés, les souches d'agent infectieux ou le matériel biologique de toute origine en sa possession en rapport avec de tels risques. Un arrêté du ministre chargé de la santé et, le cas échéant, des autres ministres intéressés fixe les conditions de cette transmission.*
- **Décret du 16 juin 2016**
 - Art. D1413-46 : les 4 missions des CNR; CNR-Laboratoires experts ; CNR-Laboratoires associés (3 maximum)
 - Art. 1413-47 : cahier des charges (général et spécifiques) ; prévention des liens d'intérêt ; collections ; rapports d'activité ; démarche qualité
 - Art. D1413-48 et D1413-49: modalités de désignation (pour 5 ans)
 - Art. D1413-50 et D1413-51 : possibilité de créer de nouveaux CNR en cours de mandat, en cas de besoin non satisfait, ou en cas de situation sanitaire exceptionnelle (alors provisoire pour 12 mois)
 - Art. D1413-52 : conventions avec l'Agence nationale de santé publique
 - Art. D1413-53 et D1413-54 : comité des CNR placé auprès du DG de l'Agence nationale de santé publique
 - Art. D1413-55 : rapport d'activité annuel
 - Art. D1413-56 : modification des conditions d'exercice, cessation d'activité, suspension ou radiation
 - Art. D1413-57 : double financement Agence nationale de santé publique / DGOS – MERRI
- **Arrêté du 16 juin 2016**
 - Cahiers des charges spécifiques des CNR pour la mandature 2017-2021

Le réseau des CNR : 4 périodes

• 1972 – 1995: Les débuts

- Décret du 18/04/1972: 1^{ère} mention des « CNR »
- Missions: identification, collection, antisérums
- Décret du 24/03/1987: ajout d'une « contribution à la surveillance »

• 1996 – 2005: La transition

- 1992: création du Réseau national de santé publique (RNSP)
- 5-6/02/1996: 1^{ère} conférence sur la surveillance des maladies transmissibles en France
- Décret du 07/02/1996: les 4 missions des CNR; cahier des charges, rapport annuel, évaluation
- Loi du 01/07/1998: création de l'Institut de veille sanitaire (InVS)
- Loi du 09/08/2004: art. L1413-4 et L1413-5 du CSP
+ arrêté du 29/11/2004 (remplacé depuis par le décret du 16/06/2016)

• 2006 – 2016: La période actuelle

• 2017 – 2021: Le futur: contraintes et défis, un nouveau réseau

Période actuelle : 2005 – 2016

- **3 appels à candidatures ouverts**

- Février 2005 (mandat 2006-2011): 47 CNR + 30 laboratoires associés
- Janvier 2011 (mandat 2012-2016): 47 CNR + 35 laboratoires associés
- Juin 2016 (mandat 2017-2021) : 43 CNR à nommer (dont 5 CNR-Laboratoires experts)

- **Réseau des CNR globalement stable en ce qui concerne les**

- Pathogènes ciblés
- Structures et équipes
- Procédures d'appel à candidatures et d'évaluation

- **Réseau des CNR adapté aux besoins et à la performance**

- Un CNR qui n'est plus "utile" (au sens des missions d'un CNR) peut être supprimé
- Un CNR peut être créé si de nouveaux besoins apparaissent
- Un CNR ne remplissant pas ses missions peut être révoqué

- **Principes intangibles:** ouverture, transparence, évaluation scientifique / financière, gestion des conflits d'intérêts pour les responsables CNR et membres du comité

Le réseau des CNR : Mandat et gouvernance

- Un réseau nommé par le Ministre en charge de la santé, sur proposition du Directeur général de l'Agence nationale de santé publique (décret du 16 juin 2016)
- Appel à candidatures **tous les 5 ans** : mandat actuel de 2012 à 2016
- **Gouvernance: le comité des CNR (16 membres)**
 - Sous la responsabilité du DG de l'Agence nationale de santé publique
 - Experts en épidémiologie, microbiologie, maladies infectieuses et santé publique + représentants du Ministère en charge de la santé (DGS, DGOS) + représentants de Santé publique France
 - Missions
 - Définition de la liste des pathogènes nécessitant un CNR
 - Écriture des cahiers des charges
 - Évaluation des candidatures (tous les 5 ans)
 - Évaluation des rapports d'activité (annuelle)
 - Animation du réseau (séminaire des CNR tous les 2 ans, autres actions spécifiques)
 - 4 réunions annuelles (au minimum)

