



RAPPORT ANNUEL

D'ACTIVITE 2024

CNR Orthopoxvirus

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire CNR	Institut de Recherche Biomédicale des Armées	Olivier FERRARIS

Résumé analytique.....	4
Faits marquants.....	4
Executive summary	5
Highlights 5	
1. Missions et organisation du CNR	6
Organigramme.....	6
Mission et Organisation	6
Démarche Qualité.....	6
2. Activités d'expertise	8
2.1 Evolution des techniques	8
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse.....	8
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	8
2.4 Collections de matériel biologique	10
2.5 Activités d'expertises	10
2.6 Activités de séquençage.....	12
2.7 Partage de séquences produites par les CNR.....	13
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.....	18
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	19
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	19
4. Alertes.....	20
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	21
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé.....	21
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	21
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)	21
6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR.....	22
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.....	22
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	27
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)	31
3.1	Permanence du CNR	31
3.2	Autorisations MOT	31
3.3	Autorisations d'exercer la biologie médicale	32
3.4	Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo	32
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	32
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	32
3.7	Autres remarques à destination du comité des CNR	32
4.	Annexe 4 : Recensement des collections de matériels biologiques (non destinées à être rendues publiques) _	33

RESUME ANALYTIQUE

Faits marquants

La saison de surveillance 2024 a été marquée par la recrudescence du nombre de cas de Mpox de clade IIb par rapport à l'année 2023 avec un pic entre les mois d'août et septembre 2024. L'année 2024 est également marquée par l'augmentation du nombre de cas de Mpox de clade I en Afrique avec l'émergence d'un nouveau variant, le clade Ib. L'émergence de ce nouveau clade a conduit à une adaptation de la technique PCR pour maintenir son diagnostic. En août 2024, l'OMS déclarait une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) face à cette recrudescence des cas de Mpox en Afrique, période marquée par les premiers cas de mpox de clade Ib en Europe (Suède).

En termes de surveillance, les infections par les orthopoxvirus, dont le Mpox, font l'objet d'une surveillance renforcée par la caractérisation des souches virales. Compte tenu de l'alerte, la surveillance de ces infections a été renforcée par Santé publique France avec l'élargissement des missions du CNR des orthopoxvirus à la surveillance épidémiologique, selon l'arrêté du 18 septembre 2024.

EXECUTIVE SUMMARY

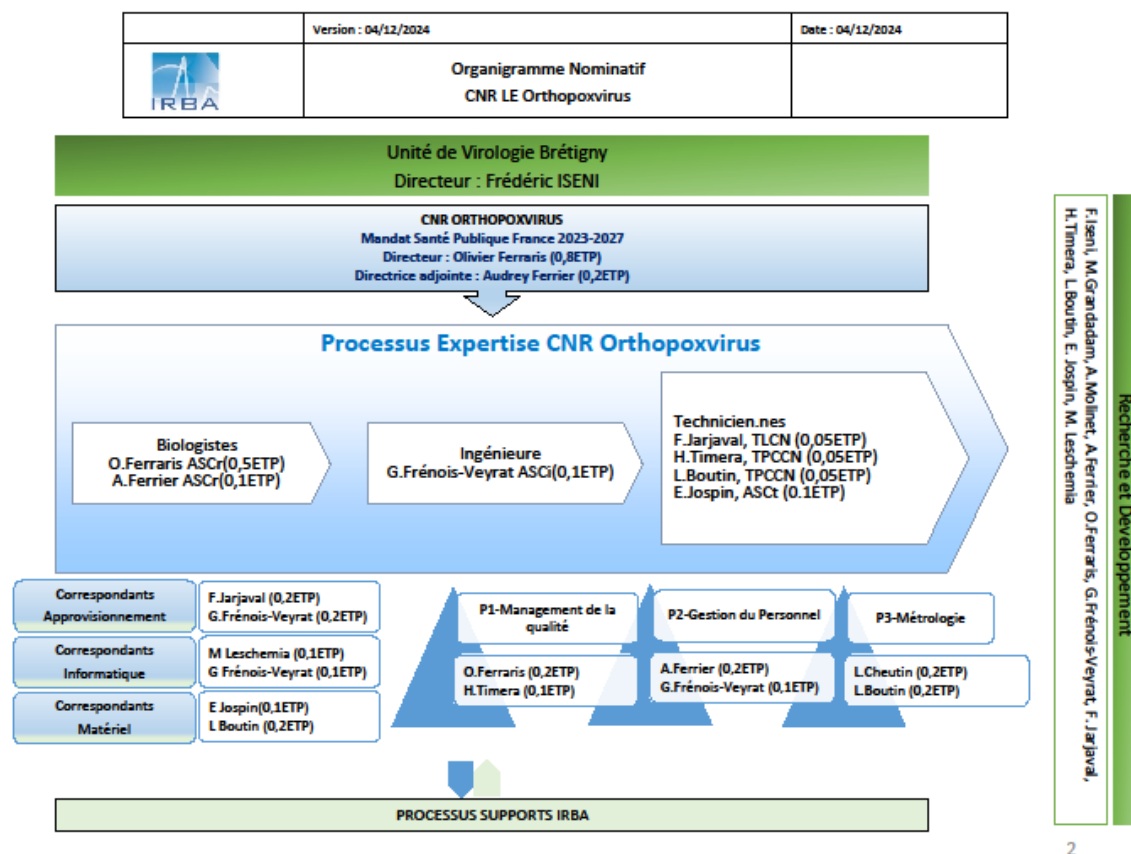
Highlights

The 2024 surveillance season was marked by an increase in the number of cases of clade IIb Mpox compared to 2023, with a peak between August and September 2024. The year 2024 is also marked by an increase in the number of cases of clade I Mpox in Africa with the emergence of a new variant, clade Ib. The emergence of this new clade has led to an adaptation of the PCR technique to maintain its diagnosis. In August 2024, the WHO declared a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) due to the resurgence of Mpox cases in Africa, a period marked by the first cases of clade Ib Mpox in Europe (Sweden).

In terms of surveillance, infections caused by orthopoxviruses, including Mpox, are subject to enhanced surveillance through the characterization of viral strains. Given the alert, the surveillance of these infections has been strengthened by Santé publique France with the expansion of the missions of the National Reference Center for orthopoxviruses to epidemiological surveillance, according to the decree of September 18, 2024.

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme



2

Mission et Organisation

Le CNR laboratoire expert des orthopoxvirus a changé de statut en septembre 2024, pour devenir CNR orthopoxvirus. Le CNR des orthopoxvirus voit ses missions élargies en contribuant à la surveillance épidémiologique en lien avec l'agence nationale de santé publique et à l'alerte en signalant tout cas diagnostiqué en France Métropolitaine et dans les DOM. L'arrêté du 22 août 2011 a été modifié par arrêté du 18 septembre 2024.

Démarche Qualité

Attestation d'accréditation n°8-4084.

Le laboratoire a été audité en mars 2024.

L'évaluation de surveillance s'est conclue par l'enregistrement de 9 écarts non critiques. Cet audit a donné lieu au rapport d'évaluation n°373839 v00.

