

Rapport annuel d'activité

2019

**Centre de national de référence
Laboratoire Expert Orthopoxvirus**

**Année d'exercice
2018**

Préambule

Un rapport annuel d'activité pour l'année N doit être transmis par chaque CNR à Santé publique France à la fin du premier trimestre de l'année N+1.

L'objectif de ce document est de fournir aux CNR un cadre de présentation homogène (**plan-type**) des activités du CNR et de ses éventuels laboratoires associés lors de l'année N.

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)** 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, détenteurs d'autorisations d'exercer la biologie médicale (AEBM), résultats de recherche non encore publiés ou sous embargo, difficultés rencontrées. 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.

Résumé analytique (en français et en anglais)

La famille des Poxviridae se compose de 2 sous-familles, les Entomopoxvirinae et les Chordopoxvirinae. Les Chordopoxvirinae sont divisés en 11 genres auxquels s'ajoutent les virus en attente de classement. Les Chordopoxvirinae peuvent infecter un très grand nombre de vertébrés ; des infections chez l'être humain ont été rapportées pour 5 genres, dont 4 le plus fréquemment (genres Molluscipoxvirus, Yatapoxvirus, Parapoxvirus et Orthopoxvirus). Ils sont responsables d'infections cutanées bénignes (Orf par exemple) ou pouvant être mortelles (variole par exemple).

Les enjeux de santé publique liés aux orthopoxvirus pathogènes sont de deux ordres : le premier concerne le risque potentiel de réémergence de la variole, le deuxième concerne l'émergence des autres orthopoxviroses comme le monkeypox et le cowpox causés par le contact avec les rongeurs infectés, certains animaux domestiques et facilités par l'absence d'immunité croisée depuis l'arrêt de la vaccination antivariolique.

Le CNR-Laboratoire Expert développe 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.

Afin d'inscrire son activité dans une démarche qualité, le CNR a fourni un important travail de mise en œuvre des exigences de la norme ISO EN 15189. Il est accrédité depuis le mois de décembre 2017 sous le numéro 8-4084.

Parallèlement aux activités d'expertise et de conseil, le CNR-LE mène des recherches finalisées et plus amont, en particulier pour l'amélioration des technologies de diagnostic et le développement de moyens prophylactiques et thérapeutiques. La polymérase et les protéines du complexe de réplication en tant que cibles de traitement antiviral sont étudiées en priorité. Parmi les moyens de lutte, la validation de vecteurs vaccinaux se poursuit.

L'année 2018 conforte l'importance du suivi, parallèlement à celui des orthopoxvirus, des virus d'intérêt vétérinaire ayant un impact sur l'homme (parapoxvirus) et des molluscipoxvirus. En effet, un cas d'infection par un virus du genre parapoxvirus et trois cas d'infection par un molluscipoxvirus ont été diagnostiqués en plus du cas d'infection par un virus du genre orthopoxvirus diagnostiqué.

The Poxviridae family consists of 2 subfamilies, Entomopoxvirinae and Chordopoxvirinae. Chordopoxvirinae are divided into 11 genera plus viruses awaiting classification. Chordopoxvirinae can infect a very large number of vertebrates; infections in humans have been reported for 5 genera, of which 4 are the most frequent (genera Molluscipoxvirus, Yatapoxvirus, Parapoxvirus and Orthopoxvirus). They are responsible for benign cutaneous infections (Orf for example) but some can cause death (smallpox for example).

The public health challenge related to pathogenic orthopoxviruses is first linked to the potential risk of re-emergence of smallpox, and secondly to the emergence of other orthopoxviral diseases such as monkeypox and cowpox caused by contact with infected rodents, domestic animals and facilitated by the absence of cross-immunity since the end of the smallpox vaccination.