Membres du Comité CNR (2012-2016)

Jean-Claude Piffaretti, président (Suisse)

Sophie Bertrand (ISSP Bruxelles)

Christophe Burucoa (CHU Poitiers)

Laurence Delhaes (CHU Bordeaux)

Virginie Ferré (CHU Nantes)

Chantal Finance (Univ. Lorraine)

Alban Le Monnier (Univ. Paris-Sud)

François Peyron (CHU Lyon)

Bruno Pozzetto (CHU Saint-Étienne)

Gilles Salvat (ANSES Ploufragan)

Jean-Paul Stahl (CHU Grenoble)

Experts en épidémiologie, microbiologie,
infectiologie ou santé publique

Bernadette Worms (DGS)

Thierry Paux (DGS, suppléant)

Thierry Debord (DGOS)

Hélène Coulonjou (DGOS, suppléante)

Henriette de Valk (SpF)

Daniel Lévy-Bruhl (SpF)

Bruno Coignard* (SpF)

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Financement

- Budget CNR de Santé publique France (DGS)
→ Surveillance et Alerte
- Budget MERRI (Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation) (DGOS)
→ Expertise et Conseil

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

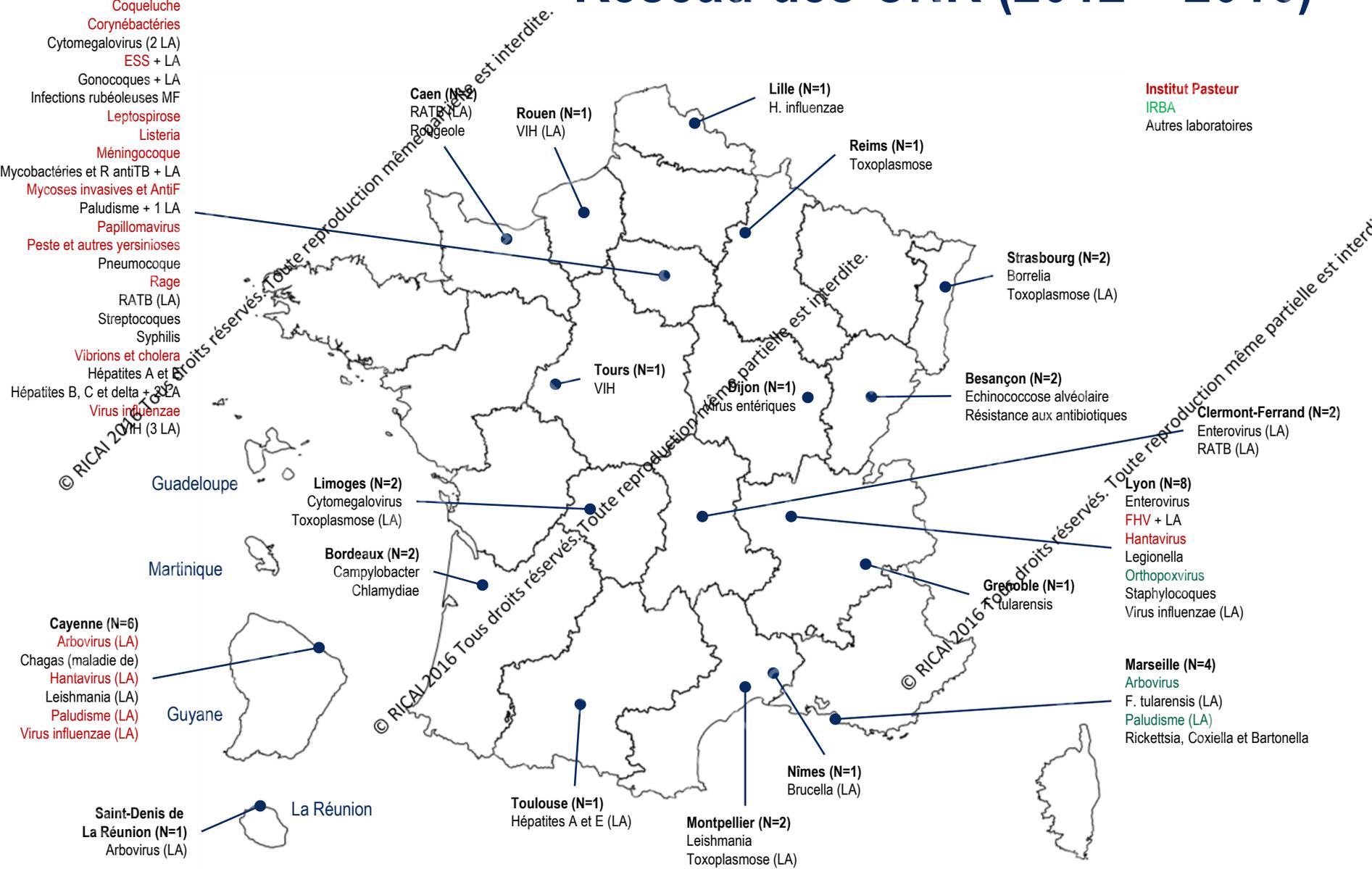
© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Réseau des CNR (2012 – 2016)

