

Annexes 1 & 2

2021

**Centre national de
référence virus des
infections respiratoires
(dont la grippe)**

**Saisons
2019-2020
2020-2021**

Sommaire

1	Annexe 1 : missions et objectifs	4
1.1	Missions du CNR et de ses laboratoires associés	4
1.2	Organisation du CNR et de ses laboratoires associés	6
1.3	Locaux et équipements	8
1.4	Collections de matériel biologique.....	14
1.5	Démarche qualité du laboratoire	18
2	Annexe 2 : capacités techniques du CNR	21
2.1	Liste des techniques de référence	21
2.1.1	Techniques de détection	21
2.1.2	Techniques d'isolement	23
2.1.3	Techniques d'identification des virus influenza	23
2.1.4	Caractérisation génétique des virus influenza	24
2.1.5	Techniques sérologiques	24
2.1.6	Caractérisation phénotypique des virus	24
2.2	Liste des techniques recommandées par le CNR	24
3	Annexe 3 : autres informations	25

1 Annexe 1 : missions et objectifs

1.1 Missions du CNR et de ses laboratoires associés

Dans le cadre de leur mission de santé publique, les trois laboratoires du CNR participent à la surveillance virologique de la circulation des virus grippaux et autres virus respiratoires responsables d'Infections Respiratoires Aigües (IRA) en France dans la population et en milieu hospitalier. Ils assurent également le suivi en termes d'ampleur et d'impact des épidémies de grippe saisonnière ou liées à d'autres virus respiratoires tels que le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) ou les rhinovirus. La détection des premiers virus grippaux en métropole permet de donner l'alerte auprès des autorités de santé (SpF et DGS).

Cela ne s'applique pas à la Guyane où existe une circulation annuelle de virus grippaux.

Les laboratoires du CNR ont également pour mission d'assurer l'identification et la caractérisation antigénique et génétique des virus grippaux responsables des épidémies annuelles afin notamment d'évaluer l'adéquation de la composition vaccinale avec les virus grippaux circulants ainsi que d'apprécier l'évolution de la résistance naturelle ou acquise post traitement aux antiviraux.

Par ailleurs, dans le contexte de risque pandémique lié à la survenue de cas d'infection zoonotique tels que l'infection par des virus grippaux aviaires A(H5Nx), A(H7N9) ou porcins A(H3N2)v, A(H1N1)v, les laboratoires du CNR effectuent l'analyse virologique des prélèvements en cas de suspicion de grippe zoonotique. Le cas échéant, en cas de diagnostic positif de virus de grippe zoonotique, ils ont en charge d'en réaliser l'isolement et de caractériser la souche virale en cause.

Suite à l'élargissement du périmètre du CNR lors de la re-désignation en 2017, les activités de caractérisation virale ont été étendues aux autres virus respiratoires avec une mise en place en priorité pour les VRS.

Les laboratoires du CNR effectuent également l'analyse virologique des prélèvements en cas de suspicion de virus respiratoire émergent tel que le MERS-CoV et, le cas échéant en cas de diagnostic positif, réalisent l'isolement et la caractérisation de la souche virale.

En pratique, l'activité de surveillance est répartie géographiquement sur le territoire. Elle est prise en charge en métropole par :

l'Unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN – Institut Pasteur – Paris (laboratoire coordonateur du CNR) pour la région Nord (CNR-IPP);

le Laboratoire de Virologie Nord - HCL Lyon (laboratoire associé) en région Sud (CNR-HCL);

le laboratoire de Virologie de l'Institut Pasteur de la Guyane (laboratoire associé) en région Antilles Guyane (CNR-IPG).

Dans le cadre de la pandémie de COVID-19, 2 laboratoires experts pour l'appui au séquençage du SARS-CoV-2 : pôle infectieux de l'AP-HM, Marseille et le laboratoire de virologie, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Paris ont été nommés par l'arrêté du 11 juin 2021, publié au Journal Officiel le 18 juin sont venus renforcer le CNR.

Le Centre national de référence des virus des infections respiratoires (dont la grippe) et ses laboratoires associés s'engagent 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.

Les missions du CNR définies comme suit pourront être élargies à d'autres virus respiratoires dont l'épidémiologie future, au niveau national ou international, le justifierait.

