



RAPPORT ANNUEL

D'ACTIVITE 2023

Année d'exercice 2022

CNR Choisissez un élément.

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire CNR	Institut de Recherche Biomédicale des Armées / IRBA	Olivier FERRARIS
Laboratoire Associé	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
Laboratoire Associé	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
Laboratoire Associé	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
Laboratoire Associé	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

GUIDE DE REMPLISSAGE

Conformément à l'arrêté du 2 mars 2022 fixant leur cahier des charges, les Centres Nationaux de Référence (CNR) sont tenus de transmettre chaque année un rapport annuel portant sur l'activité du CNR pour l'année « N » à Santé publique France avant la fin du premier semestre de l'année « N+1 ». Ce rapport doit être conforme au rapport-type national défini par le Comité des CNR aux fins de définir un cadre de présentation homogène des activités du CNR et de ses éventuels laboratoires associés.

Si le CNR comporte un ou plusieurs laboratoires associés, le CNR – Laboratoire coordonnateur doit présenter un rapport commun faisant la synthèse des activités des laboratoires concourant aux missions du CNR.

Ce rapport décrit les activités du CNR et produit une analyse des données recueillies au cours de l'année « N ». Il doit être concis, éviter les redondances, privilégier les illustrations pour les résultats (graphes, cartes, tableaux). Il s'agit de fournir un travail de synthèse mettant en exergue les points forts du bilan d'activité de l'année.

Ce rapport doit inclure un résumé analytique, en français et en anglais, de 300 mots maximum (2700 caractères) destiné à être publié sur le site de Santé publique France.

Ce rapport comporte 3 annexes, regroupées à la fin du document :

- Les annexes 1 et 2 ont pour objet de rappeler les missions et l'organisation du CNR d'une part, ses capacités techniques d'autre part. Ces éléments sont pour la plupart déjà disponibles dans votre dossier de candidature. Seuls les éléments nouveaux (changement d'organisation, de locaux, nouvelles capacités ...) doivent figurer dans le corps du rapport.
- L'annexe 3 regroupe des informations confidentielles, à l'attention de Santé publique France et de son Comité des CNR, non destinées à être rendues publiques : permanence du CNR, détenteurs d'autorisations MOT (Micro-Organismes et Toxines), détenteurs d'autorisations d'exercer la biologie médicale (AEBM), résultats de recherche non encore publiés ou sous embargo, difficultés rencontrées, liste des activités menées par le CNR en lien avec des entreprises ou établissements industriels ou commerciaux dont les produits entrent dans le champ d'expertise du CNR (cf déclarations d'intérêts et engagement déontologique signé par les responsables des CNR (en précisant la nature des activités, les financements éventuels obtenus et la destination de ces financements). Cette annexe 3 doit figurer dans un document PDF distinct ou être détachable de la version papier fournie.

Il vous est demandé de respecter rigoureusement ce plan-type qui concorde avec celui de la grille d'évaluation utilisée par les experts du Comité. A l'exception de son annexe 3, ce rapport annuel d'activité a vocation à être publié sur le site web du CNR.

NB : Les contrôles de contenus insérés dans la matrice du document sont supprimés dès que vous commencez la saisie, ils rappellent ce qui est attendu par les experts du Comité des CNR

Guide de remplissage	2
Résumé analytique	5
Faits marquants	5
Executive summary	6
Highlights	6
1. Missions et organisation du CNR	7
Organigramme	7
Mission et Organisation	7
Démarche Qualité	8
2. Activités d'expertise	9
2.1 Evolution des techniques	9
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse	9
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	9
2.4 Collections de matériel biologique	10
2.5 Activités d'expertises	12
2.6 Activités de séquençage	13
2.7 Partage de séquences produites par les CNR	14
3. Activités de surveillance	14
3.1 Description du réseau de partenaires	14
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	15
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	15
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	16
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	16
4. Alertes	18
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	19
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	19
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	20
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)	20
6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR	21
6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	21
6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	22

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux.....	24
8. Programme d'activité pour les années suivantes	25
1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR	26
1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	26
1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés.....	26
1.3 Locaux et équipements	27
1.4 Collections de matériel biologique.....	28
1.5 Démarche qualité du laboratoire	28
2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR.....	29
2.1 Liste des techniques de référence.....	29
2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR	29
3. Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques)	30
3.1 Permanence du CNR	30
3.2 Autorisations MOT	30
3.3 Autorisations d'exercer la biologie médicale	31
3.4 Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo.....	31
3.5 Difficultés rencontrées par le CNR au cours de l'année N, y compris en termes de mise à disposition de la subvention versée par Santé publique France.....	31
3.6 Liste des activités menées par le CNR en lien avec des entreprises ou établissements industriels ou commerciaux dont les produits entrent dans le champ d'expertise du CNR.....	31
3.7 Autres remarques à destination du comité des CNR	32

RESUME ANALYTIQUE

Faits marquants

Au cours de ses mandats, le CNR-Laboratoire Expert a développé ses capacités d'expertise afin d'identifier et de caractériser les souches qui lui sont adressées.

Le CNR-Laboratoire Expert s'attache à diagnostiquer en plus des orthopoxvirus, les parapoxvirus, les molluscipoxvirus ainsi que les yatapoxvirus. L'isolement des souches est réalisé dans les laboratoires de niveau de confinement adéquat, le CNR-Laboratoire Expert disposant d'un accès à des laboratoires de niveau de confinement 2, 3 et 4.

Dans la famille des poxviridae, les orthopoxvirus, les parapoxvirus et les yatapoxvirus, trois genres connus pour causer des zoonoses humaines et le genre molluscipoxvirus sont des virus très répandus et susceptibles d'infecter l'homme avec une morbidité et mortalité associée faible. L'exception vient du genre orthopoxvirus avec selon les espèces une morbidité et une mortalité associée qui peut être importante. Quatre orthopoxvirus ont été décrits depuis longtemps comme pathogènes pour l'homme : le virus de la variole, le virus de la vaccine, le virus cowpox et le virus monkeypox.

Compte tenu de l'augmentation d'événements zoonotiques en lien avec une espèce du genre orthopoxvirus et en particulier de l'augmentation de cas confirmés d'infection par un virus monkeypox depuis 2017, le CNR LE orthopoxvirus a mis à jours les PCR d'identification de ce genre et en particulier celles concernant l'identification du virus monkeypoxvirus.

Au mois de mai 2022, des cas autochtones d'infection par un virus monkeypox ont été confirmés en Angleterre, puis au Portugal. Le 19 mai, le CNR LE orthopoxvirus identifiait le premier cas Français de mpox. Cette épidémie déclarée le 22 Juillet 2022, urgence de santé publique par l'OMS a touché plus de 110 pays avec plus de 80000 cas confirmés recensés.