- Ile-de-France (N=41)
- ATNC + 3 LA
- Anaérobies et botulisme + LA
- Brucella
- Charbon
- Coqueluche
- Corynébactéries
- Cytomegalovirus (2 LA)
- ESS + LA
- Gonocoques + LA
- Infections rubéoleuses MF
- Leptospirose
- Listeria
- Méningocoque
- Mycobactéries et R antiTB + LA
- Mycoses invasives et Antif
- Paludisme + 1 LA
- Papillomavirus
- Peste et autres yersinioes
- Pneumocoque
- Rage
- RATB (LA)
- Streptocoques
- Syphilis
- Vibrions et cholera
- Hépatites A et B
- Hépatites B, C et delta + 3 LA
- Virus influenzae
- VIH (3 LA)

Institut Pasteur
 IRBA
 Autres laboratoires



Le réseau des CNR : Évaluation annuelle (1)

Rapport annuel d'activité 2015

Centre de national de référence des Fièvres Hémorragiques Virales

Laboratoire coordonnateur :
Unité de Biologie des Infections Virales Emergentes, Institut Pasteur

21 avenue Tony Garnier
69365 Lyon cedex 7

Année d'exercice

1. Missions et organisation
2. Expertise microbiologique
3. Surveillance
4. Alerte
5. Conseil scientifique
6. Recherche
7. Santé animale (si pertinent)
- ⊙ Programme de travail année (N+1)

Date exigible : 15 avril

Évaluation du rapport d'activité du CNR

© RICAI 2016

Indicateur	2015 (du 01/01 au 31/12)				
	Jan	Fév	Mars	Avr	Mai
Recueil de Centre VRS nationaux, centres partenaires (nombre de centres et de pays)					
Rapport des missions et des conseils scientifiques CNR					
Organisation - rapporteur des missions					
Rapport scientifique - rapporteur scientifique					
Recherche - rapporteur recherche					
Coopération internationale - rapporteur coopération internationale					
Autres (autres projets et programmes) - rapporteur autres programmes					
Évaluation globale (0-5)					

Epidémiologiste InVS

Évaluation du rapport d'activité du CNR

© RICAI 2016

Indicateur	2015 (du 01/01 au 31/12)				
	Jan	Fév	Mars	Avr	Mai
Recueil de Centre VRS nationaux, centres partenaires (nombre de centres et de pays)					
Rapport des missions et des conseils scientifiques CNR					
Organisation - rapporteur des missions					
Rapport scientifique - rapporteur scientifique					
Recherche - rapporteur recherche					
Coopération internationale - rapporteur coopération internationale					
Autres (autres projets et programmes) - rapporteur autres programmes					
Évaluation globale (0-5)					