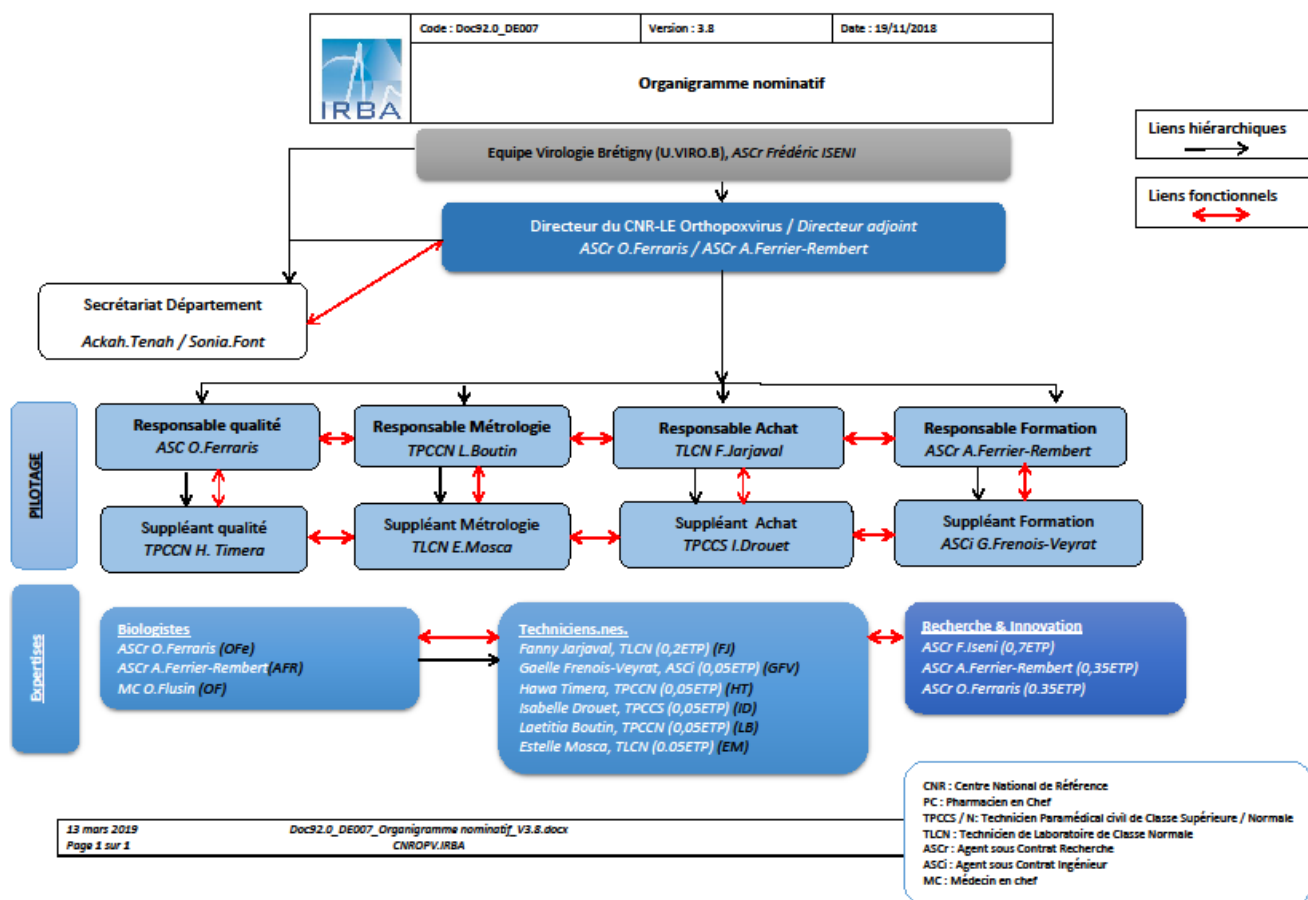
The CNR-LE develops its expertise in order to identify and characterize the strains that are addressed to it. The CNR-LE develops a capacity to diagnose parapoxviruses, molluscipoxviruses and yatapoxviruses in addition to orthopoxviruses. The isolation of the strains is carried out in laboratories with adequate containment level, the CNR-LE having access to biological safety level 2, 3 and 4 laboratories.

In order to register its activity in a quality approach, the CNR-LE worked hard to implement the requirements of the ISO EN 15189 standard. It was accredited in December 2017 under number 8-4084.

In addition to these expertise activities, the CNR-LE conducts research, particularly for the improvement of diagnostic technologies and the development of prophylactic and therapeutic means. Polymerase and replication complex proteins are studied as targets for antiviral treatment. For prophylaxis, the validation of vaccine vectors continues. 2018 reinforces the importance of monitoring, alongside orthopoxviruses, viruses of veterinary origin that have an impact on humans (parapoxvirus) and the monitoring of molluscipoxviruses. Indeed, one case of parapoxvirus infection and three cases of molluscipoxvirus infection have been diagnosed along with the one case of infection with a virus of the genus orthopoxvirus.

1 Missions et organisation du CNR

Organigramme



Démarche qualité (accréditation)

Le CNR-LE Orthopoxvirus est accrédité sous le numéro 8-4084.

Les 4 et 5 septembre 2018, une visite d'évaluation (n°SH-18-0292) de type « surveillance S1 » a été réalisée. L'équipe d'évaluation a accordé au laboratoire sa confiance dans la qualité des résultats émis dans le cadre de sa portée d'accréditation et dans la pérennité de son SMQ et de son amélioration continue en conformité avec les exigences de la norme NF EN IO 15189 V2012 et du SH REF 02.

2 Activités d'expertise

Éléments clefs de l'année en termes de production d'expertise

Le CNR-LE Orthopoxvirus a maintenu son rôle d'expertise par le traitement de 26 dossiers. Le CNR-LE Orthopoxvirus a consolidé les résultats d'une étude métagénomique pour une suspicion d'infection par un orthopoxvirus. Le CNR-LE a participé à deux exercices européens concernant la capacité de diagnostic des orthopoxvirus.

2.1 Évolutions des techniques

La liste des techniques de diagnostic, de typage, et d'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux n'a pas évolué depuis l'exercice 2017 (cf annexe 2 Rapport annuel 2018_exercice 2017).

L'unité de virologie développe une nouvelle technique de détection par l'utilisation de la technologie CRISPR-Cas13a pour le diagnostic des infections à orthopoxvirus.

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

Le CNR-LE Orthopoxvirus développe une technique ELISA pour les études sérologiques en lien avec l'activité du CNR-LE Orthopoxvirus.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Le Kit de détection Orthopoxvirus a été transféré au :

Laboratoire de Virologie, Institut de Biologie Clinique, CHU Hôpital Charles-Nicolle, 1 rue de Germont, 76031 Rouen Cedex.

2.4 Collections de matériel biologique

L'organisation, les conditions de stockage et la mise à disposition des collections de matériel biologique du CNR figurent dans l'annexe 1.

Evolution depuis le début du mandat 2017-2021 :

Isolement des souches CPXV-35-16.11 ; CPXV-80-16.18 ; CPXV-54-17.16.