Le CNR LE orthopoxvirus a maintenu, dès le premier weekend qui a suivi l'identification, une astreinte 7jours/7 pendant plus d'un mois. Parallèlement à sa contribution à la surveillance, le CNR LE orthopoxvirus a rapidement transféré la technique d'identification du mpox, puis validé les kits CE-IVD et RUO pour l'identification du monkeypox virus.

Le CNR LE orthopoxvirus a répondu à sa mission de conseil de par sa participation à la rédaction de saisines, de recommandations nécessaire à la structuration de la réponse à cette épidémie.

Parallèlement à sa contribution à la surveillance des études concernant la sensibilité du virus aux molécules antivirales disponibles ont été réalisées ainsi qu'un soutien à l'étude de cas.

Cette épidémie a renforcé les axes de recherche et développement, en particulier le développement de moyens prophylactiques et thérapeutiques.

EXECUTIVE SUMMARY

Highlights

Over the course of its mandates, the CNR has developed its expertise in identifying and characterizing the strains it receives.

In addition to orthopoxviruses, the CNR also diagnoses parapoxviruses, molluscipoxviruses and yatapoxviruses. Strains are isolated in laboratories at the appropriate containment level, having access to laboratories at containment levels 2, 3 and 4.

In the poxviridae family, orthopoxviruses, parapoxviruses and yatapoxviruses, three genera known to cause human zoonoses and the molluscipoxvirus genus, are very widespread viruses capable of infecting humans with low associated morbidity and mortality. The exception is the orthopoxvirus genus, which, depending on the species, can cause significant morbidity and associated mortality. Four orthopox viruses have been described as pathogenic to humans: smallpox virus, vaccinia virus, cowpox virus and monkeypox virus.

Given the increase in zoonotic events linked to a species of the orthopoxvirus genus and, in particular, the increase in confirmed cases of infection by an monkeypox virus since 2017, the CNR has updated the PCRs for identifying these genus and, in particular, those for identifying the monkeypox virus.

In May 2022, autochthonous cases of monkeypox virus infection were confirmed in England and then in Portugal. On 19 May, the CNR identified the first French case of mpox. This epidemic, declared as a public health emergency by the WHO on 22 July 2022, has affected more than 110 countries, with more than 80,000 confirmed cases recorded.

From the first weekend after identification, the CNR was on call 7 days a week for over a month. In parallel with its contribution to surveillance, the CNR rapidly transferred the mpox identification technique, then validated the CE-IVD and RUO kits for the identification of monkeypox virus.

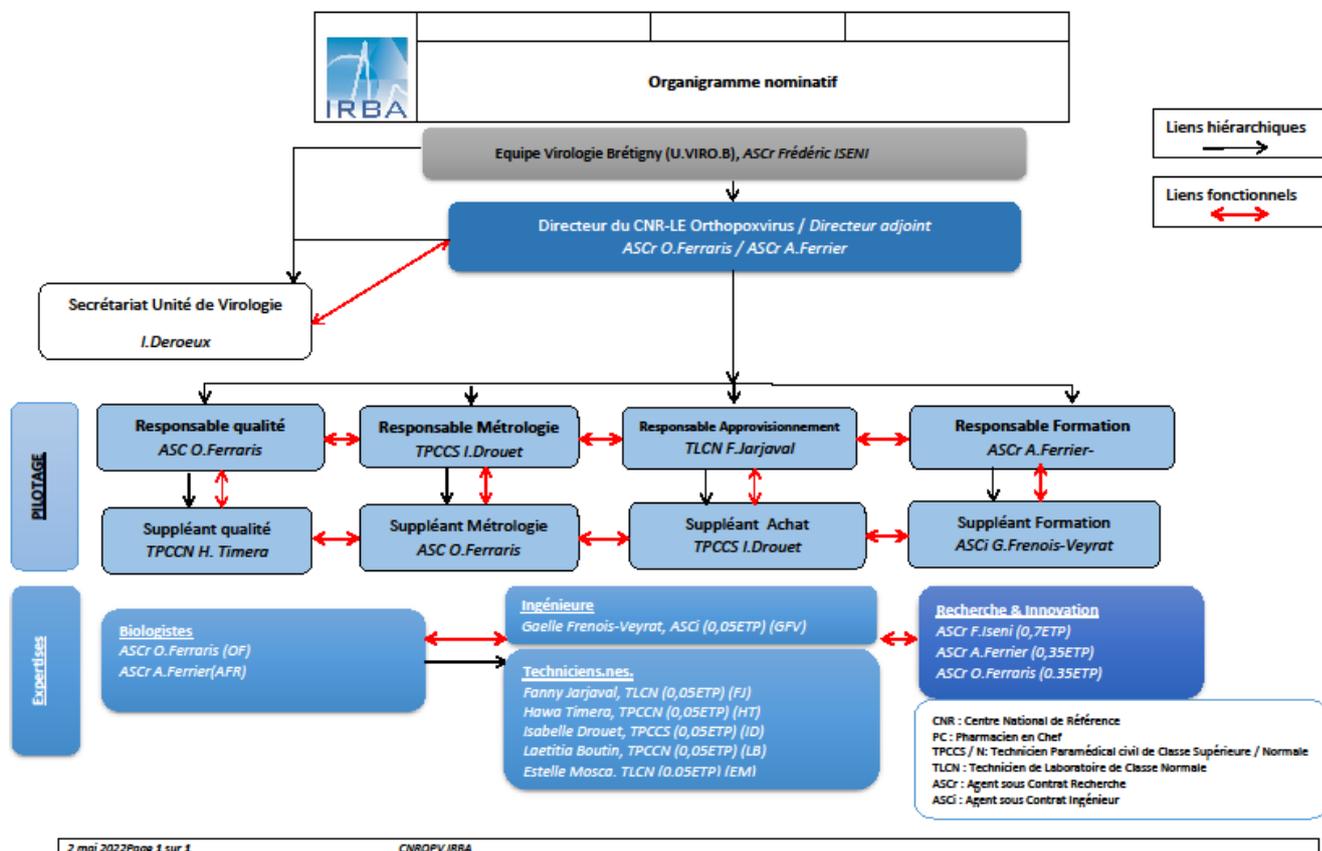
The CNR fulfilled its advisory role by participating in the drafting of referrals and recommendations needed to structure the response to this epidemic.

At the same time as contributing to surveillance, studies were carried out into the sensitivity of the virus to available antiviral molecules, and support was provided for case studies.

This epidemic has strengthened the focus of research and development, in particular the development of prophylactic and therapeutic methods.

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme



Mission et Organisation

Il n'y a pas d'évolution dans l'organisation présenté pour répondre au mandat 2022-2027.

Au niveau managérial, le CNR-LE orthopoxvirus s'appuie sur les services informatiques et qualités de l'IRBA avec la mise à disposition de logiciels pour la gestion documentaire et pour la gestion de l'activité de laboratoire de biologie médicale.