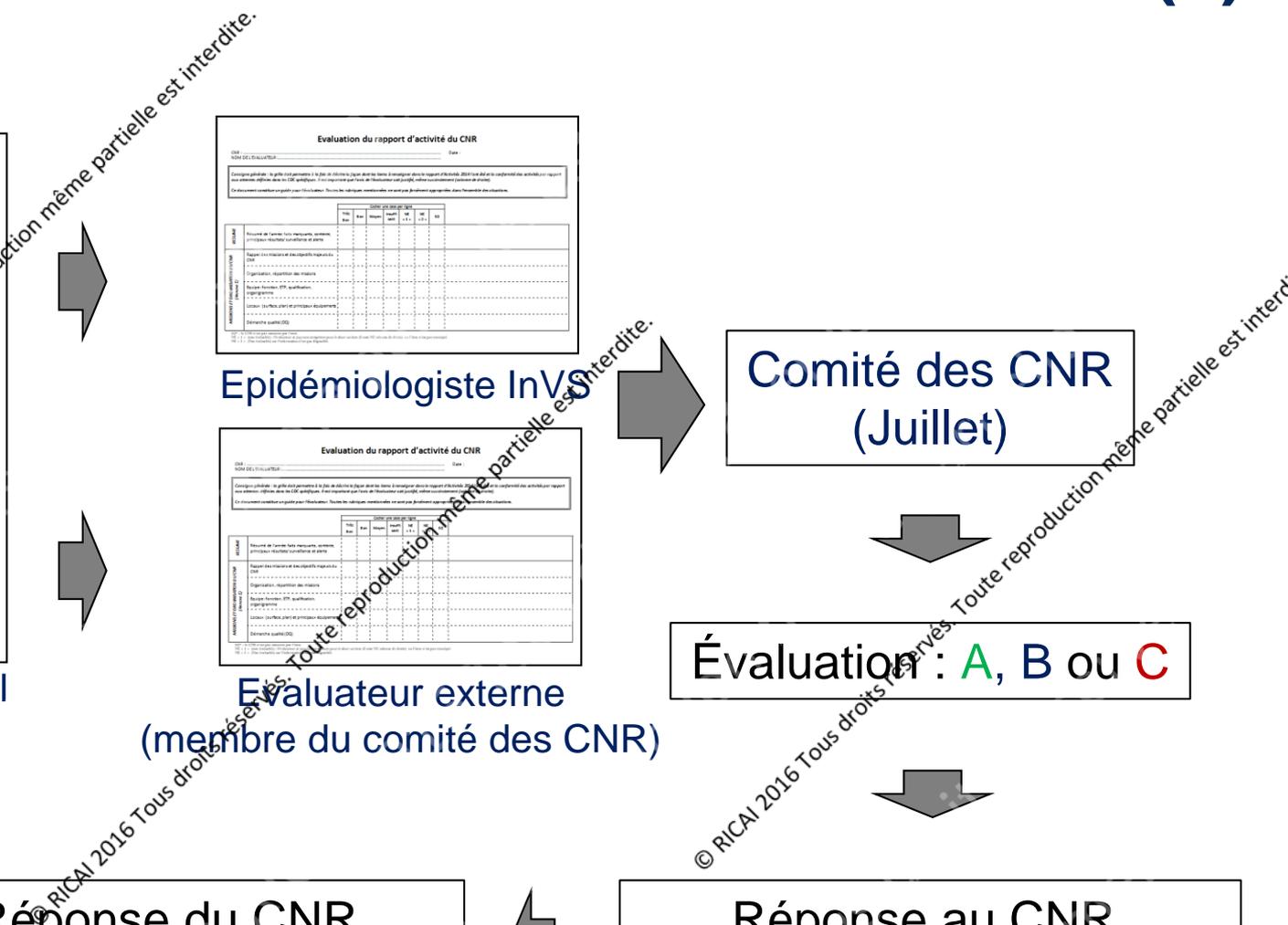
Évaluateur externe
(membre du comité des CNR)

Comité des CNR
(Juillet)

Évaluation : A, B ou C

Réponse du CNR
aux remarques si B ou C

Réponse au CNR,
avec remarques si B ou C



© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Le réseau des CNR : Évaluation annuelle (2)