La conclusion de l'équipe d'évaluation est :

« Aux vues des conclusions techniques et qualités énoncées, l'équipe d'évaluation confirme sa confiance dans le laboratoire pour la réalisation de ses examens de sa portée d'accréditation et l'amélioration de son système de management de la qualité selon la norme ISO 15189 : 2012 (sous réserve de la réalisation des plans d'action dans les délais indiqués par le SH REF 05). Par contre, l'équipe ne peut pas donner une réponse favorable sur sa confiance selon la norme ISO 15189 version 2022. »

Les preuves d'actions correctives ont été transmises au Cofrac, en particulier, les preuves d'actions et de maîtrises du plan de transition vers la norme NF EN ISO 15189 : 2022.

En absence de possibilité de réalisation d'EEQ vis-à-vis du genre Parapoxvirus, il n'a pas été possible de résoudre l'écart non critique technique correspondant. Il a été décidé de retirer l'examen « Parapoxvirus » de la portée d'accréditation du CNR.

La validation des preuves d'actions transmises a permis la délivrance de l'attestation d'accréditation n°8-4084 Rév.5 pour l'analyse de virologie spécialisée « détection moléculaire des virus de genre orthopoxvirus ».

Dans le cadre de sa démarche qualité, le CNR a participé à trois EQAE :

Les exercices organisés par le QCMD et l'OMS ont permis d'évaluer le système analytique du CNR. Les résultats du QCMD ont validé la maîtrise du système analytique. Les résultats de l'exercice organisé par l'OMS ne sont pas encore connus.

L'exercice organisé par l'UNSGM a également permis de valider la maîtrise du système analytique. Cet exercice international, organisé par les Nations Unies, consiste à analyser des échantillons pour en déterminer l'origine.

2. Activités d'expertise

Les prescriptions reçues en 2024 se sont réparties sur des suspicions d'infections à Molluscipoxvirus, Parapoxvirus et Orthopoxvirus donnant lieu à l'édition de 239 comptes rendus. Soixante-dix-neuf % de ces comptes rendus ont été en lien avec une confirmation d'infection.

Pour les Orthopoxvirus, les demandes étaient principalement en lien avec une suspicion d'infection à monkeypox virus (MPXV) confirmant le maintien de la circulation du virus monkeypox.

La détermination des clades a été effectuée sur l'ensemble des échantillons de monkeypox virus confirmés. Le suivi épidémiologique a été réalisé par le séquençage complet des isolats pour 31% des cas confirmés.

2.1 Evolution des techniques

Les techniques de détection des poxvirus non orthopoxvirus n'ont pas évolué depuis la saison dernière, mais l'évolution génétique des virus monkeypoxvirus a conduit à la mise en place de PCR de clade afin de distinguer les monkeypoxvirus de clade I et II et les monkeypoxvirus de lignée Ia et Ib.

En complément des témoins d'extraction et d'inhibition, le CNR a intégré un contrôle endogène afin de confirmer la qualité du prélèvement. Ces témoins réduisent le risque de « faux négatifs ».

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

Le CNR a évalué « in-silico » la capacité des trousse à détecter le virus monkeypox de clade Ib en collaboration avec l'ANSM.

Le CNR a évalué le kit Bioperfectus Monkeypoxvirus Genotyping (Clade I / Clade II / Clade Ib Real Time PCR) et les kits avec analyseurs, Cepheid Xpert Mpox et SD Biosensor M10 MPX/OPX. Ces évaluations ont été réalisées sur des souches cultivées sur cellules.

Ces compléments d'évaluation ont permis de mettre à jour les recommandations d'utilisation de ces trousse. Le listing des trousse est disponible sur le site internet du CNR.

<https://irba.sante.defense.gouv.fr/cnr/#orthopoxvirus>

Le CNR a également évalué un Kit antigénique et un kit PCR pour le CEA.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Les techniques du CNR de détection par PCR des orthopoxvirus et des monkeypoxvirus ont été transférées aux laboratoires de biologie médicale dans l'attente de la mise en place de kits commerciaux.

L'évolution génétique des monkeypoxvirus a conduit à transmettre aux laboratoires les techniques de détection par PCR des monkeypoxvirus de clade Ia, Ib et II. Le CNR a également fourni les contrôles positifs pour chaque nouvelle méthode de détection mise en place. Les contrôles positifs étant des ADN synthétiques de taille inférieure à 500 pb, ces témoins ne sont pas soumis à la réglementation MOT pour la mise en œuvre des techniques.

Le tableau ci-dessous présente la liste des échanges pour les techniques de détection par PCR des monkeypoxvirus de clade Ia, Ib et II :

Région	Laboratoire	Contact
Auvergne-Rhône-Alpes	Hôpital de la Croix Rousse Laboratoire de virologie LYON	Pr LINA
Bourgogne-Franche-Comté	CHU de Besançon Laboratoire de virologie BESANCON	Dr LEPILLER
Bretagne	CHU de Rennes Laboratoire de virologie RENNES	Dr LAGATHU
Centre-Val de Loire	CHR d'Orléans Laboratoire Biologie moléculaire ORLEANS	Dr GUILLAUME
Grand Est	CHRU de Nancy Plateforme de génomique microbienne NANCY	Dr JOSSE
Hauts-de-France	CHRU de Lille Laboratoire de virologie, LILLE	Dr OGIEZ
Ile-de-France	Hôpital Bichat Laboratoire de virologie PARIS	Dr DESCAMPS
Ile-de-France	Hôpital La Pitié-Salpêtrière Laboratoire de virologie PARIS	Dr COCHERIE
Ile-de-France	Hôpital Cochin Laboratoire de virologie PARIS	Dr MERITET
Normandie	CHU de Rouen Laboratoire de virologie ROUEN	Dr GUEUDIN
Nouvelle-Aquitaine	CHU Bordeaux Laboratoire de virologie BORDEAUX	Dr BURREL
Occitanie	CHU Toulouse Laboratoire de virologie TOULOUSE	Dr PASQUIER
Pays de la Loire	CHU Nantes Laboratoire de virologie NANTES	Dr RODALLEC
Pays de la Loire	CHU d'Angers Laboratoire de virologie ANGERS	Dr DUCANCELLE
Mayotte	CH de Mayotte Laboratoire de virologie MAYOTTE	Dr BENOIT-CATTIN
Guyane	Institut Pasteur de la Guyane Laboratoire de virologie CAYENNE	Dr ROUSSET
Saint-Denis de La Réunion	CHU de La Réunion Laboratoire de microbiologie SAINT-DENIS DE LA REUNION	Dr M-JAFFAR-BANDJEE

Le tableau ci-dessous présente la liste des échanges pour les techniques de détection par PCR des orthopoxvirus et monkeypoxvirus :

Région	Laboratoire	Contact
Nouvelle-Aquitaine	CHU de Poitiers Laboratoire de virologie	Dr LEVEQUE
Bretagne	CHU de Rennes Laboratoire de virologie	Dr DEJUCQ-RAINSFORD
Hauts-de-France	CHU d'Amiens Laboratoire de virologie	Pr BROCHOT

Le CNR a également réalisé le transfert de souches virales. La réalisation de ces échanges s'effectue après la mise en place d'un accord de transfert de matériel biologique (MTA) entre le laboratoire destinataire et l'IRBA.