1. Expertise

- en conservant et en développant la collection de souches de virus grippaux et de VRS ;
- en développant et en diffusant les techniques de diagnostic et d'identification des virus influenza, VRS et des principaux autres virus respiratoires ;
- en caractérisant les souches de virus grippal et de VRS adressées au CNR ;
- en contribuant à l'identification et à la surveillance des souches de virus grippaux et le cas échéant de VRS résistantes aux antiviraux ;
- en maintenant les capacités de culture cellulaire sur différentes lignées ;
- en développant ou en validant des techniques de diagnostic multiplex et en évaluant leur intérêt dans la surveillance ;
- en diffusant, le cas échéant, les techniques de diagnostic multiplex au sein d'un réseau de laboratoires hospitaliers ;
- en étudiant l'adéquation de la composition du vaccin contre la grippe au regard des souches virales circulantes ;
- en analysant et en sélectionnant les souches de virus grippal les plus pertinentes pour les envoyer vers les centres mondiaux de référence de l'OMS ;
- en disposant d'un accès, en tant que de besoin, à un laboratoire de haute sécurité (BSL 3) ;
- en acquérant ou en maintenant une expertise sur le coronavirus (technique diagnostique, caractérisation du virus, etc.) et en développant cette expertise sur les autres virus respiratoires émergents, le cas échéant.

2. Conseil

- en apportant à l'agence nationale de santé publique et aux instances d'expertise public (HCSP, DGS, Anses, etc.) son expertise dans le domaine de la prévention et du contrôle de la grippe, du coronavirus, du VRS et plus largement des virus à tropisme respiratoire responsables de syndromes grippaux ;
- en contribuant aux travaux de préparation à une pandémie de la Direction Générale de la Santé.

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

- en contribuant à la surveillance virologique du virus grippal et du VRS (détection des premiers virus sur le territoire et évolution hebdomadaire du nombre et des caractéristiques des souches circulantes) en lien avec les structures concernées (réseaux de médecins et d'établissements hospitaliers) ;
- en animant un réseau de laboratoires hospitaliers capables de mettre en œuvre les techniques de sous-typage des virus de la grippe ;
- en contribuant à l'analyse virologique des épisodes respiratoires dans les EHPAD ; le diagnostic virologique permet d'identifier le virus responsable de l'épidémie : virus grippal ou autre virus respiratoire (VRS, Rhinovirus ...)
- en assurant la disponibilité de données de typage des virus responsables de cas graves, d'épidémies en collectivités de personnes âgées ;
- en réalisant des analyses génomiques des virus responsables de cas graves, de foyers épidémiques ;
- en actualisant de façon pluri-hebdomadaire la base de données de la surveillance en médecine de ville avec les données virologiques concernant le virus grippal et le VRS ;
- en fournissant chaque semaine en amont des réunions hebdomadaires de surveillance de la grippe, un bilan virologique issu de la surveillance en ville et à l'hôpital et intégrant, le cas échéant, des informations sur les principaux autres virus respiratoires circulants ;
- en participant, durant la période de surveillance virologique de la grippe aux réunions hebdomadaires d'analyse de la situation ;

- en contribuant aux surveillances européennes et internationales en fournissant les données virologiques françaises sur les virus grippaux et le cas échéant le VRS, selon les procédures en vigueur ;
- en mettant en place une surveillance virologique adaptée en cas de menace pandémique grippale et en développant des outils de diagnostic adaptés (PCR, tests sérologiques...) ;
- en contribuant à la surveillance des souches grippales chez l'animal, en particulier aviaires et en collaborant avec des laboratoires experts dans le domaine de la surveillance des virus grippaux aviaires (LNR) ;
- en contribuant à la surveillance virologique du coronavirus, de la grippe aviaire ou autres émergences virales respiratoires (confirmation des cas possibles de coronavirus, de grippe aviaire ou d'autres émergences virales respiratoires, mise au point, validation et diffusion des techniques).

4. Contribution à l'alerte

- en signalant à l'agence nationale de santé publique tout événement inhabituel (mutation, émergence d'une nouvelle souche, apparition de résistance aux antiviraux, formes cliniques inhabituelles, etc.) ;
- en répondant aux demandes d'informations complémentaires de l'agence nationale de santé publique concernant les caractéristiques virologiques des virus respiratoires circulant.