- A** : Toutes les missions sont globalement bien remplies par rapport au cahier des charges
- B** : Certaines missions sont à consolider et le Comité demande au CNR d'y veiller plus particulièrement
- C** : Certaines missions sont ou apparaissent insuffisamment remplies et suscitent des réserves liées soit à des insuffisances concernant la réalisation effective de ces missions, soit à la qualité du rapport versé qui ne permet pas d'en rendre compte

- 2012 : 41 **A**, 5 **B**, 1 **C**
- 2013 : 40 **A**, 6 **B**, 1 **C**
- 2014 : 43 **A**, 4 **B**
- 2015 : à venir

➔ Bilan globalement positif

Points à améliorer : démarche qualité (précision), rapports d'activités (concision), réseau de partenaires, collaborations (LNR, internationales)

Le réseau des CNR : Gestion des DPI

- Les règles de prévention des conflits d'intérêt s'appliquent aux responsables CNR/LA et aux membres du comité des CNR
- Responsables CNR/LA (2012-2016) : engagement signé en début de mandat
 - **Article 1**: Activités génératrices de conflits d'intérêts majeurs interdites = conseil stratégique de développement ou de promotion de produits de santé auprès d'entreprises ou établissements dont les produits entrent dans le champ d'expertise du CNR
 - **Article 2**: Aucune rémunération personnelle directe de ces entreprises ou établissements
 - **Article 3**: Déclaration annuelle à Santé publique France des activités en lien avec des établissements industriels ou commerciaux (nature, financements et leurs destinations)
 - **Article 4**: Déclaration d'intérêts mise à jour au moins une fois par an
- Responsables CNR/LA (2017-2021) : précisé dans le décret du 16/06/2016
 - Respect des dispositions des articles L. 1451-1 à L. 1452-3 du code de la santé publique
- Membres du comité des CNR
 - Déclaration d'intérêts mise à jour au moins une fois par an
- Analyse par Comité interne de déontologie de Santé publique France, retour au déclarant et publication sur le site Internet de Santé publique France

Le réseau des CNR : Points forts 2012-2016

- Qualité scientifique des partenaires
- Appui microbiologique essentiels pour l'InVS / Santé publique France: -
 - pour la surveillance
 - pour l'investigation d'épidémies
- Expertise pour l'autorité en cas de contestation
- Implémentation d'un Système Qualité (Accréditation)
- Réactivité face à l'urgence : Zika, Ebola!

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Le réseau CNR : Place en Europe (1)

- EULabCap Survey (ECDC 2014) pour mesurer

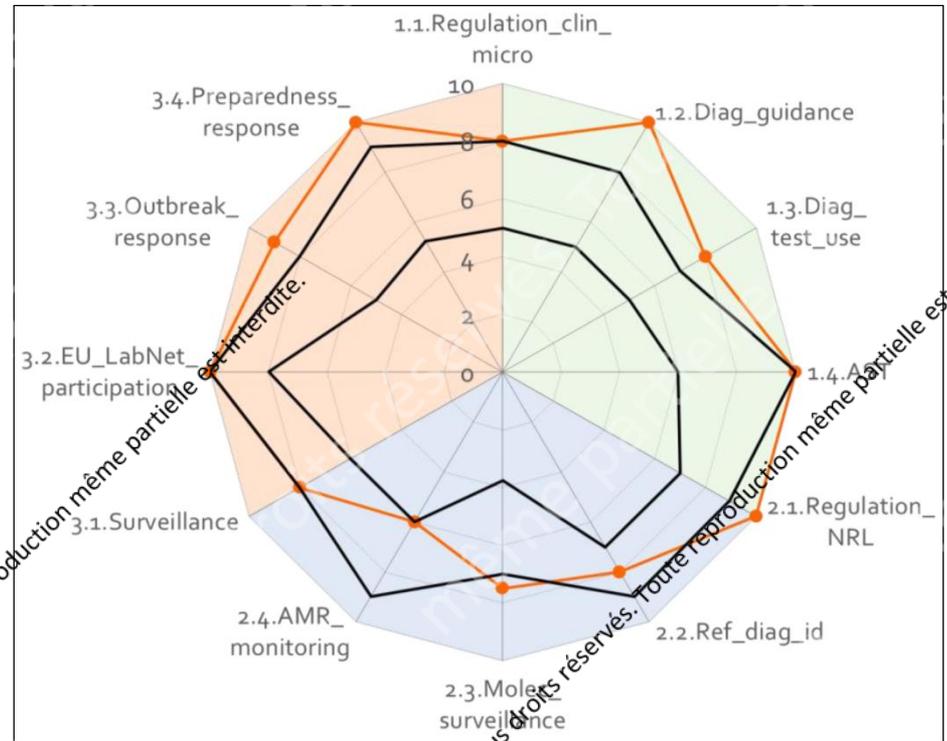
- Les fonctions de santé publique et certaines capacités techniques des laboratoires de microbiologie en Europe
- La capacité de surveillance des maladies infectieuses et la préparation à la réponse
- ... en lien avec les objectifs des politiques de santé publique européennes