Au niveau technique, l'activité du laboratoire est basée sur l'utilisation priorisée des locaux de l'unité de virologie. Le CNR-LE orthopoxvirus dispose de locaux NSB2 pour la réception, l'enregistrement et le traitement des échantillons. Il dispose également de locaux NSB3 priorités pour le traitement des suspicions d'orthopoxviroses simiennes et variole. Le CNR LE dispose d'un accès à un laboratoire NSB4.

Afin de remplir les missions définies pour le CNR-LE orthopoxvirus, le laboratoire maintiendra son organisation actuelle, basée sur la présence de deux biologistes (autorisations d'exercer la biologie médicale) et d'un pool de technicien.nes en mise à disposition.

Pour répondre à l'accroissement d'activité pendant l'épidémie mpox, une astreinte technique est renouvelée tous les 15 jours pour la partie diagnostic par biologie moléculaire. Le traitement des demandes comme la sérologie ou le séquençage ne rentre pas dans la réponse de diagnostic patient mais dans une expertise complémentaire. Les

activités de sérologie et séquençage sont traitées par deux groupes distincts composés d'un biologiste et d'une technicienne dans les deux cas. La prise en charge est intégrée aux travaux de recherches du groupe.

Démarche Qualité

Attestation d'accréditation n°8-4084 rév 4. Date de prise d'effet le 06/01/2023. Date de fin de validité le 28/02/2026.

L'évaluation de surveillance SH-22-0089 s'est déroulée du 06/10/2022 au 07/10/2022.

Au vu des éléments évalués, l'équipe d'évaluation a maintenu sa confiance dans le laboratoire pour la réalisation des examens de sa portée d'accréditation et l'amélioration de son système de management de la qualité. L'évaluation de surveillance SH-22-0089 a été clôturée avec l'établissement de 6 fiches d'écart non critiques.

2. Activités d'expertise

Début mai 2022, des cas de variole du singe (mpox) sans lien direct avec un voyage dans un pays endémique ont été mis en évidence. L'OMS a déclaré le 23 juillet 2022 une urgence de santé publique de portée internationale concernant la mpox, cette urgence a pris fin le 11 mai 2023. Le nombre de cas a augmenté pour atteindre un pic de contaminations fin juin/début juillet 2022. Le nombre de cas confirmés a baissé progressivement d'août à décembre 2022.

Le CNR a été impacté par la réalisation de confirmations d'infections, par l'organisation du transfert de la technique d'identification du virus monkeypox et par la validation de trousse RUO et CE-IVD pour l'identification du virus monkeypox.

L'activité de conseil a fortement augmenté tant aux travers de sollicitations téléphoniques (7/7 jours, 8h-22h pendant 3 mois), par courriel ou par la participation à différents groupes de travail.

2.1 Evolution des techniques

Mise en place des techniques de séquençage par SANGER et par NGS dans le cadre de l'activité de CNR.

Mise en place de la technique de séro-neutralisation dans le cadre de l'activité de CNR.

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

Des trousse pour l'identification qualitative de l'ADN du virus monkeypox dans les échantillons cliniques provenant de personnes suspectées d'être infectées par le virus monkeypox par leur professionnel de santé ont été testées par le CNR afin de vérifier la spécificité de détection de ces trousse.

Au total, 62 trousse ont été testées. Les trousse validées (RUO et CE-IVD) ont fait l'objet d'un rapport transmis à l'ANSM pour vérification des mentions CE-IVD puis publiés sur le site internet du CNR ainsi que sur le site de la SFM.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Les techniques d'identification qualitative de l'ADN du virus monkeypox et du genre orthopoxvirus dans les échantillons cliniques provenant de personnes suspectées d'être infectées par le virus monkeypox par leur professionnel de santé ont été fournis à :

ARS	Sites identifiés pour l'analyse	Témoins Positifs transférés
ARA	HCL Lyon (ESR)	orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
BFC	CHU Besançon CHU Dijon	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
Bretagne	CHU Rennes (ESR)	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
CVL	CHU de Rouen	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
Grand-Est	CHU Strasbourg (ESR)	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus

	CHU Nancy (ESR) CHU Reims	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
Guyane	Institut Pasteur Guyane	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
HDF	CHU de Lille (ESR) CHU Amiens	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
IDF	AP-HP Bichat, AP-HP Pitié Salpêtrière AP-HP Cochin AP-HP Henri Mondor AP-HP Versailles AP-HP Paul Brousse AP-HP Avicenne	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
La Réunion	CHU Nord de la Réunion (ESR)	Monkeypoxvirus
Martinique	Institut Pasteur de Guadeloupe	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
Nouvelle-Aquitaine	CHU Poitiers	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
Normandie	CHU Rouen (ESR)	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
Occitanie	CHU Toulouse (ESR)	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus
PDL	CHU Angers CHU Nantes	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus Monkeypoxvirus
PACA	CHU Nice CHU Toulon	Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus Orthopoxvirus / Monkeypoxvirus

2.4 Collections de matériel biologique

Outre la réception d'échantillons pour la confirmation biologique des cas suspects, le CNR LE orthopoxvirus a réceptionné pour stockage, en application du décret n°2010-736 du 30 Juin 2010 relatif aux microorganismes et toxines, 2216 échantillons.

Les échantillons étaient soit d'origine cutanéomuqueuse ou soit oro-pharyngées. Plus marginalement, des liquides de pustules, sang, urine, liquide séminal, salive, biopsie ont été réceptionnés.

Le mode de prélèvement principal des échantillons était principalement par écouvillonnage avec maintien en milieu de transport.

A des fins de stockage, le CNR LE Orthopoxvirus (CNR LE OPV) a aliquoté les échantillons dans des cryotubes 1.8ml.

Les laboratoires qui ont transféré les échantillons en application du décret relatif aux microorganismes et toxines sont :

ARS	Site identifié
ARA	HCL Lyon (ESR) CHU St Etienne CHU Grenoble CH Clermont Ferrand CH Annecy
BFC	CHU Dijon

Bretagne	CHU Rennes (ESR)
CVL	CHU de Rouen CHRU Tours
Grand-Est	CHU Strasbourg (ESR) CHU Nancy (ESR) CHU Reims
HDF	CHU de Lille (ESR) CHU Amiens
IDF	AP-HP Bichat, AP-HP Cochin AP-HP Versailles AP-HP Paul Brousse CH André Grégoire CH Tenon
Nouvelle-Aquitaine	CHU Poitiers CHU Bordeaux CHU Limoges
Normandie	CHU Rouen (ESR)
Occitanie	CHU Toulouse (ESR)
PDL	CHU Angers CHU Nantes
PACA	CHU Nîmes CH Cannes IHU Marseille Laboratoire des bouches du Rhône (LDA13)
	Institut Pasteur Paris
	Laboratoire CERBA
	Eau de Paris

Distribution :

Comme indiqué dans le tableau 2.3, le CNR LE orthopoxvirus a transféré les plasmides de contrôle des PCR permettant l'identification du genre orthopoxvirus (26*) et de l'espèce monkeypoxvirus (28).