1.2 Organisation du CNR et de ses laboratoires associés

➤ CNR-IPP

Nom	Prénom	Fonction	Qualification	Organisme payeur	ETP CNR Virus Influenzae
van der WERF	Sylvie	Responsable	Professeur; PhD	IP, Paris	0,05
ENOUF	Vincent	Responsable adjoint	PhD	IP, Paris	0,80
BEHILLIL	Sylvie	Responsable adjoint	PharmD	IP, Paris	1,0
ALBERT	Mélanie	Technicien supérieur		IP, Paris	1,0
BARBET	Marion	Technicien supérieur		IP, Paris	1,0
BERNARD	Marine	Technicien supérieur		IP, Paris	1,0
BRISEBARRE	Angela	Technicien supérieur		IP, Paris	1,0
BRUN	Solenne	Technicien supérieur		IP, Paris	1,0
DEHAN	Océane	Technicien supérieur		IP, Paris	1,0
GIBAUD	Aurélien	Technicien supérieur		IP, Paris	1,0
DONATI	Flora	Ingénieure		IP, Paris	1,0
LEFRANCOIS	Louise	Ingénieure		IP, Paris	1,0
GRANATA	Valérie	Assistante		IP, Paris	1,0
MEHEUX	Coraline	Assistante		IP, Paris	1,0

➤ **CNR-HCL**

Nom	Prénom	Fonction	Qualification	Organisme payeur	ETP CNR Virus Influenzae
LINA	Bruno	Responsable PU-PH	Med; PhD	HCL & UCBL	0,25
VALETTE	Martine	Responsable adjoint PA	Pharm; PhD	HCL	0,8
BOUSCAMBERT	Maude	PH	Pharm; PhD	HCL	0,1
ESCURET	Vanessa	MCU-PH	Pharm; PhD	HCL & UCBL	0,1
JOSSET	Laurence	MCU-PH	Méd; PhD	HCL & UCBL	0.05
BURFIN	Gwendolyne	Technicien titulaire		HCL	0,8
FANGET	Rémi	Technicien titulaire		HCL	0,8
SOCRATOUS	Clio	Technicien titulaire		HCL	0.8
OMBOODOI-LAFAYE	Nomin	Technicien contractuel		HCL (contrat recherche)	1
THOMAS	Céline	Secrétaire médicale		HCL	0.4