- EULabCap évalue 3 niveaux

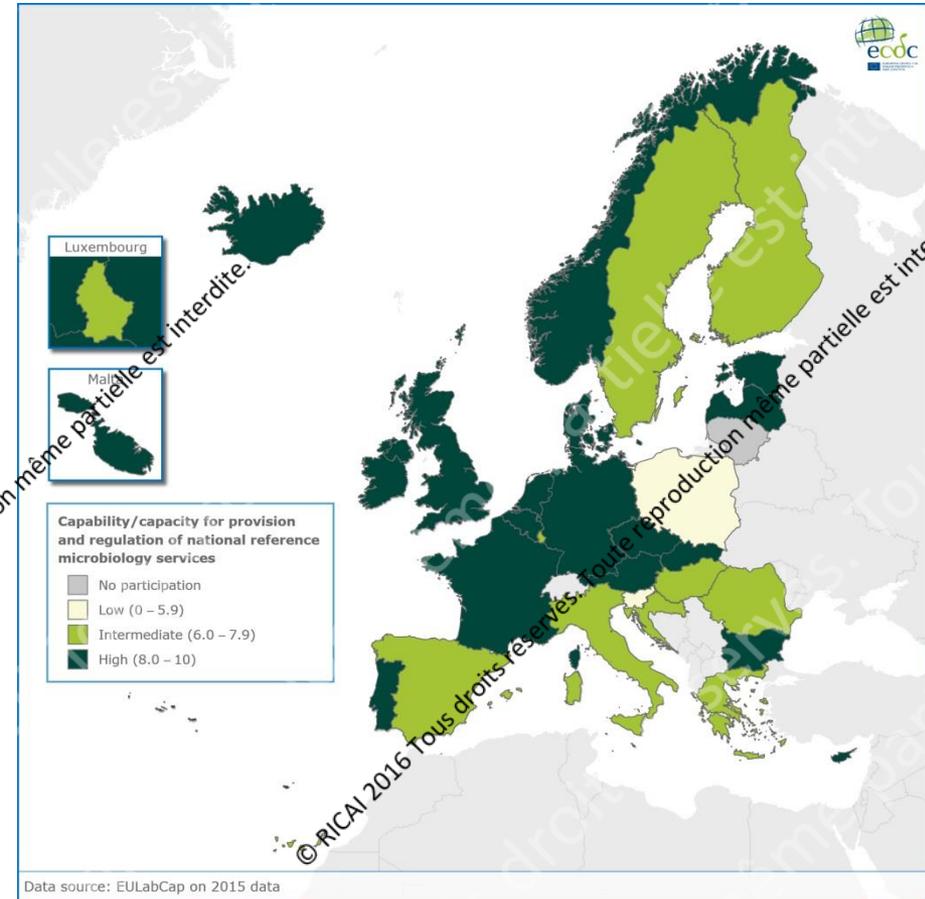
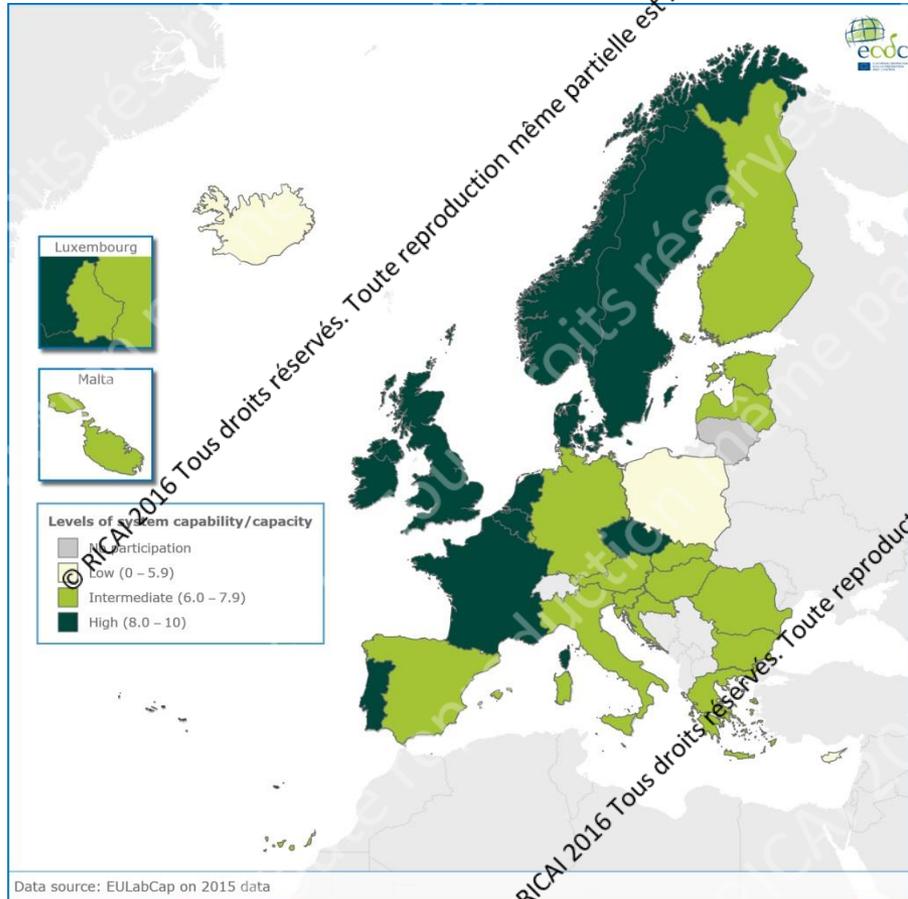
- Diagnostic primaire
- Centres Nationaux de Référence
- Surveillance et préparation à la réponse