Région	Laboratoire	Contact	
Nouvelle-Aquitaine	CHU de Poitiers Laboratoire de virologie	Dr LEVEQUE	Orthopoxvirus
Bretagne	CHU de Rennes Laboratoire de virologie	Dr DEJUCQ-RAINSFORD	Orthopoxvirus
Auvergne-Rhône-Alpes	IBS - GRENOBLE	Pr MOREAU	Orthopoxvirus
Ile-de-France	CEA IDMIT Fontenay-aux-Roses	Dr LE GRAND	Orthopoxvirus
Ile-de-France	IRBA - Brétigny-sur-orge	Dr ISENI	Orthopoxvirus Molluscipoxvirus

2.4 Collections de matériel biologique

Les molluscipoxvirus ne se cultivent pas, la collection biologique repose exclusivement sur les prélèvements primaires.

Comme précédemment, les virus de genre parapoxvirus se cultivent très difficilement, la collection de matériel biologique repose principalement sur les prélèvements primaires.

Les orthopoxvirus sont mis en culture principalement sur cellules Vero, le listing des isolats est fourni en annexe 4.

2.5 Activités d'expertises

• Bilan du nombre de fiches de données réceptionnées / prélèvements :

Nous différencions la réception pour un diagnostic primaire de la réception d'échantillons dont le diagnostic est déjà réalisé. Cela s'applique principalement aux échantillons « MPXV positif ».

Le tableau ci-dessous représente cette organisation de traitement.

BILAN 2024	N Fiches	N prélèvements
N Dossier* pour diagnostic primaire	59	71
N Dossier pour confirmation (MPXV positifs)	180	628

*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.

• Provenance des prescriptions :

NUMÉRO Département	DÉPARTEMENT	RÉGION	Centre Hospitalier	Laboratoire de Biologie Médicale
63	Puy-de-Dôme	Auvergne-Rhône-Alpes	CH Clermont Ferrand	
69	Rhône	Auvergne-Rhône-Alpes	Hôpital Croix-Rousse	LBM Biogroup
69	Rhône	Auvergne-Rhône-Alpes		LBM Dynabio
69	Rhône	Auvergne-Rhône-Alpes		LBM Biomnis
74	Haute-Savoie	Auvergne-Rhône-Alpes	CH Annecy	
74	Haute-Savoie	Auvergne-Rhône-Alpes	CH Alpes Lemman	
21	Côte-d'Or	Bourgogne-Franche-Comté	CHU Dijon	
71	Saône-et-Loire	Bourgogne-Franche-Comté	CH Chalon-sur-Saône	

29	Finistère	Bretagne	HIA Clermont Tonnerre	LBM CHIC Quimper
29	Finistère	Bretagne	CH de Cornouaille (Quimper)	
35	Ille-et-Vilaine	Bretagne	CHU Rennes (Pontchaillou)	
37	Indre-et-Loire	Centre-Val de Loire	CHU Tours	
45	Loiret	Centre-Val de Loire		LBM BPR Pannes
45	Loiret	Centre-Val de Loire	CHU Orléans	
51	Marne	Grand Est	CHU Reims	LBM Bioxa
54	Meurthe-et-Moselle	Grand Est	CHU Nancy	
67	Bas-Rhin	Grand Est	CHU Strasbourg	
59	Nord	Hauts-de-France	CHU Lille	
59	Nord	Hauts-de-France	CH Tourcoing	
80	Somme	Hauts-de-France	CHU Amiens	
75	Paris	Ile-de-France	Hôpital Necker	LBM Cerba
75	Paris	Ile-de-France	Hôpital Pitié Salpêtrière	LBM Gare de Lyon
75	Paris	Ile-de-France	Hôpital Bichat	LBM VX
75	Paris	Ile-de-France	Hôpital Cochin	LBM Boulard
75	Paris	Ile-de-France	Hôpital Saint Antoine	LBM Institut Alfred Fournier
75	Paris	Ile-de-France		LBM BIOLAM
77	Seine-et-Marne	Ile-de-France	LBM Tounan	
92	Hauts-de-Seine	Ile-de-France	HIA Percy	LBM Boulogne-Jaures
94	Val-de-Marne	Ile-de-France	Hôpital Henri Mondor	LBM Bioclinic
95	Val-D'Oise	Ile-de-France	CH Pontoise Novo	
27	Eure	Normandie	CH Gisors	
50	Manche	Normandie	CH Saint-Lô	
61	Orne	Normandie	CHIC Alençon Mamers	
76	Seine-Maritime	Normandie	CHU Rouen	
19	Corrèze	Nouvelle-Aquitaine	CH de Corrèze	
24	Dordogne	Nouvelle-Aquitaine	CH Périgueux	
33	Gironde	Nouvelle-Aquitaine	CHU Bordeaux	LBM Cerba
64	Pyrénées-Atlantiques	Nouvelle-Aquitaine	CH Bayonne	LBM Pau Bayard
64	Pyrénées-Atlantiques	Nouvelle-Aquitaine		LBM SEALAB
64	Pyrénées-Atlantiques	Nouvelle-Aquitaine		LBM Biopyrénées
86	Vienne	Nouvelle-Aquitaine	CHU Poitiers	
87	Haute-Vienne	Nouvelle-Aquitaine	CHU Limoges	
30	Gard	Occitanie	CHU Nîmes	LBM Labosud
30	Gard	Occitanie		CEGIDD
34	Hérault	Occitanie	CHU Montpellier	LBM Inovie
34	Hérault	Occitanie		LBM CHIBT

34	Hérault	Occitanie		CEGIDD Sète
34	Hérault	Occitanie		CEGIDD Lespot Montpellier
46	Lot	Occitanie	CH Cahors	
44	Loire-Atlantique	Pays de la Loire	CHU Nantes	
49	Maine-et-Loire	Pays de la Loire	CHU Angers	LBM Segre
72	Sarthe	Pays de la Loire	LBM Le Mans	
85	Vendée	Pays de la Loire	CH Vendée	
06	Alpes-Maritimes	Provence-Alpes-Côte d'Azur	CHU Nice	
13	Bouches-du-Rhône	Provence-Alpes-Côte d'Azur	IHU Marseille	LBM Mazargues
83	Var	Provence-Alpes-Côte d'Azur	CHI Toulon	
83	Var	Provence-Alpes-Côte d'Azur	CHU Frejus	
84	Vaucluse	Provence-Alpes-Côte d'Azur	CH Avignon	
971	Guadeloupe	Guadeloupe	CH Basse Terre	

- **Délai de restitution :**

Le délai moyen de restitution est de 4,63 jours (médiane à 3 jours).

2.6 Activités de séquençage

La stratégie d'analyse prévoit en première intention la réalisation du séquençage à partir des virus produits sur culture cellulaire. Le séquençage des échantillons primaires inactivés ou non inactivés est minoritaire.

L'activité a permis de couvrir 31% des cas, soit 56 séquences pour 181 cas.