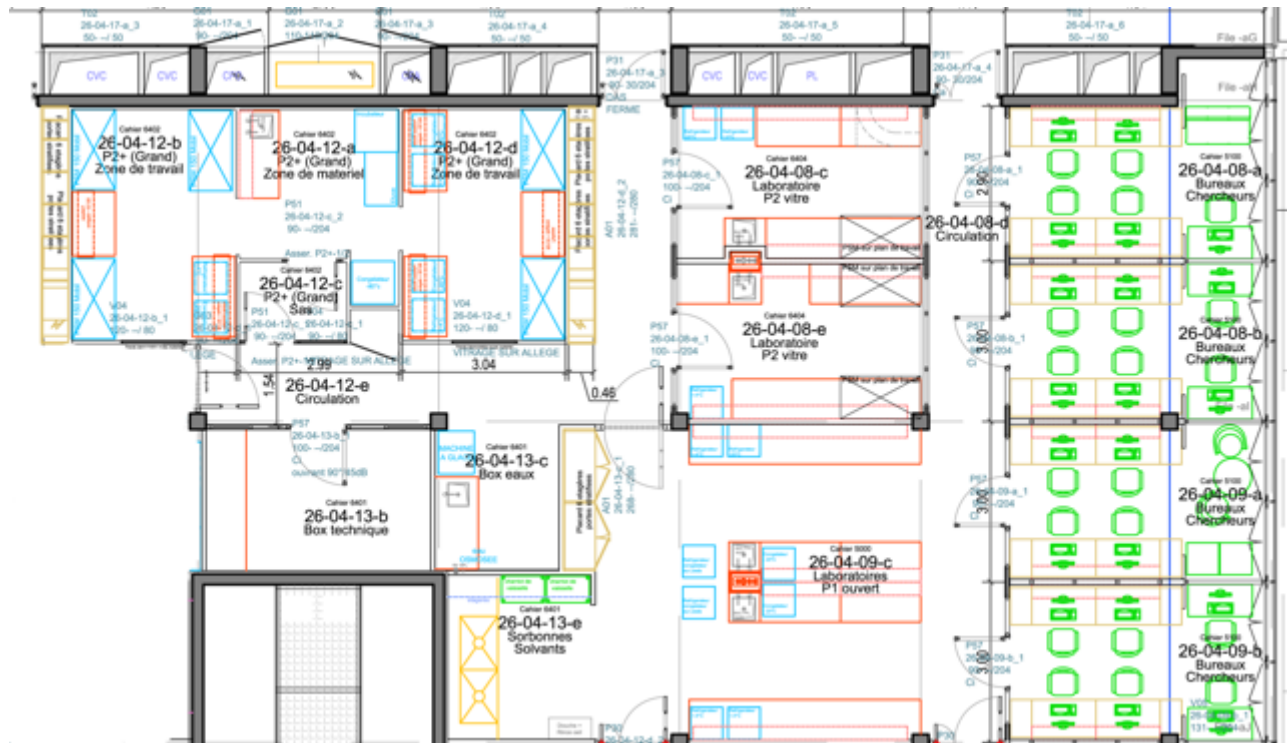
➤ **CNR-IPG**

Nom	Prénom	Fonction	Qualification	Organisme payeur	ETP CNR Virus Influenzae
ROUSSET	Dominique	Responsable	MD, PHD	IP, Paris	0,05
ENFISSI	Antoine	Responsable adjoint	PhD	IP, Guyane	0,90
BREMAND	Laetitia	Technicienne	BTS	IP, Guyane	0,5

1.3 Locaux et équipements

➤ CNR-IPP

Centre François Jacob / étage 4



Bureaux : 26-04-08a / 26-04-08b / 26-04-09b

LSB2+, 26-04-12, pour le déballage des suspicions de SARS-CoV-2 puis du séquençage SARS-CoV-2

Pièce 26-04-08c, purification des matrices de séquençage

Culture cellulaire : 26-04-08e

Biologie moléculaire : 26-04-09c

Stockage matériel : 26-04-13b

Un laboratoire type LSB2 (pièces 26-S2-10) est utilisé quasi exclusivement par le CNR pour réaliser les mélanges réactionnels de PCR, les extractions d'acides nucléiques et l'ajout des contrôles positifs

Un Laboratoire type LSB3 est à disposition du CNR pour réaliser la mise en culture et l'analyse des virus hautement pathogènes ou émergents.