2.5 Activités d'expertise

Département (Région)	Nombre de cas suspecté							
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
02-Aisne (Picardie)				1				1
21-Côte d'or (Bourgogne)				2		1	1	4
25- Doubs (Franche Comté)			2			1	1	4
29- Finistère (Bretagne)			1			2	2	5
30-Gard (Occitanie)						1		1
35-Ile et Vilaine (Bretagne)					3	2	2	7
38- Isères (Rhône Alpes)			2	6		2	2	12
42-Loire (Auvergne Rhône-Alpes)						2		2
44-Loire Atlantique (Pays de la Loire)							2	2
45-Loiret							2	2
49- Maine-et-Loire (Pays de la Loire)			2	1				3
54- Meurthe-et-Moselle (Lorraine)			1	3	3	3		10
57- Moselle (Lorraine)	1							1
59- Nord (Nord-Pas-De-Calais)	1					1	1	3
60- Oise (Picardie)			1		1			2
67- Bas Rhin (Alsace)				1			2	3
69- Rhône (Rhône Alpes)			1	1	2			4
71- Saône et loire (Bourgogne)				2				2

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
73-Savoie (Auvergne Rhône-Alpes)							1	1
75-Ile de France (Paris)					1	1		2
76- Haute Normandie (Seine-Maritime)					1		2	3
77- Seine et Marne (Ile de France)			1					1
80- Somme (Picardie)			1	2	1	1		5
84- Vaucluse (Provence Alpes Côte d'Azur)		1						1
85- Vendée (Pays de la Loire)			1	1	1	3	1	7
86- Poitou-Charentes (Vienne)	1			1	2	3	1	8
87-Haute Vienne (Nouvelle Aquitaine)						1	1	2
89- Yonne (Bourgogne)			1		1			2
91-Essonne (Ile de France)							4	4
92-Ile de France (Hauts de Seine)					1			1
93-Ile de France (Seine Saint Denis)					1			1
94- Val de Marne (Ile de France)	1	2	2	1				6
Réunion							1	1
TOTAL	4	3	16	22	18	24	26	115

En 2018, le délai moyen de rendu des résultats est de : **9 jours**.

2.6 Activités de séquençage

Accès à une plateforme de séquençage :

Le CNR utilise une plateforme de séquençage externe pour ses activités de séquençages.

- Deux plateformes sont utilisées :

Institut Pasteur, Pole for Genotyping of Pathogens (PGP), Laboratory for Urgent Response to Biological Threats, Environment and Infectious Risks Research and Expertise Unit, 28 rue du Docteur Roux, F-75724 Paris, France.

U1207 Unité Virus Emergents (UVE) Aix Marseille Université - IRD190-Inserm_1207-EFS-IRBA, Faculté de Médecine de Marseille, 27, Bd Jean Moulin 13005 Marseille cedex 05

- L'expertise bio-informatique est pour l'instant externalisée. A terme cette expertise sera interne. Les outils utilisés pour l'analyse des séquences sont commerciaux et non commerciaux (geneous, BioEdit, Data lab manager...)
- Le CNR ne fait pour l'instant pas appel aux techniques de séquençages à des fins de santé publique.
- L'utilisation de ces techniques est prévue pour 2020 principalement pour compléter les données de surveillance.

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

- Répartition géographique,

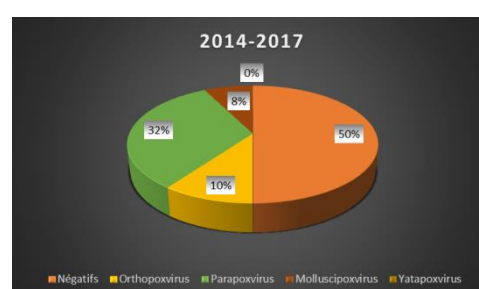
En 2018, le CNR-LE Orthopoxvirus a traité 26 expertises, pour répondre à des suspicions d'infections par des orthopoxvirus, des parapoxvirus ou des molluscipoxvirus.

- Les demandes ont émané de 16 départements, et ont conduit à la confirmation d'infection pour 5 expertises (Tableau 1 : Répartition des suspicions d'infection). Le CNR-Laboratoire Expert a ainsi confirmé la suspicion d'infection à orthopoxvirus pour 1 patient, la suspicion d'infection à parapoxvirus pour 1 patient et la suspicion d'infection à molluscipoxvirus pour 3 patients.

Tableau 1 : Répartition des suspicions d'infections

Département (Région)	n suspicion	OPV	PPV	MCV
21-Côte d'or (Bourgogne)	1			
25- Doubs (Franche Comté)	1			
29- Finistère (Bretagne)	2			
35-Ile et Vilaine (Bretagne)	2			
38- Isère (Rhône Alpes)	2			
44-Loire Atlantique (Pays de la Loire)	2			
45-Loiret	2			
59- Nord (Nord-Pas-De-Calais)	1			
67- Bas Rhin (Alsace)	2	1		
73-Savoie (Auvergne Rhône-Alpes)	1		1	
76- Haute Normandie (Seine-Maritime)	2			2
85- Vendée (Pays de la Loire)	1			
86- Poitou-Charentes (Vienne)	1			
87-Haute Vienne (Nouvelle Aquitaine)	1			
91-Essone (Ile de France)	4			1
Réunion	1			

- L'incidence des cas d'infections à orthopoxvirus et parapoxvirus reste stable depuis 2014 (figures 1 bilan 2014-2018 et figure 2 bilan 2014-2017).