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

☐ NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
☒ OUI	Interne pour la technologie NGS ; Externe pour le séquençage sanger
	Matériel Oxford Nanopore (MinION) ; Illumina WSP.

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

☐ NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
☒ OUI	Présence d'un bio-informaticien dans l'équipe de virologie.
	La stratégie d'analyse est développée par le bio-informaticien à partir d'outils open source

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

☐ NON	Si NON, est-ce prévu ? A quelle échéance ?
☒ OUI	Investigation pour le suivi de cas et l'évolution du génome viral.

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)

Analyse phylogénétique (détermination de clade et lignée)

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

Quatre-vingt huit séquençages ont été réalisés nous permettant de couvrir 31% des cas.

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

Quatre-vingt-huit séquençages ont été réalisés nous permettant de couvrir 31% des cas.

Le séquençage a principalement été réalisé à partir des virus isolés, l'objectif du CNR étant de disposer de la séquence complète du virus. Nous avons séquençé plusieurs prélèvements pour un même patient lorsque ces prélèvements étaient réalisés sur des zones distinctes. Les 88 séquençages sont en lien avec les 56 cas séquencés. Les prélèvements inactivés sont traités en seconde intention avec une stratégie d'analyse spécifique. Nous sélectionnons les échantillons en fonction de la date de prélèvement afin d'être représentatifs de l'évolution du virus mensuellement.

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

Dans les bases de données fermées : Serveur interne.

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

2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Le CNR n'a pas déposé de séquences dans des bases de données publiques en absence de réception des fiches de consentement des patients.

3. Activités de surveillance

En Métropole, la saison de surveillance 2024 a été marquée par une circulation d'intensité modérée du monkeypox virus avec un pic « épidémique » en août et septembre 2024. La circulation du clade IIb a été majoritaire, avec la co-circulation des lignées IIb- B1, B1.6, B1.20, C1 et C1.1.

Le CNR a reçu un total de 699 prélèvements et détecté/confirmé 191 chordopoxvirinae. Ainsi, les 699 prélèvements sont en lien avec le traitement de 239 fiches patients. Au sein de ces 239 patients, 191 (79,9%) ont été trouvés positifs pour un chordopoxvirinae.

Les chordopoxvirinae détectés se répartissent de la manière suivante : 181 cas de monkeypoxvirus (94.8%), 1 cas de cowpoxvirus (0.5%), 7 cas de parapoxvirus (3.7%), et 2 cas de molluscipoxvirus (1%).

Parmi les 181 cas de monkeypoxvirus 180 correspondent à des confirmations de détection réalisées par les laboratoires prescripteurs et 1 cas provient d'une demande de diagnostic.

3.1 Description du réseau de partenaires

La surveillance des orthopoxvirus ne repose pas sur un réseau établi, mais sur le transfert des échantillons pour diagnostic ou confirmation de diagnostic en parallèle de l'envoi de la déclaration obligatoire (cerfa_12218-3) à Santé publique France. Des relations privilégiées sont cependant appliquées avec les établissements du réseau des établissements de santé de référence.



● Partenaires qui ont transféré des échantillons diagnostiqués mpox

● Partenaires qui ont transféré des demandes de diagnostic poxvirus

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

Estimation de la couverture du réseau :

Depuis 2022 et l'épidémie de mpox, le réseau de partenaires du CNR a fortement augmenté. Les partenaires sont répartis dans toutes les régions. La demande de diagnostic pour les orthopoxvirus non mpox, les parapoxvirus et les molluscipoxvirus a augmenté.

Caractéristiques des échantillons :

Pour une demande de diagnostic, les échantillons sont majoritairement des prélèvements cutanéomuqueux. Il s'agit soit d'un prélèvement réalisé à l'aide d'un écouvillon plongé dans un milieu de transport universel soit d'une biopsie.

Pour les prélèvements cutanéomuqueux réalisés avec un écouvillon, le prélèvement doit s'effectuer en récupérant le maximum de cellules en frottant le plafond de la lésion. Les méthodes de prélèvements ainsi que les conditions de conservation et de stockage sont décrites dans le document « Fiche conseil de prélèvement » accessible sur le site du CNR <https://irba.sante.defense.gouv.fr/cnr/#orthopoxvirus>.

Dans le cadre d'une suspicion mpox, le CNR a reçu quelques prélèvements oropharyngés. Ces prélèvements ne sont pas demandés en première intention en raison de la faible charge virale observée dans les échantillons traités.

Dans le cadre d'une suspicion non mpox, le CNR réceptionne également des liquides de pustules.

Enfin nous réceptionnons rarement des échantillons sanguins (sang total, plasma, sérum), le CNR traitant ces échantillons uniquement dans un cadre de recherche.

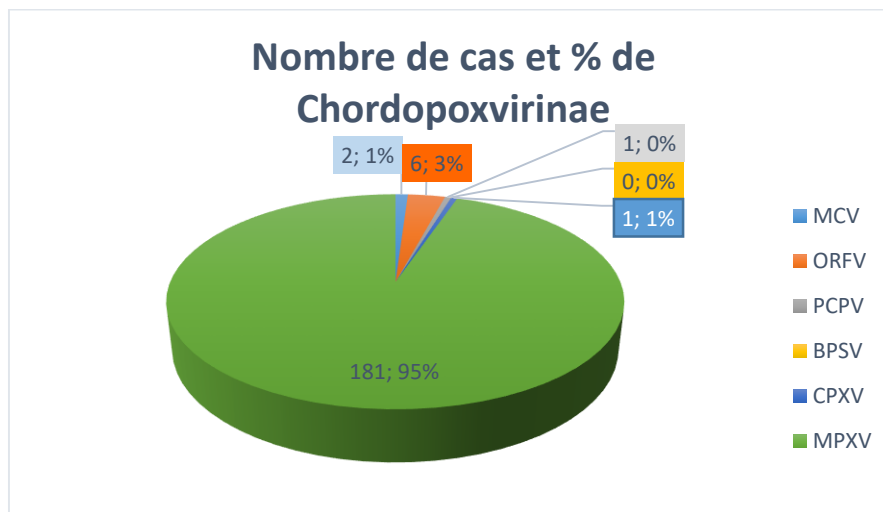
Le transfert de ces échantillons est réalisé à température contrôlée, à température positive ou négative en accord avec le délai de conservation au niveau du laboratoire prescripteur avant envoi au CNR.