Du matériel génétique a également été transféré à l'IHU de Marseille (7), le CHU de Grenoble (19), le CH Saint Louis (10), Biomérieux (2).

Le CNR LE orthopoxvirus a restitué le matériel biologique transféré en attente d'autorisation de détention au CHU de Toulouse (245).

**les chiffres indiqués entre parenthèse correspondent au nombre de tubes transférés.*

2.5 Activités d'expertises

Au cours de l'année 2022, les demandes sont parvenues de CHU et LABM métropolitain et outre-mer (CH Cayenne, CHU Martinique, CHU Guadeloupe).

Bilan du diagnostic viral

BILAN 2022	
N Dossier Unique	696
N Dossier de cas suivi	3
N Dossier Animaux	1

*Un dossier est créé par patient et regroupe tous les échantillons du patient. Un dossier de cas suivi correspond au regroupement des échantillons réceptionnés pour un patient à différentes dates.

Répartition des cas positifs en fonction du genre

Répartition par genre		Diagnostic						
		MPXV	ORFV	PCPV	MCV	VZV	NEGATIF	NonTesté
N Femme	87	2	4	1		1	78	1
N Homme	613	347	5	1		2	241	7
N Non renseigné	6	3					3	
N Animaux	1						1	

*Répartition du genre des patients dont les échantillons ont été reçus pour un diagnostic. Le nombre de cas de MPXV (monkeypox virus), ORFV (orf virus), PCPV (pseudocowpox virus), MCV (molluscipox virus), est réparti par genre. Le diagnostic VZV n'est pas réalisé par le CNR mais correspond à une information transmise par le laboratoire prescripteur.

Nombre de prélèvements reçus

	Nombre de Prélèvements
Janvier-Avril	7
Mai	105
Juin	289
Juillet	345
Août	249
Septembre	53
Octobre	16
Novembre	16
Décembre	13
TOTAL	1094

Description des prélèvements reçus

Prélèvement	Nombre	Type de prélèvement	Nombre
Cutanéo-muqueux	884	Ecouvillon + UTM	879
		Ecouvillon	100
		Biopsie	11
Oropharyngé	108		
Fluide	75	Sang	23
		Sérum	24
		Plasma	4
NSP	27	ADN	25
		Autre	28
TOTAL	1094		1094

2.6 Activités de séquençage

	NGS	SANGER
<i>N séquençages</i>	45	26
<i>N séquences complètes</i>	2	26
<i>N séquences incomplètes</i>	28	-
<i>N séquences non interprétables</i>	15	-

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?

<input type="checkbox"/> NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<p>Pour le séquençage NGS : Le matériel est commun au département 2Mi, ce dernier est géré via un planning de réservation. Le CNR est en charge de la préparation des échantillons ainsi que de la réalisation du séquençage. Pour le séquençage sanger, le CNR transfère le matériel génétique à la société Genoscreen pour la réalisation du séquençage.</p> <p>Les séquençages NGS sont réalisés avec la technologie MinION Oxford nanopore.</p>

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?

<input type="checkbox"/> NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<p>Type d'accès (interne ou externe au CNR) ; si externe, précisez quelle(s) plateforme(s)</p> <p>Le département 2Mi dispose d'une bio-informaticienne pour le traitement des données brut de séquençage. Les séquences consensus générées sont transférées au CNR LE orthopoxvirus pour la réalisation des analyses.</p>

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?

<input type="checkbox"/> NON	Si NON, est-ce prévu ? A quelle échéance ?
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	Investigations dans le cadre de la surveillance de cas (cas groupés, recherche de mutations de résistance).

Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrivez ci-dessous les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) et précisez si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquez alors lesquelles)

Les analyses avaient pour objectif de répondre à l'analyse phylogénétique et à la recherche de mutations de résistances aux molécules antivirales.

Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :

NA

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

nombre de souches séquencées : 30

Les deux premiers isolats de la crise mpox ont été séquencés. En cours d'épidémie, le séquençage a été réalisé dans le cadre de clusters et de patients ayant suivi un traitement antiviral.

Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences :génomés assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?

Dans les bases de données fermées : **Bases de données interne**

Dans des bases de données publiques (European Nucleotide Archive (ENA) par exemple) avec ou sans métadonnées associées : **GenBank**

2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Monkeypoxvirus MPXV_IRBA22-11 ON755039

Monkeypoxvirus MPXV_IRBA22-14 ON755040

Monkeypoxvirus OQ172215

Monkeypoxvirus OQ172216

3. Activités de surveillance

L'activité du CNR a été fortement impactée par l'épidémie mpox qui a débuté en Mai 2022. Les résultats de surveillance ci-dessous correspondent aux données traitées à partir des échantillons reçus par le CNR pour diagnostic.

3.1 Description du réseau de partenaires

- SANTE PUBLIQUE France, Direction des maladies infectieuses pour la gestion des suspicions orthopoxvirus et l'enregistrement des déclarations obligatoires lors de la confirmation d'infection par un orthopoxvirus.
- Les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) dont ESR (Etablissement de santé de références), Centres Hospitaliers Régionaux (CHR), Centres Hospitaliers Universitaires Intercommunal (CHI), et laboratoires de biologies médicales métropolitains et outre-mer.

Répartition géographique :

En début de crise, les échantillons sont parvenus principalement de la région Ile de France. LABM et CHU ont transférés les échantillons pour diagnostic.

Après le transfert de la technique de diagnostic, les ESR ont majoritairement réceptionnés et traités les demandes. Les demandes de diagnostic sont alors parvenues de LABM, de CH ou de CHU pour demande de confirmation.

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

Analyse des résultats du CNR en fonction de l'âge et du genre des patients :

Répartition par âge / Homme		MPXV	ORFV	PCPV	MCV	VZV	NEGATIF
<18		2	0	0		0	29
]18-30]		78	1	1		2	65
]30-45]		170	4	0		0	74
]45-65]		61	0	0		0	48
>65		4	0	0		0	12
Répartition par âge / Femme		MPXV	ORFV	PCPV	MCV	VZV	NEGATIF
<18		0	0	0		1	13
]18-30]		1	0	0		0	25
]30-45]		1	1	1		0	17
]45-65]		0	3	0		0	12
>65		0	0	0		0	6

Les échantillons reçus par le CNR LE orthopoxvirus sont représentatifs de la répartition en âge et en genre de la population impactée par le mpox.

Le mpox a majoritairement impacté des hommes âgés entre 30 et 45 ans.

3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

Le CNR LE orthopoxvirus a contrôlé la résistance du MPXV au Tecovirimat vis-à-vis de la première souche de MPXV isolé à partir du premier cas confirmé Français (Tecovirimat is effective against human monkeypoxvirus in vitro at nanomolar concentrations. Frenois-Veyrat G et al. Nat Microbiol. 2022).

Le CNR LE orthopoxvirus n'a pas réalisé de surveillance de la résistance des agents pathogènes de façon systématique, mais uniquement dans le cadre de suivi de patients qui ont reçu dans leur parcours de soin un traitement au Tecovirimat (Cf 3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance).