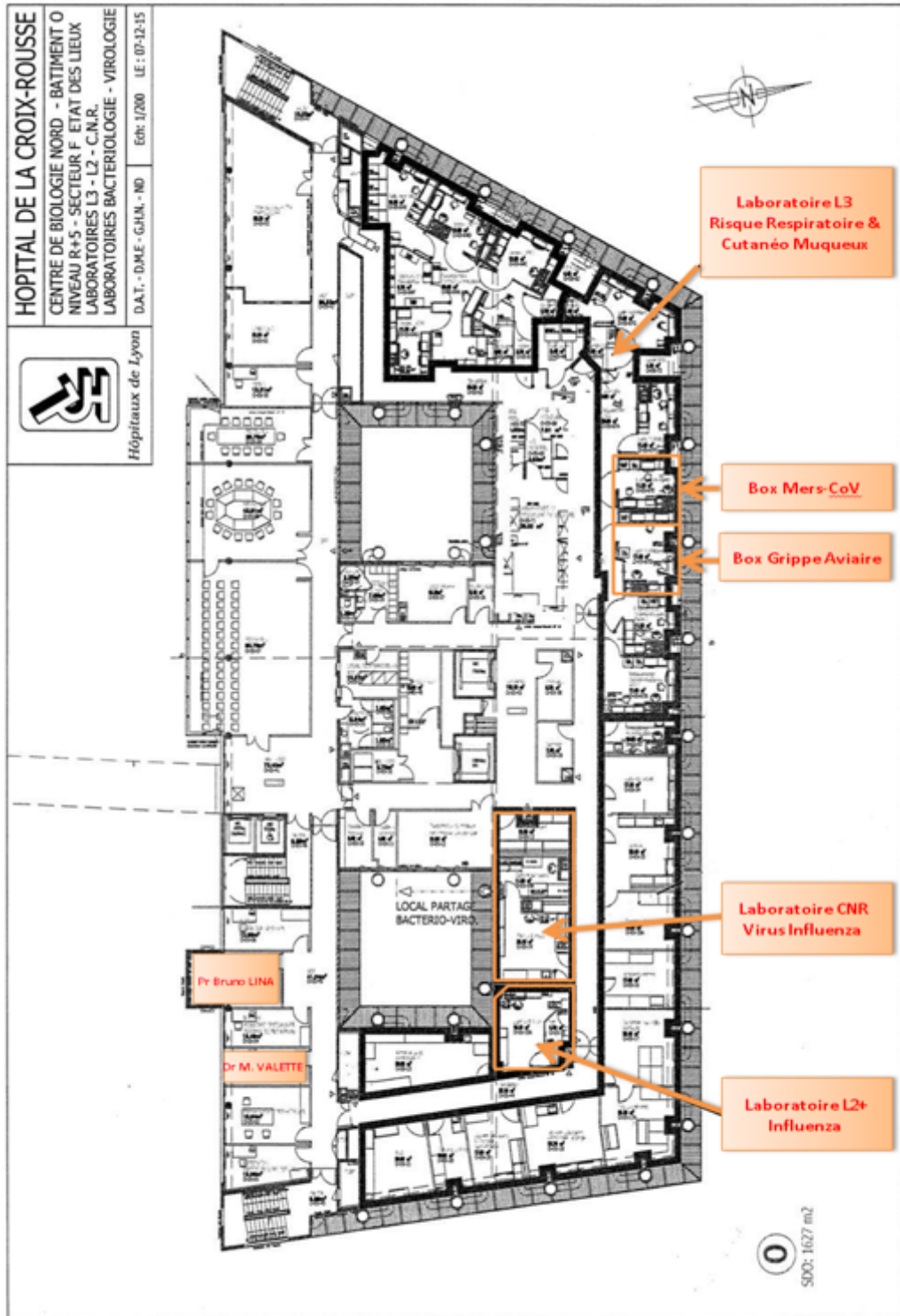
Les principaux équipements utilisés par le CNR-IPP sont les suivants :

Qtité	Désignation	Utilisation
10	POSTE de SECURITE MICROBIOLOGIQUE	partagés
9	POMPE A VIDE	partagées
4	MICROCENTRIFUGEUSE	partagées
5	CENTRIFUGEUSE REFRIGEREE	partagées
8	RERIGERATEUR +4°C	partagées
2	RERIGERATEUR/CONGEL	
10	CONGELATEUR -20°C	partagés
8	CONGELATEUR -80°C	partagés
2	CONTAINER D'AZOTE LIQUIDE	
5	INCUBATEUR A CO2	partagés
1	LECTEUR DE MICROPLAQUES	partagés
1	LAVEUR DE MICROPLAQUES	partagés
1	INCUBATEUR SANS CO2	
2	THERMOMIX	
13	AGITATEUR DE TUBES - VORTEX	partagés
2	MICROSCOPE INVERSES	partagés
3	BALANCE STANDARD	
4	BAIN-MARIE	partagés
2	THERMOCYCLEUR PCR CONVENTIONNELLE	partagés
2	LIGHT CYCLER 480 (plaque 96)	partagés
1	PYROSEQUENCEUR	Commun CIBU/CNR
2	CUVE ET GENERATEUR POUR ELECTROPHORESE	
1	SYSTEME DE DOCUMENTATION DE GEL	partagé
2	COUVEUSES RETOURNEMENT AUTO	partagées
1	LYOPHILISATEUR	partagé
2	AUTOCLAVE	
1	FLUORIMETRE	partagé
1	MICROSCOPE A FLUORESCENCE	partagé
1	ACCÈS PLATEFORME P2M*	partagé
3	BAINS SECS	partagés
2	HOTTE ASPIRANTE	
1	BALANCELLE	
1	MINION	
1	MINIT	

* La Plateforme de Microbiologie Mutualisée (P2M) permet au CNR de disposer de personnels qualifiés et des dernières technologies dans les domaines du séquençage haut débit (NGS – Illumina/Ion Torrent) et de l'extraction d'acides nucléiques par automate (Roche Diagnostics).