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

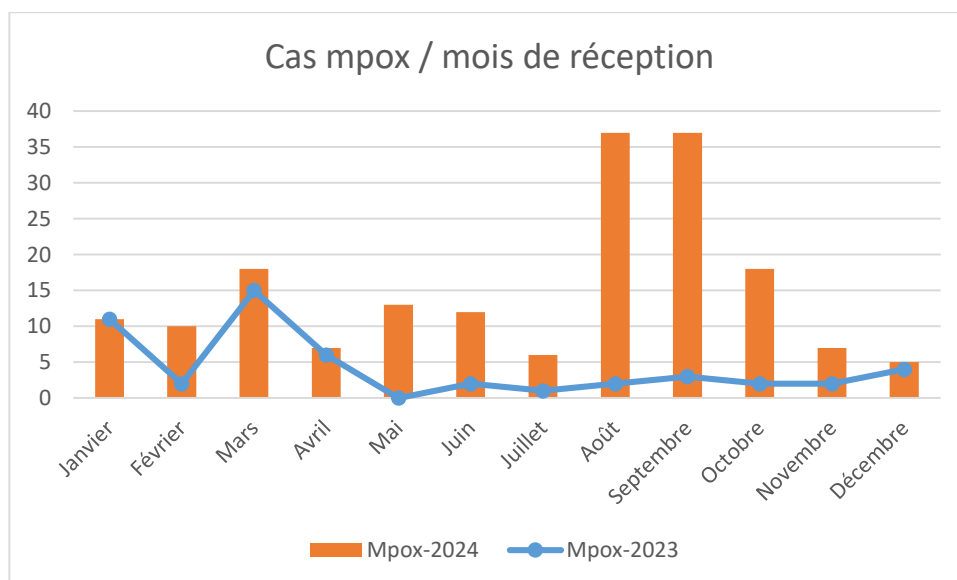
Pour réaliser la surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections, le CNR demande d'associer aux échantillons, la fiche patient CNR ainsi que la fiche de consentement. La fiche patient permet, à minima, d'obtenir les informations obligatoires pour l'identification du patient, c'est-à-dire, le nom, le prénom, le genre, la date de naissance, la date de prélèvement, le département de vie du patient ainsi que les coordonnées des laboratoires préleveur et prescripteur.

Le CNR a traité 239 dossiers en 2024, un dossier correspondant à un patient. Cela correspond à la réception de 699 échantillons, soit en moyenne 3 échantillons par patient.

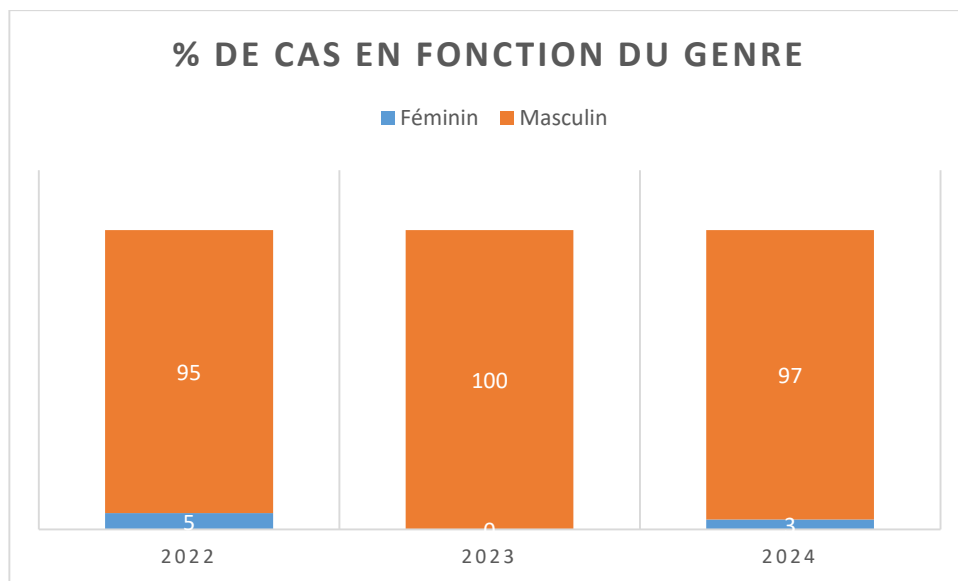
- 79.9 % de ces dossiers correspondent à un diagnostic positif pour un chordopoxvirinae. La répartition des cas est représentée ci-dessous :
 - MCV : molluscum contagiosum (genre *Molluscipoxvirus*)
 - ORFV : *Orfivirus* (genre *parapoxvirus*)
 - PCPV : *Pseudocowpoxvirus* (genre *parapoxvirus*)
 - BPSV : *Bovinepaularstomatitisvirus* (genre *parapoxvirus*)
 - CPXV : *Cowpoxvirus* (genre *orthopoxvirus*)
 - MPXV : *Monkeypoxvirus* (genre *orthopoxvirus*)



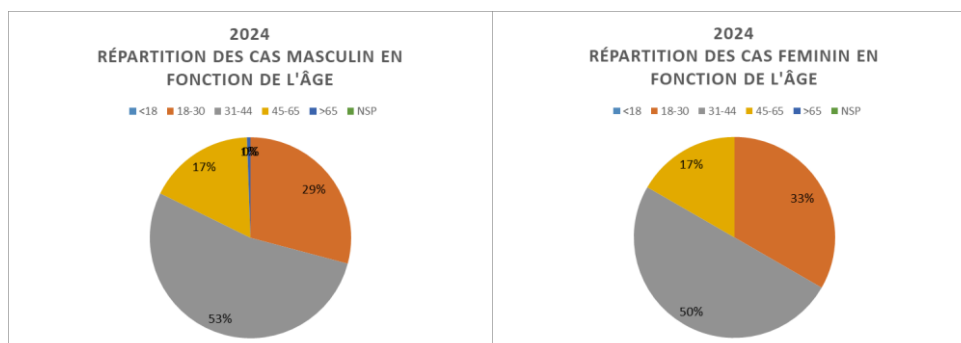
- Au cours de l'année 2024, parallèlement à la détection des monkeypox virus, un cas de cowpox virus a été mis en évidence en zone péri urbaine dans le département de la Gironde. Un contact récent avec des rats et des chats domestiques suggère une contamination par contact avec ces animaux, bien que cette hypothèse n'ait pas pu être confirmée.
- Des parapoxvirus (ORFV et PCPV) ont été détectés à un niveau faible tout au long de l'année. Pas d'observations cliniques singulières, tous les cas ont présenté des lésions cutanées typiques principalement au niveau des mains et bras en présence ou non de lymphangite et d'adénopathie axillaire.
- La réception des dossiers en lien avec la mpox a été répartie sur l'ensemble de l'année, avec cependant un pic « épidémique » entre août et septembre 2024.
Ci-dessous un graphique comparant la courbe de réception des échantillons mpox entre 2023 et 2024.