Au cours de l'année, 85% des prélèvements se sont révélés négatifs. Une attention particulière est portée sur la phase pré-analytique du traitement des prélèvements. Il n'a pas été enregistré d'augmentation du nombre de non-conformité correspondant aux conditions de transport à l'exception de l'augmentation du temps d'acheminement vers le CNR-LE Orthopoxvirus (cf Tableau 2 : délai moyen et médian de réception des prélèvements)

Tableau 2 : délai moyen et médian de réception des prélèvements

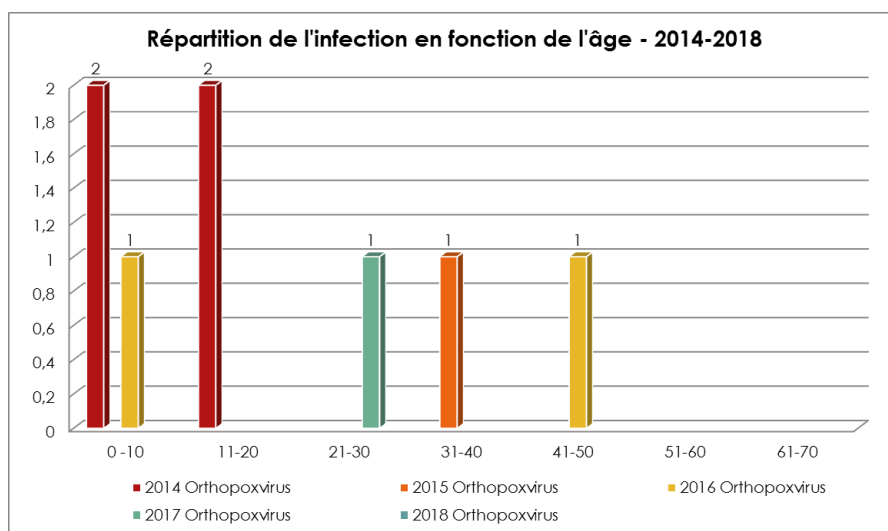
	2015	2016	2017	2018
Délai moyen en Jours	4	5	5	6
Délai médian en Jours	3	4	4	6

- **Répartition en fonction de l'âge**

En France, l'obligation vaccinale vis-à-vis du virus de la variole a été suspendue en 1979, un an avant l'officialisation de l'éradication du virus de la variole et l'arrêt de la vaccination de masse. L'absence de couverture vaccinale depuis plus de 40 ans devrait correspondre à une plus grande sensibilité de la population âgée de moins de 40 ans à une infection par un orthopoxvirus.

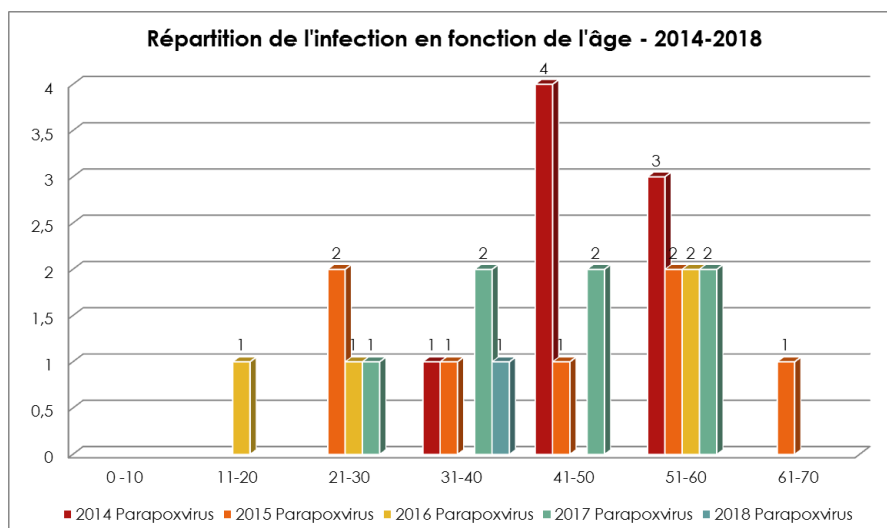
- En 2015 et 2018, des cas d'infection par un orthopoxvirus (souche atténuée vaccinale) ont été rapportés suite à des accidents du travail pour deux personnes âgées de 35 et 36 ans (Figure 3 : Répartition des cas d'orthopoxvirus en fonction de l'âge des personnes).
- En 2016, la personne âgée de 45 ans n'avait pas été vaccinée.
- Les données sur la distribution des infections à orthopoxvirus en fonction de l'âge corroborent la baisse de l'immunité de la population âgée de moins de 40 ans.

Figure 3 : Répartition des cas d'orthopoxvirus en fonction de l'âge des personnes.



- La distribution des infections à parapoxvirus depuis 2014 confirme l'absence de définition de tranches d'âges plus sensible que d'autres (Figure 4 : Répartition des cas de parapoxvirus en fonction de l'âge des personnes).