- 30 pays (UE/EAA), 2014/2015

- Où se situe la France ?
- EULabCap performance score : 8,7/10
“Very strong capability/capacity of the public health microbiology system”



Le réseau CNR : Place en Europe (2)



Enquête ECDC / EULabCap - Résultats 2015 (publiés le 07/12/2016)

Le réseau des CNR : Bilan 2012-2016

- Un modèle qui répond aux principaux besoins
 - Base réglementaire et procédures consolidées et stables
 - Trois appels à candidatures fructueux depuis 2001
 - Évaluation scientifique/financière de chaque CNR depuis 2001
 - Système ouvert, transparent, flexible, avec gestion des liens d'intérêts
- Un réseau stable qui remplit ses missions
 - 2014: 43 CNR évalués en « A », 4 en « B », aucun en « C »
 - Contribution majeure et reconnue à la surveillance des maladies infectieuses
- Un réseau coordonné avec une animation régulière
 - 3 séminaires depuis 2012: 2013, 2014 (accréditation), 2015
 - Interventions régulières des CNR dans les congrès nationaux
 - Collaboration étroite entre microbiologistes et épidémiologistes
- Un modèle repris dans d'autres pays européens : Belgique, Allemagne, ...

L'avenir : Contraintes et défis

- Fin du mandat actuel en 2016
 - Nouveau mandat (2017–2021): appel à candidatures le 20 juin 2016
- Contraintes financières fortes
 - Budget Santé publique France : contraintes
 - Mais maintien de la dotation globale CNR 2017 au niveau de 2016
- Evolution (révolution) des techniques microbiologiques
 - Pour les CNR mais aussi pour tous les laboratoires de microbiologie
 - WGS, NGS: accompagner leur implémentation et leur évaluation
- Contexte international, européen (ECDC):
 - Anticiper la possibilité de création prochaine de Centres de référence européens
- Le besoin de mieux traiter les « urgences biologiques » / pathogènes émergents
 - Rôle de la CIBU: expertise de grande qualité et capacité utile en période de crise ; articulation à parfaire avec le réseau CNR
 - MERS-CoV, Chikungunya, Ebola (et les prochaines émergences) : importance de la délocalisation des techniques par les CNR concernés
- Réseau CNR 2017 – 2021: la nomination approche !