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France par la déclaration de cas confirmés d'infection à orthopoxvirus.

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Cas groupé Juillet 2022- Hôpital Bichat

Objectifs de l'enquête : Caractérisation d'une chaîne de contamination, entre 3 femmes transsexuelles, qui partagent un même logement sans mesures de distanciation.

Partenaires : Hôpital Bichat

Contribution du CNR : Séquençage à partir de l'échantillon primaire ou du virus isolé de cet échantillon.

Principaux résultats : Réalisation du séquençage des échantillons avec mise en évidence de mutations communes aux 3 virus. Les mutations ont été mis en évidence sur des gènes codant pour des protéines impliquées dans l'échappement immunitaire. Les trois virus ont été apparentés au clade 2B1.

Valorisation : Compte rendu d'analyse

Cas persistance post traitement antiviral 2022- CHU Lille

Objectifs de l'enquête : Dans le cadre du suivi d'un patient qui présente une forme sévère de mpox et qui a suivi un traitement antiviral (Tecovirimat). Ce patient a eu trois phases d'éruption, la première avant le traitement antiviral, les deux suivantes en cours de traitements.

Partenaires : CHU Lille

Contribution du CNR : Demande de séquençage à partir de l'échantillon primaire, du suivi du caractère infectieux des lésions (diagnostic PCR et mise en culture). Le statut immunitaire du patient a été complété par la réalisation de sérologies.

Principaux résultats : La réalisation du séquençage sur des échantillons avant et après traitement au Tecovirimat a confirmé l'absence de mutations de résistance à l'antiviral sur le gène cible (F13L). La résolution complète a été observé 80 jours après l'apparition des premiers signes cliniques, avec une absence de virus répliatif sur les lésions 23 jours après le début des signes cliniques (lésions). Les isolats ont été apparentés au clade 2B1.

Valorisation : Article soumis à Infectious Diseases Now n°INFDIN-D-23-00049R1. Accepté le 27/06/2023.

Cas persistance post traitement antiviral 2022- Hôpital St Antoine

Objectifs de l'enquête : Dans le cadre du suivi d'un patient qui présente une forme sévère de mpox et qui a suivi un traitement antiviral (Tecovirimat). Ce patient a eu une rechute post traitement antiviral. De l'ADN du virus monkeypoxvirus a été mis en évidence sur des lésions 7 mois après les premiers signes cliniques.

Partenaires : Hôpital St Antoine

Contribution du CNR : Séquençage pour mise en évidence de mutations de résistances à la suite du traitement antiviral.

Principaux résultats : La réalisation du séquençage sur les échantillons avant et après traitement au Tecovirimat a confirmé l'absence de mutations de résistance à l'antiviral sur le gène cible (F13L). La résolution complète a été observé 7 mois après l'apparition des premiers signes cliniques. La réalisation de séro-neutralisations à partir de prélèvements à J+7 mois a mis en évidence la présence d'anticorps neutralisants spécifiquement la répliation du monkeypox virus.

Valorisation : Compte rendu d'analyse

Cas réinfection post traitement antiviral 2022- Hôpital St Louis

Objectifs de l'enquête : Dans le cadre du suivi d'un patient qui a présenté seconde infection à mpox 97 jours post résolution complète d'une première infection à mpox.

Partenaires : Hôpital St Louis

Contribution du CNR : Séquençage pour comparaison de séquence entre les virus responsables des deux infections espacées de 97 jours

Principaux résultats : Les deux souches ont été apparentées à la lignée B1 du sous type IIb.

Valorisation : Zeggagh, Jeremy, Olivier Ferraris, Maud Salmona, Arnaud Tarantola, Jean-Michel Molina, et Constance Delaugerre. 2023. « Second Clinical Episode of HMPX Virus in a Man Having Sex with Men ». The Lancet, mars.

Sérologies

Objectifs de l'enquête : Evaluation de la séroconversion post infection ou post vaccination.

Contribution du CNR : Les sérologies (séro neutralisations) ont été réalisés uniquement dans le cadre des expertises post diagnostic. Les sérologies ont également été réalisé dans le cadre de contaminations accidentelles avec des orthopoxvirus non monkeypox virus.

4. Alertes

L'année 2022 a été marquée par l'émergence de cas d'infection à virus monkeypox avec une transmission interhumaine importante.

Dès les premiers cas européens Santé Publique France a alerté le CNR LE orthopoxvirus. L'information concernant les premiers cas confirmés a été transférée à SPF.

Le CNR LE orthopoxvirus a été sollicité par la DGS pour la participation aux points « plan d'action mpox », en particulier pour des points sur la capacité et l'état du transfert des réactifs de PCR aux établissements de santé pour le diagnostic mpox, puis sur l'avancement de la validation des kits commerciaux mpox. Plan d'action pour la réponse et la stratégie d'élimination du mpox.

Les ARS ont également sollicité le CNR LE orthopoxvirus dans le cadre de conseils concernant la gestion du transfert du matériel biologique en application du décret n°2010-736 modifié relatif aux micro-organismes et toxines.

5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

INFORMATIONS LBM

Les informations concernant le CNR-Laboratoire Expert orthopoxvirus sont accessibles sur le site : <https://irba.sante.defense.gouv.fr/cnr/#orthopoxvirus>

Les documents accessibles sont :

Fiche Patient : Fiche envoyée systématiquement avec tout échantillon.

Contrat Clinico-Biologique

Fiche Conseil Prélèvement

Rapports d'activité depuis 2013.

Les documents sont actualisés annuellement.

Depuis fin 2017, ces informations sont également disponibles sur le portail militaire : <http://portail.sante.defense.gouv.fr/ets-recherche/irba> (réseau militaire);

Il est possible de contacter le CNR Laboratoire Expert orthopoxvirus par

Téléphone : 06 03 87 58 59

Courriel : irba-cnropv.accueil.fct@def.gouv.fr

En 2022, le CNR LE orthopoxvirus présente la liste des kits PCR monkeypoxvirus validés. Le listing est également présenté sur le site de la SFM.