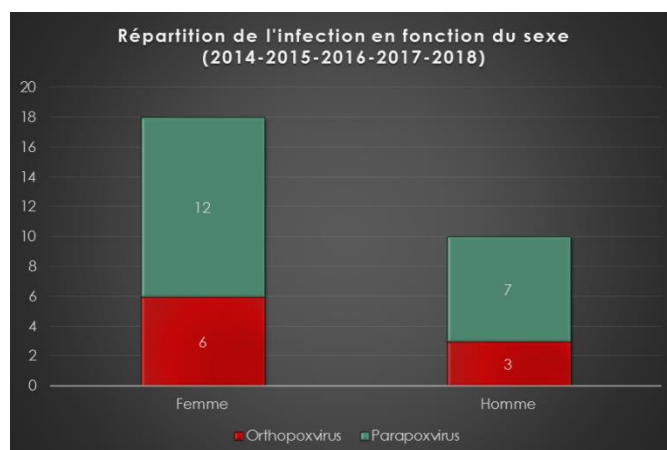
Figure 4 : Répartition des cas de parapoxvirus en fonction de l'âge des personnes



- **Répartition en fonction du sexe**

Les données de distribution des infections à orthopoxvirus (cowpoxvirus) ou à parapoxvirus (ORFV,PCPV) en fonction du sexe sont présentées dans la Figure 5 : Répartition de l'infection en fonction du sexe.

Figure 5 : Répartition de l'infection en fonction du sexe.



- **Principales espèces responsable des infections.**

- **Cas Orthopoxvirus :** Ce cas correspond à accident du travail. Il s'agit d'une contamination avec une souche atténuée utilisée comme vecteur vaccinal.
- **Cas Parapoxvirus :** Le cas diagnostiqué a été apparenté à une infection par un virus de l'espèce Pseudo-cowpoxvirus. Le mode d'infection peut être associé à un contact direct avec un animal (bovin/ovin). La personne contaminée est en contact régulier de par son activité professionnelle.
- **Cas Molluscipoxvirus :** Les cas ont été diagnostiqués pour des enfants âgés de 8 et 11 ans. Pour un des cas, la demande diagnostic a été réalisée pour des éruptions cutanées atypiques d'abord associées à une suspicion VZV.

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

NA

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

- Le CNR LE Orthopoxvirus a participé au groupe de gestion de crise Monkeypoxvirus en Septembre 2018, DGS/SPF.
 - o **Contexte** : Demande de suivi de cas suite au diagnostic d'un second cas d'infection par le virus monkeypox d'un ressortissant britannique ayant réalisé un trajet Afrique-Paris-Grande Bretagne.
 - o Le CNR-LE Orthopoxvirus a maintenu un état d'alerte pour la gestion de suspicion d'infection des cas contacts pendant 1 mois.

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

NA

4 Alerte

NA

5 Activités de rétro-information, de formation et de conseil

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

- *Liste des enseignements, des formations aux professionnels de santé*
 - o NA (**les activités liées à l'enseignement et la formation universitaires sont exclues**)
- *Accueil de stagiaires pour le transfert de techniques ;*
 - o NA
- *Liste des guides élaborés (contenu, modes de diffusion) ;*
 - o WEB003_Fiche Conseil Prélèvement_V1 4_sept2018 (Disponible sur les sites internet)
 - o Doc2.0_DE008_Fiche MSF CNROPXV (Fiche Délivrée à Médecin Sans Frontière)
- *Modalités et cibles de la diffusion des données de surveillance et des productions du CNR :*
 - *Rétro-information aux partenaires ;*
 - o NA
 - *Information/formation des professionnels de santé ;*
 - o Les informations concernant le CNR-Laboratoire Expert OPV sont accessibles sur le site du Val de Grâce :
 - www.ecole-valdegrace.sante.defense.gouv.fr/rubriques-complementaires/irba-cnr/orthopoxvirus
 - *Fiche Patient : Fiche envoyée systématiquement avec tout échantillon.*
 - *Contrat Clinico-Biologique*
 - *Fiche Conseil Prélèvement*
 - *Rapports d'activité 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017*
 - *Actualisation annuelle des documents.*
 - o *Les informations pré-analytiques sont également disponibles sur les portails militaire et publique de la défense :*
 - <http://portail.sante.defense.gouv.fr/ets-recherche/irba> (réseau militaire);
 - <https://www.defense.gouv.fr/sante/notre-expertise/recherche-biomedicale/les-cnr> (réseau publique)
- *Activités de conseil aux professionnels de santé :*
 - o *L'adresse du CNR LE Orthopoxvirus est accessible par tous les biologistes. Le CNR LE*

Orthopoxvirus répond aux demandes sans interruptions.

- Adresse mail : irba-cnropv.accueil.fct@def.gouv.fr
- Le CNR LE dispose d'un numéro d'astreinte : 06 0387 5859

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- Le CNR LE Orthopoxvirus répond aux sollicitations lorsqu'il est contacté [Exemple : « crise Monkeypox virus 2018 »]. La démarche de certification de l'Institut de recherche Biomédicale des Armées implique la diffusion de l'information au niveau de l'Institut en amont de la prise en charge des demandes.

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

- Le CNR-LE Orthopoxvirus transmet la demande pour autorisation de traitement à l'Institut. La réponse est alors soit institutionnelle soit directement traitée par le CNR-LE Orthopoxvirus après autorisation délivrée par l'Institut.

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

Ne mentionner ici que les nouveaux éléments, ne figurant pas déjà dans le dossier de candidature du CNR ou dans le rapport de l'année précédente.