Le réseau des CNR 2017-2021

- **Structure: deux catégories de CNR selon les missions**
 - Centre national de Référence (expertise, conseil, contribution à la surveillance épidémiologique, alertes) : CNR coordinateur + Laboratoires associés ; n=39
 - Centre national de référence – Laboratoire expert (expertise et conseil) ; n=5
- **Regroupement de thématiques**
 - CNR Virus des infections respiratoires (dont la grippe)
 - CNR Infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes
 - CNR Virus de la rougeole, de la rubéole et des oreillons
 - CNR Méningocoques et *Haemophilus influenzae*
- **Extension du périmètre de certains CNR**
 - CNR des Herpes Virus: extension du périmètre du CNR Cytomégalovirus
 - CNR Échinococcoses: extension du périmètre du CNR Échinococcoses alvéolaires
- **Création de 5 CNR–Laboratoires experts**
 - CNR-LE Brucellose: évolution du précédent CNR
 - CNR-LE Charbon: évolution du précédent CNR
 - CNR-LE *Francisella tularensis*: évolution du précédent CNR
 - CNR-LE Orthopoxvirus: évolution du précédent CNR
 - CNR-LE Cryptosporidioses: création
- **Suppression d'un CNR**
 - CNR Maladie de Chagas en Guyane

Réseau CNR 2017 – 2021 (N=39+5)

- AGENTS TRANSMISSIBLES NON CONV. (ATNC)
- ANAEROBIES ET BOTULISME
- ARBOVIRUS
- BORRELIA
- CAMPYLOBACTER ET HELICOBACTER
- COQUELUCHE ET AUTRES BORDETELLOSES
- CORYNEBACTERIES DU COMPLEXE DIPHTHERIAE
- ECHINOCOCCOSE
- ENTEROVIRUS ET PARECHOVIRUS
- ESCHERICHIA COLI, SHIGELLES, SALMONELLES
- FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES
- HANTAVIRUS
- HERPES VIRUS
- IST BACTERIENNES
- LEGIONELLA
- LEISHMANIA
- LEPTOSPIROSE
- LISTERIA
- MENINGOCOQUES & HAEMOPHILUS INFLUENZAE
- MYCOBACTERIES ET RESISTANCE AUX ANTITUBERCUL.
- MYCOSES INVASIVES ET ANTIFONGIQUES
- PALUDISME
- PAPILOMAVIRUS
- PESTE ET AUTRES YERSINIOSES
- PNEUMOCOQUES
- RAGE
- RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES
- RICKETTSIA COXIELLA ET BARTONELLA
- ROUGEOLE, OREILLONS, RUBEOLE
- STAPHYLOCOQUES
- STREPTOCOQUES
- TOXOPLASMOSE
- VIBRIONS ET CHOLERA
- VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH)
- VIRUS DES HEPATITES à TRANSM. ENTERIQUE (A ET E)
- VIRUS DES HEPATITES B, C ET DELTA
- VIRUS ENTERIQUES (entérovirus exclus)
- VIRUS DES INFECTIONS RESPIRATOIRES

- BRUCELLA
- CHARBON
- FRANCISELLA TULARENSIS
- POXVIROSES HUMAINES
- CRYPTOSPORIDIOSES

CNR-LABORATOIRES EXPERTS

+ CNR Risques infectieux transfusionnels (à venir)

CNR

© RICA 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Remerciements

- Aux responsables et personnels des 47 CNR et 35 LA qui ont constitué le réseau 2012-2016 des CNR
- Aux candidats du mandat 2017-2021 et leur patience
- Aux membres du Comité des CNR
- À Fanny Legrand, Virginie Bufkens, Marie-José Letort, Anne-Sophie Barret pour leur aide dans la coordination de ce réseau

Merci pour votre attention!