COMMUNICATION ORALE

17^e Congrès SFM – 03-05 Octobre 2022 – Montpellier

« 20220928_Émergence et ré-émergence virale_ Le cas Monkeypoxvirus »

FORMATION PROFESSIONNELLE CONTINUE

Actualités en Infectiologie dans les armées – 28 Septembre 2022- HIA LAVERAN

Les activités brûlantes du Monkeypoxvirus

UE Module Biologie Cycle 2022-2023

Variole et poxviroses

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

COREB	<ul style="list-style-type: none"> • Participation à la rédaction et aux mises à jours des fiches COREB <ul style="list-style-type: none"> – Procédure opérationnelle de prélèvements MPXV – Information pour les soignants de 1ere ligne – Diaporama : Infection par le monkeypoxvirus
HCSP	<ul style="list-style-type: none"> • Participation au HCSP (GT et rédaction) <ul style="list-style-type: none"> – Saisine : Conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection à MPXV – Saisine : Mesures de prévention vis-à-vis de l'infection à MPXV – Saisine : Conduites à tenir pour les cas confirmés d'infection à MPXV à risque de forme grave et pour les personnes contacts à risque d'infection par MPXV – Saisine : Mesures de prévention vis-à-vis de l'infection à MPXV – Saisine : Révision des doctrines de lutte contre une réémergence de la variole
HAS	<ul style="list-style-type: none"> • Audition HAS <ul style="list-style-type: none"> – Saisine : relatif à la conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection à Monkeypox virus (24052022) Avis n°2022.0048/AC/SEAP du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale de l'acte de détection du virus de la variole du singe (MonkeyPox virus) par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN).
ANSES	<ul style="list-style-type: none"> • Saisine ANSES <ul style="list-style-type: none"> – Saisine : Recommandations relatives à la réduction du risque de transmission du virus Monkeypox (MPXV) lié à la manipulation et la consommation des denrées alimentaires
DGS	<ul style="list-style-type: none"> • DGS <ul style="list-style-type: none"> – Participation aux points CORRUSS en lien avec la crise MPXV (>19) – Réunions dans le cadre d'évaluation des performances de TROD MKP – Réunions dans le cadre d'évaluation des performances des TAAN – Réunions dans le cadre d'évaluation des performances des test sérologiques
SFM	<ul style="list-style-type: none"> • SFM <ul style="list-style-type: none"> – WEBMINAR04072022 (présentation) – Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé d'infection par le Monkeypox virus (MPXV) (rédaction et mise à jours)
SGDSN	<ul style="list-style-type: none"> • SGDSN <ul style="list-style-type: none"> – Mise à jour de la Fiche Variole
INRS	<ul style="list-style-type: none"> • INRS <ul style="list-style-type: none"> – Mise à jour des Fiches BAOBAB

5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)

NA

6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR

6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Modèle Animal (Réfèrent IRBA_A.Ferrier)

Objectifs: (i) Développement d'un modèle modéré d'infection par le monkeypox virus dans un modèle de macaque Cynomolgus (ii) Détermination de la biodistribution du virus après exposition intra-rectale de macaques cynomolgus mâles (iii) Evaluation de nouveaux candidats vaccinaux.

Partenaires : CEA IDMIT

Contribution du CNR : Réalisation des tests de biologie moléculaire, de mise en culture, production virale pour les épreuves infectieuses et de sérologies.

Principaux résultats : En cours.

Analyse des mutations induites par APOBEC3 (Réfèrent IRBA_F.Iseni)

Objectifs: (i) Rôle de l'uracile ADN glycosylase virale dans la réparation de mutations introduites par l'enzyme cellulaire APOBEC3.

Partenaires : Institut Pasteur

Principaux résultats : En cours.

Analyses sérologiques (Réfèrent IRBA_M.Grandadam, A.Ferrier)

Objectifs: (i) Mise en place de moyens d'analyses sérologiques spécifique d'espèces dans le genre orthopoxvirus.

Partenaires : -

Contribution du CNR : Utilisation des échantillons pour l'isolement viral.

Utilisation des sérums pour la validation des tests ELISA et de séro-neutralisations. Optimisation de la technique de seroneutralisation : production d'orthopoxvirus fluorescents et développement de la technique de séri-neutralisation par cytométrie en flux.

Principaux résultats : En cours.

6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

ARTICLES

- Cavaliere, Charlotte, Anne-Sophie Dupond, Audrey Ferrier-Rembert, Olivier Ferraris, Timothée Klopfenstein, et Souheil Zayet. 2023. « Orf Nodule with Erythema Multiforme during a Monkeypox Outbreak, France, 2022 ». *Emerging Infectious Diseases* 29 (4): 860-62. <https://doi.org/10.3201/eid2904.230058>.
- Chaix, Estelle, Mickaël Boni, Laurent Guillier, Stéphane Bertagnoli, Alexandra Mailles, Catherine Collignon, Pauline Kooh, et al. 2022. « Risk of Monkeypox Virus (MPXV) Transmission through the Handling and Consumption of Food ». *Microbial Risk Analysis*, octobre, 100237. <https://doi.org/10.1016/j.mran.2022.100237>.
- Ferraris, Olivier, Audrey Ferrier, Marie Mura, Mickaël Boni, Émilie Javelle, Olivier Gorgé, Frédéric Iseni, et Jean-Nicolas Tournier. 2023. « [The emergence of the Monkeypox virus (Mpxv) or the return to public health concern of a family of forgotten viruses] ». *Virologie (Montrouge, France)* 27 (1): 5-8. <https://doi.org/10.1684/vir.2023.0981>.
- Frenois-Veyrat, Gaëlle, Franck Gallardo, Olivier Gorgé, Elie Marcheteau, Olivier Ferraris, Artem Baidaliuk, Anne-Laure Favier, et al. 2022. « Tecovirimat Is Effective against Human Monkeypox Virus in Vitro at Nanomolar Concentrations ». *Nature Microbiology* 7 (12): 1951-55. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01269-8>.
- Henry, Steven, Olivier Ferraris, Gaëlle Frénois-Veyrat, Michel Segondy, Didier Bessis, Charlie Zins, Quentin Samaran, et Vincent Foulongne. 2022. « Une infection humaine à poxvirus : l'orf ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2022 (539): 74-77. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(22\)00068-5](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(22)00068-5).
- Javelle, Emilie, Cécile Ficko, Hélène Savini, Marie Mura, Olivier Ferraris, Jean Nicolas Tournier, et Franck de Laval. 2023. « Monkeypox Clinical Disease: Literature Review and a Tool Proposal for the Monitoring of Cases and Contacts ». *Travel Medicine and Infectious Disease* 52 (mars): 102559. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102559>.
- Luciani, Léa, Lucia Inchauste, Olivier Ferraris, Rémi Charrel, Antoine Nougairède, Géraldine Piorkowski, Christophe Peyrefitte, Stéphane Bertagnoli, Xavier de Lamballerie, et Stéphane Priet. 2022. « Author Correction: A Novel and Sensitive Real-Time PCR System for Universal Detection of Poxviruses ». *Scientific Reports* 12 (1): 5961. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09876-5>.
- Suspène, Rodolphe, Kyle A. Raymond, Laetitia Boutin, Sophie Guillier, Frédéric Lemoine, Olivier Ferraris, Jean-Nicolas Tournier, Frédéric Iseni, Etienne Simon-Lorière, et Jean-Pierre Vartanian. 2023. « APOBEC3F Is a Mutational Driver of the Human Monkeypox Virus Identified in the 2022 Outbreak ». *The Journal of Infectious Diseases*, mai, jiad165. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad165>.
- Wurtzer, Sebastien, Morgane Levert, Eloise Dhenain, Mickael Boni, Jean Nicolas Tournier, Nicolas Londinsky, Agnès Lefranc, Obepine Sig, Olivier Ferraris, et Laurent Moulin. 2022. « First Detection of Monkeypox Virus Genome in Sewersheds in France ». *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.08.18.22278938>.
- Zeggagh, Jeremy, Olivier Ferraris, Maud Salmona, Arnaud Tarantola, Jean-Michel Molina, et Constance Delaugerre. 2023. « Second Clinical Episode of HMPX Virus in a Man Having Sex with Men ». *The Lancet*, mars. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00509-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00509-3).