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

- Comparaison de différentes méthodes d'extraction de l'ADN à partir de prélèvements pathologiques afin d'améliorer le rendement d'extraction et diminuer le risque de diagnostics « faux négatifs ».
- Mise au point de la détection des ARN précoces des Orthopoxvirus lors de mise en culture des prélèvements pathologiques pour confirmation de la présence de virus infectieux.
- Recherche de molécules antivirales des orthopoxvirus
Ce travail s'appuie sur les études de la structure du complexe de réplication du virus de la vaccine, modèle d'étude du virus de la variole, afin de développer de nouvelles voies antivirales, notamment des molécules inhibant l'interaction protéine/protéine.
- Recherche d'épitopes spécifiques des orthopoxvirus en vue d'une amélioration de tests sérologiques
Objectif : disposer à terme d'un test sérologique spécifique de genre et d'espèces, Le CNR est en mesure de diagnostiquer par sérologie les orthopoxvirus sans les distinguer les uns des autres. Il a été identifié des épitopes qui vont permettre au CNR de générer des anticorps monoclonaux et seront testés pour leur spécificité.

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

(i) Communications nationales,

Poster : XXII International Poxvirus, Asfarvirus and Iridovirus Conference, 2018, Taiwan, Tapei,, The cowpox virus, responsible of a fetal death ? Audrey Ferrier-Rembert1, Gaele Frenois-Veyrat1, Evelyne Schvoerer2, Sandrine Henard2, Fanny Jarjaval1, Isabelle Drouet1, Hawa Timera1, Laetitia Boutin1, Christophe Peyrefitte1, Olivier Ferraris1.

Poster : XXII International Poxvirus, Asfarvirus and Iridovirus Conference, 2018, Taiwan, Tapei, Use of CRISPR-

Cas13a technology as a tool for orthopoxvirus diagnostic, Frédéric Iseni, Gaëlle Frenois-Veyrat, Olivier Ferraris, Christophe. Peyrefitte,.

Poster : XX Journée francophones de virologie 2018, France, Paris, Le CPXV, responsable d'une mort foetale ? Audrey Ferrier-Rembert¹, Gaëlle Frenois-Veyrat¹, Evelyne Schvoerer², Sandrine Henard², Fanny Jarjaval¹, Isabelle Drouet¹, Hawa Timera¹, Laetitia Boutin¹, Christophe Peyrefitte¹ et Olivier Ferraris¹.

Poster : XX Journée francophone de virologie, 2018, France, Paris, Use of CRISPR-Cas13a technology as a tool for orthopoxvirus diagnostic, Gaëlle Frenois-Veyrat, Olivier Ferraris, Christophe N. Peyrefitte, Frédéric Iseni.

7 Coopération avec les laboratoires de santé animale, d'hygiène alimentaire, environnementaux

NA

8 Programme d'activité pour les années suivantes

- Le CNR-Laboratoire Expert est accrédité, selon la norme NF EN ISO 15189 sous le numéro 8-4084, depuis décembre 2017. Cette démarche d'accréditation se reconduit d'années en années.
- Poursuite des programmes de recherche évoqués précédemment
- Priorité 1 : Finaliser la mise en place d'un test ELISA Orthopoxvirus pour une étude du statut immunitaire de la population Française.

Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Le CNR-Laboratoire Expert Orthopoxvirus s'engage à assurer les missions définies par le décret no 2016-806 du 16 juin 2016 relatif aux centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles et par l'arrêté du 16 juin 2016 fixant le cahier des charges des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles.

Le CNR-Laboratoire Expert Orthopoxvirus a pour missions d'assurer l'expertise biologique, par l'identification et la caractérisation des souches virales, en fournissant un appui aux laboratoires hospitaliers par la confirmation du diagnostic, d'assurer un conseil en signalant à l'agence nationale de santé publique tout événement inhabituel.

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Organisation

Le Centre National de Référence-Laboratoire Expert orthopoxvirus fait partie de l'unité de virologie du Département Microbiologie et Maladies Infectieuses au sein de la division défense NRBC de l'IRBA.

Le directeur du CNR-Laboratoire Expert orthopoxvirus est nommé par Santé Publique France (SPF) pour la durée du mandat. Il assure la mise en œuvre des ressources nécessaires au bon fonctionnement des activités.

Le personnel du CNR-Laboratoire Expert orthopoxvirus est issu de l'unité de virologie et assume parallèlement aux activités d'expertise et de recherche, les activités d'analyse de biologie médicale.

Fonctions de Biologistes :

Les fonctions de biologistes sont assurées par :

Deux scientifiques (autorisation d'exercer les fonctions de Biologiste médical spécialisé, en accord avec les dispositions de l'article L6213-2 du code de la santé publique) et un médecin militaire.

- ETP 25%
- Statut

Les deux scientifiques sont des Agents sous Contrat loi 84-16 (Service de Santé des Armées, Ministère des Armées).

Le troisième biologiste est médecin militaire (Service de Santé des Armées – Ministère des Armées).

Les fonctions, responsable qualité, métrologie, achat, formation :

- ETP 25%

Les fonctions techniques :

- ETP 25%

Les techniciens ont en charge le processus métier successivement avec une rotation par mois.

1.3 Locaux et équipements

L'unité de virologie a accès à un laboratoire de niveau 4 (convention avec l'INSERM). Les personnes suivantes sont habilitées à travailler en laboratoire P4 sur le site de Lyon : O. Ferraris, F. Jarjaval.