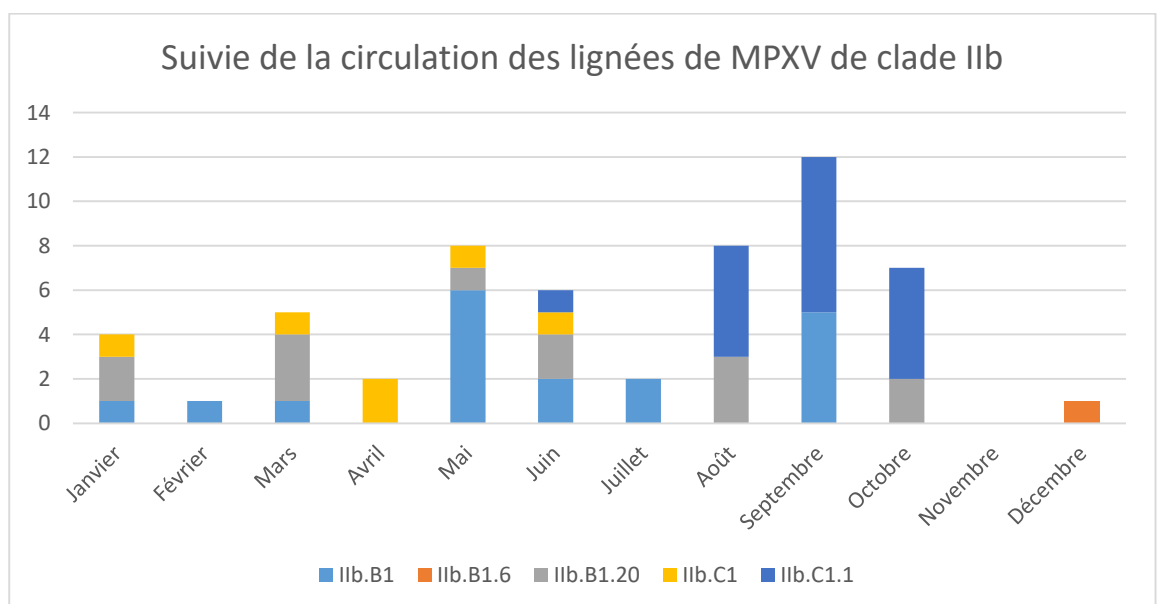
- Répartition des cas de mpox en fonction du genre.
La mpox atteint principalement le genre masculin.



- Répartition des cas de mpox en fonction de l'âge et du genre.
La mpox atteint principalement le genre masculin.
La tranche d'âge la plus impactée quel que soit le genre, est la tranche 31-44 ans.



- Evolution des souches de MPXV circulantes



Le CNR a réalisé le séquençage de 56 des 181 cas de MPXV soit 31% des cas.

Le séquençage a montré la circulation exclusive du clade IIb en métropole. Plusieurs lignées ont été mis en évidence, au nombre de cinq. Les lignées IIb B1, IIb B1.20, IIb B1.6, IIb C1 et IIb C1.1.

Les lignées B1 et B1.20 sont maintenues au sein de la population sur l'année, tandis que la lignée C1.1 a remplacé la lignée C1 à partir du mois de Juillet 2024.

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

Le CNR Orthopoxvirus n'effectue pas de surveillance de la résistance aux antiviraux de façon systématique.

Point sur l'utilisation du TECOVIRIMAT (Tpoxx) :

Les résultats de deux études cliniques randomisées visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement de 14 jours par le tecovirimat dans le traitement du mpox humain, PALM007 (NCT05559099) et STOMP (NCT05534984) ont été divulgués respectivement en août et décembre 2024.

Les études PALM007 et STOMP ont montré que le tecovirimat était sans danger pour un traitement d'une durée de 14 jours. Cependant l'efficacité de l'antiviral, correspondant à sa capacité à réduire le temps de résolution des lésions, n'a pas été démontrée.

Le rôle du tecovirimat dans le traitement des patients atteints d'immunodéficience sévère, y compris de VIH avancé, n'a pas été déterminé et nécessite des essais cliniques supplémentaires.

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Le laboratoire contribue à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France par la déclaration de cas confirmée d'infection à orthopoxvirus.

Les données de la surveillance virologique en lien avec les cas confirmés de mpox sont transmises de façon hebdomadaire à Santé publique France. Ces données sont ainsi mises en commun avec les données collectées par SPF via les déclarations obligatoires.

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Le CNR a réalisé une étude ponctuelle pour un patient VIH + non contrôlée suivie d'une infection mpox profuse à l'hôpital Cochin.

L'objectif était de vérifier la présence / absence de mutations de résistance pour les échantillons prélevés en cours de traitement au técovirimat.

Les résultats des séquençages ont permis de confirmer la présence de mutations de résistance pour les échantillons prélevés en cours de traitement contribuant à la réévaluation de la stratégie de traitement du patient.

4. Alertes

Le CNR maintient informé Santé publique France des cas d'orthopoxvirus afin de favoriser le croisement d'information entre les déclarations obligatoires et la détection virale.

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 orthopoxvirus sont accessibles sur le site :

<https://irba.sante.defense.gouv.fr/cnr/#orthopoxvirus>

Les informations concernant les conseils de prélèvement sont accessibles via la fiche « conseil de prélèvement »

Les fiches patients et de consentement sont également téléchargeables à partir du site et doivent accompagner tous les échantillons transmis au CNR.

Il est possible de prendre contact avec le CNR soit par téléphone, soit par mail :

Contact Téléphonique : 0603875859

Contact mail : irba-cnropv.accueil.fct@def.gouv.fr

Conseil et expertise :

Le CNR a participé à la mise à jour de la fiche « Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé d'infection par le virus monkeypox (MPV) »

<https://www.sfm-microbiologie.org/actualites/monkeypox/monkeypox-fiches/>

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Réalisation d'une prestation de conseil auprès de l'EMA pour la révision du document « EMA guidance on the uses of medicinal products for treatment and prophylaxis in case of exposure to biological agents used as weapons of terrorism, crime or warfare »

Participation à la réponse de la saisine du HCSP concernant « les recommandations aux voyageurs » vis-à-vis du risque mpox, donnant lieu à la rédaction du document HCSP : « Recommandations sanitaires du haut conseil de la santé publique pour les voyageurs » (actualisé en mai 2024).

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 APOBEC3F.

Partenaires : Institut Pasteur

Principaux résultats :

APOBEC3F is a mutational Driver of the human Monkeypox virus identified in the 202 outbreak. Suspène R. et al. J.Infect.Dis.2023 11 ;228(10) :1421-1429

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

Calin R, Périllaud-Dubois C, Marot S, Kerrou K, Peytavin G, Bachir M, Kirch AL, Lassel L, Fallet V, Gozlan J, Pain JB, Senet P, Ferraris O, Bine S, Hubert M, Schwartz O, Morand-Joubert L, Pialoux G. Mpox Hepatic and Pulmonary Lesions in HIV/Hepatitis B Virus Co-Infected Patient, France. Emerg Infect Dis. 2024 Nov;30(11):2445-2447. doi: 10.3201/eid3011.241331. PMID: 39447209; PMCID: PMC11521180

Ferraris O, Ferrier A, Mura M, Boni M, Javelle É, Gorgé O, Iseni F, Tournier JN. L'émergence du Monkeypox virus (Mpox) ou le retour en santé publique d'une famille de virus oubliés [The emergence of the Monkeypox virus (Mpox) or the return to public health concern of a family of forgotten viruses]. Virologie (Montrouge). 2023 Feb 1;27(1):5-8. French. doi: 10.1684/vir.2023.0981. PMID: 36891774.

Javelle E, Ficko C, Savini H, Mura M, Ferraris O, Tournier JN, de Laval F. Monkeypox clinical disease: Literature review and a tool proposal for the monitoring of cases and contacts. Travel Med Infect Dis. 2023 Mar-Apr;52:102559. doi: 10.1016/j.tmaid.2023.102559. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36809829; PMCID: PMC9946014.