CHAPITRE DE LIVRE

2022 « Epilly trop 2022 - Actualités - Documents - spill - infectiologie ». s. d..
https://www.infectiologie.com/fr/actualites/epilly-trop-2022_-n.html.

2022 S. Duraffour, C. Nicolas Peyrefitte, O. Ferraris, Cowpox et monkeypox, EMC 8-050-M-10, 2022

COMMUNICATION NATIONALE POSTER

Poster : 24è ESCV, 2022, Manchester, UK, Detection of Monkeypox virus DNA in a single-reaction using the NeuMoDx LDT function, Thibault Saint-Joannis, Nadhira Fidouh, Delphine Marsac, Céline Cados, Chrisanthi Lowe, Gavin Wall, Diane Descamps, Olivier Ferraris, Charlotte Charpentier.

Poster : 17è SFM, 2022, Montpellier, France, Chemical and thermal inactivation procedures of Monkeypox virus. Christophe Batéjata, Audrey Ferrier, Quentin Grassina, Gaëlle Frénois-Veyrat, Maxence Fehera, Damien Hoinard, Jean-Claude Manuguerra, Olivier Ferraris, India Leclercq

Poster : CBRNE, 2022, France, Lille, UNSGM: a look back after five years of international exercises.

Olivier Gorgé, Guilhem Larigauderie, Olivier Ferraris, Françoise Raynaud and Sylvain Xié

Poster : XXIV Journées Francophones de Virologie, 2022, France, Strasbourg, Comparaison de différents cowpox virus en France, Gaëlle Frénois -Veyrat, Fanny Jarjaval, Hawa Timera, Estelle Mosca, Laetitia Boutin, Isabelle Drouet, Charles Chapus, Laure Barbier, Audrey Ferrier and Olivier Ferraris.

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux

En lien avec l'épidémie mpox, le CNR LE orthopoxvirus a participé aux saisines de l'ANSES :

Saisine n°2022-SA-0110

Avis de l'ANSES portant sur des recommandations relatives à la réduction du risque de transmission du virus monkeypox (MPXV) lié à la manipulation et la consommation des denrées alimentaires.

En août 2022, dans une correspondance du lancet, un cas d'infection à monkeypox virus chez un chien, probablement acquise par une transmission humaine a été décrit [1].

Le CNR LE orthopoxvirus a été contacté afin de confirmer la présence de monkeypox virus à partir de prélèvements de selles et d'un écouvillonnage sur une lésion (tardive) sur le chien. Une demande de séro-neutralisation afin de mettre en évidence une éventuelle séro-conversion du chien consécutive à une infection par le virus monkeypox.

Le rapport « courrier12082022_ReponseExpertiseSerologie_ANSES » a été fourni.

Une lettre rédigée par l'ANSES a été envoyée à l'éditeur de l'article de Seong S., [1], afin d'apporter des informations complémentaires à la vue des résultats du CNR. Cette lettre n'a pas été éditée par le journal Lancet. L'éditeur a parallèlement édité un commentaire [2].

[1] *Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus, Seong S., et al. Lancet 2022, 27:400(10353):658-659.*

[2] *A call for more evidence documenting human-to-dog transmission of monkeypox virus, Sykes JE., Lancet 2022, 24:400(10357):993.*

8. Programme d'activité pour les années suivantes

Programme de biologie moléculaire pour le diagnostic :

Développement de deux nouvelles PCR en temps réel pan-orthopoxvirus. Une permettant la mise en évidence de toutes les espèces du genre orthopoxvirus et une permettant la mise en évidence de toutes les espèces du genre orthopoxvirus à l'exception de la variole.

Développement d'une technique de PCR pour la discrimination des varioles majeur et mineur.

Développement d'une technique de PCR pour la discrimination des clades 1,2, 2A, 2B1 par PCR en temps réel.

Programme de sérologie :

Ce programme reprend l'activité de recherche concernant la mise en place de moyens d'analyses sérologiques spécifiques d'espèces dans le genre orthopoxvirus.

1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Les enjeux de santé publique liés aux orthopoxvirus sont de deux ordres : le premier concerne le risque potentiel et gravissime de réémergence de la variole, le deuxième concerne l'émergence d'autres orthopoxviroses pathogènes pour l'homme comme le virus monkeypox et le virus cowpox transmis par contact avec des rongeurs infectés. L'impact de ce type d'infection se trouve facilité par l'absence d'immunité pour la population née après l'arrêt de la vaccination antivariolique.

L'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA) héberge le centre national de référence des orthopoxvirus depuis le mandat 2012-2016 (arrêté ministériel en date du 26 décembre 2011 fixant la liste des centres nationaux de référence).

En réponse à l'appel à candidature pour la nomination des CNR par l'Agence nationale de santé publique, l'IRBA s'engage à poursuivre les missions d'expertises et de conseils en accord avec le mandat.

Depuis 2012, son engagement dans une démarche qualité afin d'intégrer les exigences de la norme ISO EN 15189 est à corroborer avec le souhait du CNR LE orthopoxvirus de proposer une expertise de qualité avec une capacité accrue de transfert de techniques de détections validées.

L'épidémie de mpox en 2022 a confirmé la nécessité d'étendre la capacité de diagnostic, d'identification et de caractérisation du CNR LE orthopoxvirus à l'ensemble du genre orthopoxvirus ainsi qu'aux genres connus pour infecter l'homme comme les parapoxvirus, molluscipoxvirus et yatapoxvirus. Parallèlement à cette capacité, le développement des techniques de séquençage est indispensable pour répondre aux questions épidémiologiques consécutives à une émergence. Enfin, le CNR LE orthopoxvirus continuera de s'appuyer sur la recherche finalisée et amont de l'IRBA pour la mise en place de tests sérologiques ainsi que pour la validation de contres mesures médicales.

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Le centre national de référence – Laboratoire Expert orthopoxvirus s'appuie sur l'unité de virologie du département de microbiologie et maladies infectieuses de l'IRBA pour répondre aux deux missions prioritaire, expertise et conseil tout en maintenant une capacité de surveillance et d'alerte opérationnelle en particulier dans le cadre de suspicion de circulation de virus de la variole.

Le CNR LE orthopoxvirus s'appuie sur deux biologistes pour la validation des résultats, leurs transfert ainsi que pour l'accomplissement de la mission de conseil.