Surface des locaux

- Laboratoire NSB4 : 100 m² dont 1 Animalerie A4, utilisation de scaphandres
- Laboratoire NSB3 : 20 m²
- Laboratoire NSB2 : 20 m²
- Laboratoire NSB1 : 20 m²

<i>Principaux équipements (NSB2)</i>	<i>Biologie Moléculaire</i>
PSM de type II	Broyeur de tissus
Etuves	Centrifugeuses
Réfrigérateur	Magnapure
Congélateur	Microscopes
Surgélateur	Thermocyclers
	Lecteur ELISA

1.4 Collections de matériel biologique

- Les collections sont stockées selon la réglementation des MOT et des BPL, dans des congélateurs mis sous alarme localisés dans des pièces à accès restreint.
- Le CNR laboratoire Expert tient à disposition les souches de références de sa collection, ainsi que des souches cliniques de génotypes bien caractérisés, dans le cadre d'une autorisation de l'IRBA et de SPF.
- Le CNR Laboratoire Expert tient à disposition les références de la technique de diagnostic Orthopoxvirus/Variole.

Souches de Référence		
Genre	Souche	Classe
Vaccine	Lister EB66	2
Vaccine	Modified Virus Ankara MVA	2
Vaccine	Copenhague	2
Cowpoxvirus	Brighton, ATCC VR-302	2
Cowpoxvirus	Münich Biber V940/97	2
Camelpoxvirus	CP5 Dubaï	2
<i>Diffusion limitée à la détention d'un LSB3</i>		
Monkeypoxvirus	MSF#6	
Monkeypoxvirus	MSF#10	

Isolats		
Genre	Souche	Classe
Cowpoxvirus	CPXV-L09-1 Lille02/2009	2
Cowpoxvirus	CPXV-L09-2 Lille02/2009	2
Cowpoxvirus	CPXV-L09-3 Lille02/2009	2
Cowpoxvirus	CPXV-L09-4 Lille02/2009	2
Cowpoxvirus	CPXV-L09-5 Lille02/2009	2
Cowpoxvirus	CPXV-C09-1 Calais02/2009	2

Cowpoxvirus	CPXV-C09-2 Calais02/2009	2
Cowpoxvirus	CPXV-N09-1 Nancy02/2009	2
Cowpoxvirus	CPXV-R09-1 Rouvroy02/2009	2
Cowpoxvirus	CPXV-COH2 Metz	2
Cowpoxvirus	CPXV-Metz COSP	2
Cowpoxvirus	CPXV-302	2
Cowpoxvirus	CPXV-Cepad327	2
Cowpoxvirus	CPXV-Cepad331	2
Cowpoxvirus	CPXV-Cepad332	2
Cowpoxvirus	CPXV-Cepad333	2
Cowpoxvirus	CPXV-Cepad335	2
Cowpoxvirus	CPXV-Cepad336	2
Cowpoxvirus	CPXV-2012-023	2
Cowpoxvirus	CPXV-2012-025	2
Cowpoxvirus	CPXV-2014-05	2
Cowpoxvirus	CPXV-2014-07	2
Cowpoxvirus	CPXV-35-16.11	2
Cowpoxvirus	CPXV-80-16.18	2
Cowpoxvirus	CPXV-54-17.16	2
Parapoxvirus	ORFV-2012-016	2
Parapoxvirus	ORFV-2014-09	2
Parapoxvirus	ORFV-2014-10	2
Parapoxvirus	ORFV-2014-11	2
Parapoxvirus	ORFV-2014-13	2
Parapoxvirus	ORFV-2014-14	2
Parapoxvirus	ORFV-85,15,02	2
Parapoxvirus	ORFV-71,15,03	2
Parapoxvirus	ORFV-54-15.09	2
Parapoxvirus	PCPV-80-15.10	2
Parapoxvirus	PCPV-49-15.11	2
Parapoxvirus	ORFV-69-15,17	2
Parapoxvirus	ORFV-86-15.22	2
Parapoxvirus	ORFV-86-16.02	2

Le laboratoire détient aussi des acides nucléiques de virus de la variole comme outils pour le diagnostic (CDC reference : CID-R032937-00) fournis par le Center for Disease control and prevention (CDC, Atlanta, USA). Les gènes détenus sont les suivants : A27L, E9L et A56R du virus de la variole souche minor garcia et du virus de la variole souche Bangladesh.

1.5 Démarche qualité du laboratoire

Le CNR Laboratoire Expert Orthopoxvirus est accrédité par la section Santé Humaine cofrac selon la norme NF EN ISO 15189 et les règles d'application du cofrac sous le numéro **8-4084**.

Le laboratoire poursuit sa démarche d'accréditation selon le référentiel NF EN ISO 15189 sur le sous-domaine, microbiologie et la sous-famille, virologie (VIROH).