Cavalieri C, Dupond AS, Ferrier-Rembert A, Ferraris O, Klopfenstein T, Zayet S. Orf Nodule with Erythema Multiforme during a Monkeypox Outbreak, France, 2022. Emerg Infect Dis. 2023 Apr;29(4):860-862. doi: 10.3201/eid2904.230058. Epub 2023 Mar

14. PMID: 36918376; PMCID: PMC10045686.

Rousseau A, Ferrier A, Stabler S, Vuotto F, Massip E, Ouafi M, Cartier N, Ferraris O, Alidjinou EK, Faure E. Absence of association between persistent skin lesion and virological replication in severe disseminated monkeypox infection in solid organ transplant recipient. *Infect Dis Now*. 2023 Sep;53(6):104749. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104749. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37394180.

Burmeister WP, Boutin L, Balestra AC, Gröger H, Ballandras-Colas A, Hutin S, Kraft C, Grimm C, Böttcher B, Fischer U, Tarbouriech N, Iseni F. Structure and flexibility of the DNA polymerase holoenzyme of vaccinia virus. *PLoS Pathog*. 2024 May 20;20(5):e1011652. doi: 10.1371/journal.ppat.1011652. PMID: 38768256; PMCID: PMC11142717.

Tarbouriech N, Burmeister WP, Bersch B, Iseni F. Le complexe de réplication des poxvirus : cible potentielle de molécules antivirales [Poxvirus-encoded DNA replication proteins: potential targets for antivirals]. *Virologie (Montrouge)*. 2024 Feb 1;28(1):23-35. French. doi: 10.1684/vir.2024.1033. PMID: 38450665.

COMMUNICATION ORALE

RICAI – Décembre 2024

A.Ferrier

« Le virus et son traitement »

COMMUNICATION AFFICHEE

CBRNE, 2024

Chalin Arnaud, Gallais Fabrice, Ferraris Olivier, Niol Léa, Debroas Stéphanie, Nouvel Alicia, Bellanger Laurent.

« Antibody generation and development of a rapid test for the diagnosis of infection caused by the monkeypoxvirus »

XXVI Journées Francophones de Virologie, 2024

Maxence Lechemia, Fanny Jarjaval, Gaëlle Frenois-Veyrat, HAwa Timera, Laetitia Boutin, Marc Grandadam, Frederic Iseni, Audrey Ferrier et Olivier Ferraris.

« Dynamique du MPXV en France : Analyse de l'évolution du virus en 2023 »

CROI, 2024

Stephane Marot, Minh P. Le, Nicolas Visinoni, Claire Perillaud-Dubois, Ruxandra-OanaCalin, Vincent Berot, Valentin Leducq, Cécile Poudroux, Olivier Ferraris, Laurence Morand-Joubert, Vincent Calvez, Gilles Pialoux, Gilles Peytavin, Anne-Genevieve Marcelin, Valerie Pourcher

« Tecovirimat plasma concentrations, mpox resistance mutations selection and clinical outcomes »

ESCV, 2024

Thibault Saint-Joannis, Nadhira Fidouh, Delphine Marsac, Céline Cados, Chrishanthi Lowe, Gavin Wall, Diane Descamps, Olivier Ferraris, Charlotte Charpentier.

« Detection of Monkeypox virus DNA in a single-reaction using the NeuMoDx LDT function »

XXVI Journées Francophones de Virologie, 2024

Wilfried Letessier, Laetitia Boutin, Rodolphe Suspène, Jean-Pierre Vartanian, Jean-Nicolas Tournieret Frédéric Iseni.

« Épidémie de Mpox2022 : Utilisation du virus de la vaccine comme modèle d'étude de l'évolution rapide du virus monkeypox »

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

Le CNR a participé à l'expérimentation de la surveillance des eaux usées sur une période encadrant les Jeux Olympiques et Paralympiques. Cette expérimentation pilotée par la Direction Générale de la Santé et Santé publique France, a regroupé différents acteurs, de santé animale (ANSES), de santé humaine (CNR ROR, CHU Caen Normandie, CNR Virus respiratoires, CNR Orthopoxvirus) et environnementaux (Eau de Paris).

L'objectif était de transférer les échantillons positifs pour confirmation par le CNR Orthopoxvirus. Cela a impliqué un échange de techniques de PCR pour la primo détection et un échange de matériel (prélèvements) pour confirmation ou infirmation de la suspicion. Cet échange a été mis en œuvre pour la confirmation d'un échantillon positif sur l'ensemble de la période couverte.

Les résultats préliminaires ont été présentés par L.Toro (SPF), à la conférence « Wastewater-based surveillance of infectious diseases » en octobre 2024.

Le CNR maintient sa collaboration avec les acteurs de santé animale en participant au dépôt du projet RATSWIN. L'enjeu de ce projet est double, d'une part, savoir si la surveillance des eaux usées reflète la contamination du réservoir animal par des agents pathogènes zoonotiques et d'autre part, comprendre le rôle des eaux usées dans le maintien de la contamination du réservoir animal et par là même, de l'exposition humaine. Pour répondre à cet enjeu scientifique, l'étude portera sur plusieurs agents pathogènes zoonotiques dont les poxvirus.

8. Programme d'activité pour les années suivantes

➤ Détection virale

Le CNR va poursuivre ses programmes pour le développement de tests de diagnostic afin de discriminer les clades du *monkeypoxvirus* (I,II, IIb) par PCR en temps réel et de différencier les varioles majeur et mineur également par PCR en temps réel.

Le CNR poursuivra le développement autant que de besoin des qPCR pour l'ensemble des chordopoxvirinae zoonotiques susceptibles d'infecter l'homme. Nous n'écarterons pas la possibilité d'utiliser des kits commerciaux. Comme par le passé, dans la mesure du possible, le CNR fournira les témoins nécessaires, sous forme de plasmides et le laboratoire fournira un appui technique aux laboratoires hospitaliers autant que de besoin. Par ailleurs, le CNR réalisera l'évaluation des performances des principales trousses de PCR disponibles sur le marché. En parallèle, les techniques de détection rapide disponibles sur le marché ou en développement (TROD) pour les monkeypoxvirus seront évalués afin de vérifier la stabilité de leur performance.

Le CNR évaluera également la possibilité de s'adosser à une société pour la production de kits « standardisé » afin d'améliorer le transfert des techniques aux laboratoires hospitaliers.

➤ Isolement viral, et identification

L'isolement viral restera une priorité en vue de la caractérisation phénotypique (caractérisation antigénique et sensibilité aux antiviraux) des isolats et le cas échéant de leur caractérisation génétique complète. On s'attachera à disposer d'une sélection représentative de la circulation mensuelle des virus, on privilégiera comme précédemment l'isolement à partir des prélèvements des formes graves notamment de patients sans facteurs de risque ; des cas d'échec de traitement (recherche de résistances aux antiviraux) ; des cas d'échec vaccinal (variants antigéniques).

➤ Analyses sérologiques

Les analyses sérologiques pour les orthopoxvirus seront réalisées principalement via la technique de séro neutralisation qui est la technique de référence. Afin d'affiner la caractérisation les séro neutralisations seront réalisées avec plusieurs virus d'épreuves (virus de la vaccine, virus cowpox, virus monkeypox ...). Les analyses seront également complétées par des tests ELISA. Comme pour la séro neutralisation, le test ELISA sera réalisé avec plusieurs virus d'épreuves afin d'obtenir un profil sérologique.