➤ **CNR-HCL**

Pôle HCL : Plan des locaux du Centre de Biologie Nord – IAI – 5^è étage



Liste des principaux équipements utilisés par le CNR-HCL :

Qtité	Désignation	Utilisation
4	POSTE de SECURITE MICROBIOLOGIQUE	
2	POMPE A VIDE	
2	MICROCENTRIFUGEUSE	
1	CENTRIFUGEUSE	
2	RERIGERATEUR	
1	RERIGERATEUR/CONGEL	
6	CONGELATEUR -20°C	
4	CONGELATEUR -80°C	
1	INCUBATEUR TISSUS	
1	INCUBATEUR TISSUS et OPE	
1	INCUBATEUR A CO2	
2	ROULEURS de CELLULES	
1	AGITATEUR MAGNETIQUE	
1	AGITATEUR DE MICROPLAQUES Tridimensionnel	
2	AGITATEUR DE MICROPLAQUES	
1	LAVEUR DE MICROPLAQUES	
1	PLAQUE CHAUFFANTE	
6	AGITATEUR DE TUBES - VORTEX	
1	MICROSCOPE INVERSE	
1	BAIN-MARIE	
1	LECTEUR DE MICROPLAQUES	Commun labo Viro
1	LYOPHILISATEUR	Commun labo Viro

Liste des principaux équipements du laboratoire de Virologie nord utilisés par le CNR-HCL

Equipements Cultures

Qtité	Désignation	Utilisation
1	POSTE de SECURITE MICROBIOLOGIQUE	Commun labo Viro
1	INCUBATEUR TISSUS	Commun labo Viro
1	INCUBATEUR A CO2	Commun labo Viro
1	RERIGERATEUR/CONGEL	Commun labo Viro
1	MICROSCOPE INVERSÉ	
1	COMPTEUR DE CELLULES	

Equipements Biologie Moleculaire

Qtité	Désignation	Utilisation
1	EXTRACTEUR (EMag)	Commun labo Viro
1	POSTE de SECURITE MICROBIOLOGIQUE	Commun labo Viro
1	HOTTE	Commun labo Viro
1	MICROCENTRIFUGEUSE	Commun labo Viro
1	RERIGERATEUR/CONGEL	Commun labo Viro
1	RERIGERATEUR	Commun labo Viro
1	CONGELATEUR -20°C	Commun labo Viro
1	THERMOCYCLEUR	
1	EXTRACTEUR	Commun labo Viro
2	THERMOCYCLEURS ABI	
2	THERMOCYCLEURS EPPENDORF	
1	CENTRIFUGEUSE DE PLAQUES PCR	
1	CENTRIFUGEUSE DE PAILLASSE	
2	VORTEX	
1	Plateforme automatisée (PANTHER)	Commun labo Viro
1	Plateforme automatisée (BioFire)	Commun IAI

➤ CNR-IPG

Le laboratoire de virologie dispose d'une surface de 310 m² (plan annexe 43).

Outre les bureaux du personnel, le laboratoire de virologie comprend :

- une salle (pièce 248) où sont réalisées la réception et l'aliquotage des échantillons (35 m²). Ce local est équipé d'un PSM, d'une centrifugeuse réfrigérée, d'un bain-marie, d'un incubateur, d'agitateurs magnétiques, d'un pH-mètre, d'une balance de précision, de 2 congélateurs -20°C, de 2 laveurs de plaques, d'un lecteur de plaques, d'un réfrigérateur, d'une machine à glace et d'une hotte chimique.
- un laboratoire LSB2 (pièces 247 et 246) dédié à l'entretien des cultures cellulaires, à l'isolement des virus de classe 2 (25 m²). Ce laboratoire est équipé de deux PSM, d'une centrifugeuse réfrigérée, de 3 incubateurs (28°C, 37°C et 37°C atmosphère 5% CO₂) et d'un microscope inversé.
- un laboratoire LSB2 dédié aux activités de biologie moléculaire de 20 m² comprenant une pièce pour la préparation des mix réactionnels (pièce 244b) et une pièce pour l'extraction des ARN (pièce 244). Cet espace est équipé d'un PSM pour la préparation des mix, d'une centrifugeuse réfrigérée haute vitesse, de deux micro-centrifugeuses, de deux congélateurs -20°C, de deux réfrigérateurs, d'une hotte à UV utilisée pour le dépôt des ARN et d'un bloc chauffant.
- un laboratoire LSB3 de 70 m². Il est équipé de 2 PSM, d'un congélateur -80°C, d'un combiné congélateur -20°C/réfrigérateur +4°C, d'un incubateur à CO₂, d'une centrifugeuse et d'un microscope.