L'objectif du laboratoire est d'obtenir l'accréditation sur l'ensemble des examens réalisés au sein du CNR en 2020. Afin d'y parvenir, le laboratoire maintient sa politique qualité autour des objectifs suivants :

- i. Etre à l'écoute des patients et prescripteurs afin d'identifier leurs besoins,
- ii. Développer régulièrement notre compétence technique par une veille technologique constante ainsi que par la mise en place et l'entretien d'équipements performants,
- iii. Contrôler l'exactitude de nos méthodes d'analyse en participant aux programmes d'évaluation externe de la qualité adaptés,
- iv. Assurer un délai de rendu des résultats conforme aux attentes de nos clients,

- v. Obtenir les renseignements cliniques et thérapeutiques pertinents nécessaires à une validation biologique optimale des résultats d'examens,
- vi. Optimiser la gestion de la documentation interne du laboratoire en veillant notamment à sa simplification, à sa mise à jour dans les délais impartis,
- vii. Surveiller l'ensemble des processus en organisant des audits internes réguliers,
- viii. Développer et entretenir le niveau de compétence de chaque personnel et adapter le niveau de polyvalence en fonction des besoins du laboratoire,
- ix. Traiter efficacement les réclamations clients, les évènements indésirables par la mise en œuvre d'actions correctives dans les délais impartis et en mesurer systématiquement l'efficacité,
- x. Assurer la sécurité du personnel du laboratoire par des mesures de prévention et de protection identifiées lors des analyses de risques aux différents postes de travail,
- xi. Poursuivre la maîtrise des coûts par la bonne gestion des stocks et des commandes

Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

2.1 Liste des techniques de référence

Genre/Espèce	Capacité de détection	Méthode de détection	Accréditées
Orthopoxvirus	Oui	qPCR – Séquençage – Isolement – Microscopie Electronique	qPCR-2018
Variola virus	Oui	qPCR – Séquençage - Isolement	qPCR-2018
Monkeypox virus	Oui	qPCR – Séquençage - Isolement	
Cowpox virus	Oui	qPCR – Séquençage - Isolement	
Vaccinia virus	Oui	qPCR – Séquençage - Isolement	
Ectromelia virus	Oui	qPCR – Séquençage – Isolement	
Camelpox virus	Oui	qPCR – Séquençage – Isolement	
Molluscipoxvirus			
Molluscum contagiosum	Oui	qPCR – Séquençage	
Parapoxvirus	Oui	qPCR – Séquençage – Isolement - Microscopie Electronique	qPCR-2018
Orf virus	Oui	qPCR – Séquençage - Isolement	
Pseudocowpox virus	Oui	qPCR – Séquençage - Isolement	
Bovine Papular Stomatitis virus	Oui	qPCR – Séquençage - Isolement	
Yatapoxvirus			
Tanapoxvirus	Oui	qPCR – Séquençage - Isolement	
Yaba-like disease virus	Oui	qPCR – Séquençage - Isolement	

2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR

La technique de diagnostic différentielle Orthopoxvirus/Variole recommandées par le CNR-LE OPV

Genre/Espèce	Capacité de détection	Méthode de détection	Accréditées
Orthopoxvirus	Oui	qPCR – Séquençage – Isolement – Microscopie Electronique	qPCR-2018
Variola virus	Oui	qPCR – Séquençage - Isolement	qPCR-2018

Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques)

Rappel : cette annexe doit figurer dans un document PDF distinct ou être détachable de la version papier fournie.

3.1 Permanence du CNR ¹

- **Horaires de fonctionnement habituels du CNR ;**

Confirmer l'envoi par courriel ou par téléphone.

CNR-LE –Orthopoxvirus, Institut de Recherche Biomédicale des Armées
Département de Microbiologie et Maladies Infectieuses (2MI), Unité Virologie
1 Place Valérie André 91220 Brétigny sur Orge

Horaires ouvrables :

- Du lundi au jeudi : de 8h00 à 16h21.

- *Personne(s) à contacter en cas d'urgence en dehors de ces horaires :*
 - *Directeur du CNR LE Orthopoxvirus : Olivier Ferraris*
 - *Adjoint du directeur du CNR LE Orthopoxvirus : Audrey Ferrier-Rembert*
 - *Biologiste d'astreinte : Olivier Flusin*
 1. *Téléphone d'astreinte : 06 03 87 5859*
 2. *Téléphone Bureau : 01 78 65 1219*
 3. *Téléphone secrétariat du Département 2MI : 01 78 65 10 99*

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

3.2 Autorisations MOT ²

Les établissements du ministère des armées sont dispensés uniquement des autorisations de détention, de mise en œuvre.

L'Officier Supérieur des Sécurités de l'IRBA assure le contrôle interne et l'application de la réglementation relatifs aux stocks en Micro-Organisme et toxines (MOT) détenus par les différents sites de l'IRBA.

3.3 Autorisations d'exercer la biologie médicale

- *Le personnel du CNR inclut-il au moins un(e) biologiste médical au sens de l'article L6213-1 ou de l'article L6213-2 du Code de la santé publique ? Préciser le nom de cette (ces) personne(s) et à quel titre elle(s) est (sont) autorisée(s) à exercer la biologie médicale.*
- *Pour le (la) responsable du CNR ou son adjoint(e) ayant déposé un dossier d'autorisation à la Commission nationale de biologie médicale (CNBM), date du dépôt du dossier et nature de la réponse.*

3.4 Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo

NA

3.5 Difficultés rencontrées par le CNR au cours de l'année N, y compris en termes de mise à disposition des budgets MIGAC ou Santé publique France (texte libre)

¹ Ces informations seront conservées exclusivement par Santé publique France aux seules fins de contacter un CNR en cas d'urgence ; elles ne seront pas rendues publiques.

² Micro-Organismes et Toxines de la liste prévue à l'article R. 5139-1 du code de la santé publique. La liste des MOT est actuellement fixée par l'arrêté du 30 avril 2012 modifié par les arrêtés du 6 novembre 2014 et par l'arrêté du 2 octobre 2015.

NA

3.6 Autres remarques à destination du comité des CNR (texte libre)

NA