➤ Caractérisation génétique des virus

La caractérisation génétique des virus sera poursuivie en privilégiant le séquençage à partir des isolats. L'optimisation des méthodes de séquençage haut débit et de leur analyse va se poursuivre afin de tendre vers le séquençage direct à partir des prélèvements. Par ailleurs, on s'attachera à réaliser en priorité le séquençage des prélèvements de cas graves (détection de mutations de virulence), d'échec thérapeutique (détection de mutations de résistance aux antiviraux), ou d'échec vaccinal (détection de mutation d'échappement à la réponse immunitaire). Les optimisations méthodologiques auront pour objectif d'abaisser le seuil de charge virale à partir duquel un séquençage génome entier de qualité peut être obtenu directement à partir des prélèvements positifs.

➤ Maintien de l'accréditation

Comme en 2024, le CNR participera à des exercices externes de la qualité (EEQ), QCMD, UNSGM, BIOTOX.

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).

Depuis le 18/09/2024, la liste des centres nationaux de référence (CNR) a évolué avec un élargissement des missions du CNR orthopoxvirus à la surveillance épidémiologique et à sa mission d'alerte.

L'arrêté du 18/09/2024 modifie l'arrêté du 30 décembre 2022 fixant la liste des CNR, des CNR laboratoires associés et des CNR laboratoires experts pour la lutte contre les maladies transmissibles.

Dans ce cadre, le CNR doit remplir les missions suivantes :

Expertise,

Conseil,

Contribution à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'agence nationale de santé publique

Contribution à l'alerte.

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Le centre national de référence orthopoxvirus s'appuie sur l'unité de virologie du département de microbiologie et maladies infectieuses de l'IRBA pour répondre aux quatre missions, 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 orthopoxvirus s'appuie sur deux biologistes pour la validation des résultats, leurs transferts 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 viral. 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 hebdomadaires.

En 2024, le laboratoire s'est appuyé sur la disponibilité de 2 chercheurs/biologistes, 1 ingénieure, 4 techniciennes.

Depuis 2024, le CNR s'est adjoint les services d'un bio informaticien en parallèle de son activité de recherche pour l'unité de virologie. La gestion du séquençage repose sur l'association de l'ingénieure et du bio informaticien pour la gestion du séquençage de « routine » et le développement technique et informatique.

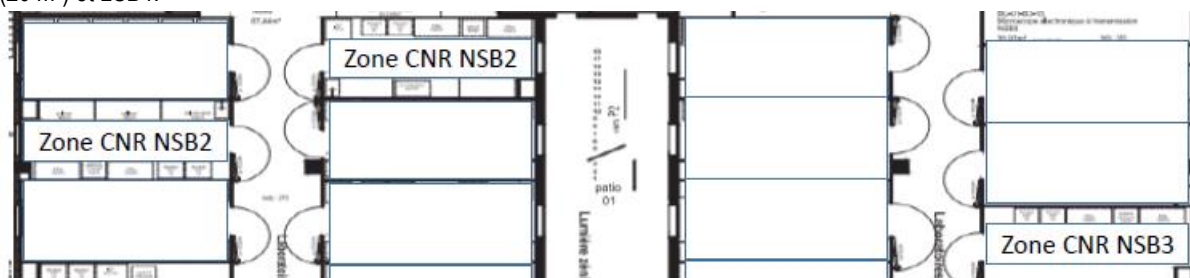
Le tableau ci-dessous liste le personnel impliqué dans l'activité du laboratoire

NOM	Fonction	Qualification	Statut	Organisme payeur
Olivier Ferraris	Responsable	PhD	Permanent	Ministère de la Défense
Audrey Ferrier	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
Estelle Jospin	Technicienne	Tech	CDD	Ministère de la Défense
Laetitia Boutin	Technicienne	Tech	Permanent	Ministère de la Défense
Hawa Timera	Technicienne	Tech	Permanent	Ministère de la Défense
Maxence Lechemia	Ingénieur	Ing	CDD	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 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 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 orthopoxvirus a accès aux laboratoires confinés de l'IRBA et disposent de pièces spécifiques en LSB2 (20 m²), en LSB3 (20 m²) et LSB4.



Les zones de stockages permettent de séparer tant en NSB2 qu'en NSB3 les échantillons soumis et non soumis à la réglementation MOT.

Principaux équipements

Thermocyclers : BioRad CFX et OPUS96

Séquenceurs (MinION, Illumina)

1.4 Collections de matériel biologique

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
Monkeypoxvirus*	3

*Diffusion limitée à la détention d'un LSB3

Isolats	
Genre	Classe
<i>Cowpoxvirus</i> isolés par le CNR	2
<i>Orfvirus</i> isolés par le CNR	2
<i>Pseudocowpoxvirus</i> isolés par le CNR	2
<i>Monkeypoxvirus</i> 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.

Les PCR sous accréditations sont les PCR génériques Orthopoxvirus et Parapoxvirus.

Afin de maintenir et développer les PCR sous accréditations, le CNR participe annuellement à plusieurs exercices.

Le CNR participe à des EQAE afin de valider la PCR générique orthopoxvirus (EQAE QCMD ou OMS).

Le CNR répond également aux sollicitations de l'UNSGM, en priorisant les exercices en lien avec les orthopoxvirus mais nous réalisons également les exercices vis-à-vis d'autres pathogènes dans l'optique du maintien d'une capacité de réponse « Biotox ».

Le laboratoire poursuit ses efforts pour réaliser la transition du référentiel 15189-2012 vers le référentiel 15189-2022 ainsi que la mise en place des différents dossiers de validation des méthodes moléculaires.

2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

2.1 Liste des techniques de référence

La stratégie d'analyse prévoit en première intention la détection moléculaires de genre Orthopoxvirus, Parapoxvirus, Molluscipoxvirus, Yatapoxvirus en fonction de la suspicion identifiée.

<i>Techniques de PCR en temps réel</i>	<i>Statut</i>
<i>PCR ciblant le gène A27L pour la détection des virus du genre orthopoxvirus</i>	<i>Accréditée</i>

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

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).
- PCR temps réel pour la détection de l'espèce monkeypoxvirus de clade Ia et II
- PCR temps réel pour la détection de l'espèce monkeypoxvirus de clade Ib.

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

Le logigramme proposé pour la levée de suspicion d'infection mpox est :

PCR Temps réel Pan Orthopoxvirus
Cible1 : Pan orthopoxvirus

Positif

Réalisation en 1^{ère} intention de la PCR MPXV en cas de forte suspicion Mpox.

PCR Temps réel	PCR Temps réel MPXV G2R G
Autres orthopoxvirus non MPXV	Cible 1 : MPXV de Clade 1a, 1b, 2

Positif

PCR Temps réel MPXV C3L C1a / G2R C2
Cible 1 : MPXV de Clade 1a
Cible 2 : MPXV de Clade 2

Négatif

PCR Temps réel MPXV C1b
Cible 1 : MPXV de Clade 1b