Le diagnostic est réalisé par l'utilisation de techniques d'amplification de l'acide nucléique virale. Afin de maintenir la compétence du personnel de l'unité de virologie, une mise à disposition du personnel pour l'activité LBM est gérée par des rotations mensuelles ou hebdomadaires en fonction du nombre d'échantillons à traiter.

Pour les activités d'expertises comme la sérologie ou le séquençage un binôme est affecté à chaque activité en marge de son activité de recherche (sans rotation possible).

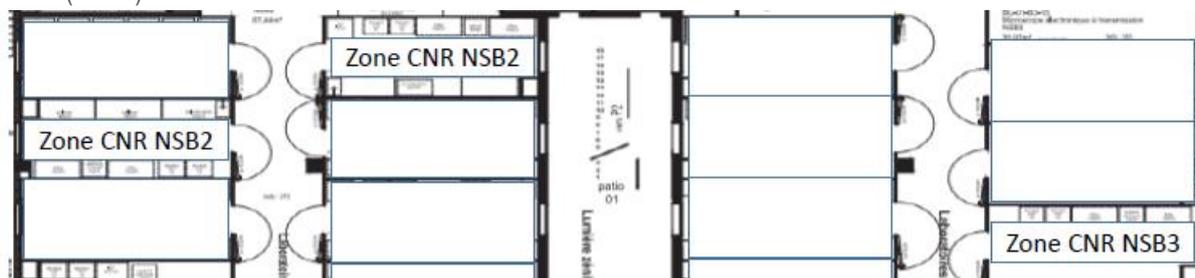
En 2022, le laboratoire s'est appuyé sur la disponibilité de 2 chercheurs/biologistes, 1 ingénieure, 4 techniciennes.

NOM	Fonction	Qualification	Statut	Organisme payeur
Olivier Ferraris	Responsable	PhD	Permanent	Ministère de la Défense
Audrey Ferrier-Rembert	Adjoint-Chef de projet	PhD	Permanent	Ministère de la Défense
Gaelle Frénois-Veyrat	Ingénieure	Ing	Permanent	Ministère de la Défense
Fanny Jarjaval	Technicienne	Tech	Permanent	Ministère de la Défense
Isabelle Drouet	Technicienne	Tech	Permanent	Ministère de la Défense
Laetitia Boutin	Technicienne	Tech	Permanent	Ministère de la Défense
Hawa Timera	Technicienne	Tech	Permanent	Ministère de la Défense

1.3 Locaux et équipements

L'activité du laboratoire est basée sur l'utilisation priorisée des locaux de l'unité de virologie. Le CNR-LE orthopoxvirus dispose de locaux NSB2 pour la réception, l'enregistrement et le traitement des échantillons. Il dispose également de locaux NSB3 priorisés pour le traitement des suspicions d'orthopoxviroses simiennes et variole. Le CNR-LE orthopoxvirus dispose d'un accès à un laboratoire NSB4. L'accès au Laboratoire INSERM-P4-Jean Mérieux sera maintenu en parallèle de l'accès au laboratoire NSB4 de l'IRBA même après ouverture de ce dernier.

Le CNR LE OPV a accès aux laboratoires confinés de l'IRBA et disposent de pièces spécifiques en LSB2 (20 m²), en LSB3 (20 m²) et LSB4.



Principaux équipements

PSM types II (LSB2/LSB3/LSB4)

Broyeur de tissus (LSB2/LSB3/LSB4)

Etuves (LSB2/LSB3/LSB4)

Thermocyclers (LSB2/LSB4)

Séquenceurs (MinION, Illumina)

ELISA

Microscopes (LSB2/LSB3/LSB4)

Enceintes réfrigérés +5°/-20°/-80°/-150°C, (LSB2/LSB3/LSB4)

1.4 Collections de matériel biologique

Collections de souches, antigènes ou immun-sérums de référence disponibles

Conditions de stockage

Les collections sont stockées à -80°C dans des congélateurs à accès réglementé (badge) et dans une pièce sécurisée à accès réglementé (badge). Le congélateur fait l'objet d'un suivi métrologique.

La gestion du stock est réalisée à l'aide du logiciel « Labcollector » sur réseau interne.

Mise à disposition des souches dans le cadre de l'activité du CNR

Les différentes souches d'orthopoxvirus sont à disposition des différents laboratoires sous MTA pour traçabilité des souches (application de l'arrêté du 22 septembre 2001 ; SANP012410A) et dans le cadre d'une autorisation préalable de l'ANSM.

Souches de Référence	
Genre	Classe
Vaccine	2
Cowpoxvirus	2
Camelpoxvirus	2
Diffusion limitée à la détention d'un LSB3	
Monkeypoxvirus	3

Isolats	
Genre	Classe
Cowpoxvirus isolés par le CNR	2
ORFV isolés par le CNR	2
PCPV isolés par le CNR	2
MPXV isolés par le CNR	3

1.5 Démarche qualité du laboratoire

Le laboratoire s'est engagé à assurer sa mission dans le respect des normes qualité conformément aux exigences de la norme ISO EN 15189 dès 2015, date de la demande initiale. A la suite d'une évaluation initiale (2016) puis complémentaire (2017) le CNR a été accrédité en Janvier 2018.

Le numéro d'accréditation du CNR est le 8-4084.

Le CNR reste engagé dans le processus d'accréditation avec le suivi de l'évaluation de surveillance SH-22-0089 en octobre 2022.

En 2022, le CNR LE orthopoxvirus a participé à l'exercice EEQ « QCMD2022_POX22 ». Cet exercice a permis de valider les PCR orthopoxvirus, monkeypoxvirus, vaccine virus et cowpoxvirus.

2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

2.1 Liste des techniques de référence

Liste des techniques disponibles pour le diagnostic et l'identification des agents pathogènes, et l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux.

Genre/Espèce	Méthode de détection	Accréditées
Orthopoxvirus	PCR Temps Réel_Isolement_Microscopie	PCR TempsRéel-2018
Variola virus		PCR TempsRéel-2018
Monkeypox virus		
Cowpox virus	PCR Temps Réel_Isolement_Microscopie	
Vaccinia virus		
Ectromelia virus		
Camelpox virus		
Molluscipoxvirus		
Molluscum contagiosum	PCR Temps Réel	
Parapoxvirus	PCR Temps Réel_Isolement_Microscopie	PCR TempsRéel-2018
Orf virus		
Pseudocowpox virus	PCR Temps Réel_Isolement_Microscopie	
Bovine Papular Stomatitis virus		
Yatapoxvirus	PCR Temps Réel_Isolement_Microscopie	

2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR

Le CNR LE orthopoxvirus a recommandé et partagé les techniques :

- PCR temps réel pour la détection du genre orthopoxvirus.
- PCR temps réel pour la détection de l'espèce monkeypoxvirus (clade 1 et 2).

Les Kits RUO et CE-IVD validés par le CNR LE orthopoxvirus sont présentés sur le site du CNR ainsi que sur le site de la SFM.