Le laboratoire partage également avec l'ensemble des équipes de l'institut, une plateforme technique de biologie moléculaire. Le laboratoire y dispose de trois thermocycleurs (GeneAmp 9700 Applied Biosystems), de trois thermocycleurs de PCR en temps réel (Applied Biosystems ABI7300, StepOnePlus® et Roche LC480) et d'une hotte PCR située dans une pièce spécifique, dédiée à la préparation des PCR nichées. Plusieurs générateurs et cuves d'électrophorèse horizontales ainsi qu'une station de capture d'image sont également mutualisés entre différents laboratoires de l'IPG.

Enfin, le laboratoire dispose de 3 congélateurs -20°C et de 5 congélateurs -80°C situés dans une salle climatisée.



Plan général du laboratoire de virologie

Les principaux équipements utilisés par le CNR-IPG sont les suivants :

Qtité	Désignation
4	PSM
2	CENTRIFUGEUSES RÉFRIGÉRÉE
1	CENTRIFUGEUSE RÉFRIGÉRÉE HAUTE VITESSE
3	BAINS-MARIE
4	INCUBATEURS
2	INCUBATEURS A CO ₂
2	MICROSCOPES
2	MICROSCOPES INVERSÉS
1	PH-MÈTRE
1	BALANCE DE PRÉCISION
5	CONGÉLATEURS -20°C
5	CONGÉLATEURS -80°C
2	LAVEURS DE PLAQUES
1	LECTEUR DE PLAQUES
1	MACHINE A GLACE
1	HOTTE CHIMIQUE
1	HOTTE BIOCAP
3	THERMOCYCLEURS GENEAMP 9700 APPLIED BIOSYSTEMS
	THERMOCYCLEURS TEMPS RÉEL :
1	APPLIED BIOSYSTEMS ABI7300
1	APPLIED BIOSYSTEMS STEPONEPLUS
1	ROCHE LC480
1	MinION – Oxford Nanopore

1.4 Collections de matériel biologique

➤ Collections de Prélèvements et Souches virales

Les 3 laboratoires du CNR disposent d'une collection de prélèvements biologiques humains positifs ou négatifs pour la grippe. Cette collection remonte à la saison grippale 1993-1994 représentant plus de 35.000 prélèvements (CNR-IPP), 18.000 prélèvements (CNR-HCL), environ 6000 prélèvements (CNR-IPG) et comprend les informations cliniques associées permettant des études rétrospectives si nécessaire.

Les 3 laboratoires du CNR détiennent et maintiennent une collection de souches de virus grippaux de référence d'origine nationale et internationale comprenant notamment les souches de la composition vaccinale des sous-types H1N1, H2N2, H3N2 et de type B dont les plus anciennes remontent à 1933. Une collection structurée de 72 souches virales remontant à l'année 1968 et associant les informations suivantes : titre viral en pfu/ml, caractérisation antigénique ; séquences des gènes HA, NA, M, etc... a été mise en place au CNR-IPP avec l'aide de la CRBIP. Une sélection de souches de virus grippaux parfaitement caractérisés est également proposée via l'infrastructure EVAg (CNR-IPP). Cet effort sera poursuivi dans la mesure des moyens disponibles. La création d'une base spécifique dédiée aux souches de référence est en cours pour le CNR- HCL.

Les collections de souches de référence sont complétées par des collections d'isolats représentatifs des virus ayant circulé au cours de chacune des saisons de grippe. Chaque année, au CNR-IPP, depuis 1997, les isolats viraux correspondant aux différents sous-types viraux H1N1, H1N2, H3N2, et de type B (lignages B-Yamagata et B-Victoria) ainsi qu'à des isolats viraux ayant des caractéristiques particulières (résistance aux antiviraux, mutations de virulence, etc..) ont été conservés et mis en collection. Les données cliniques associées ainsi que, pour une sélection de 20 à 50 isolats chaque saison, les séquences des gènes HA, NA, et éventuellement d'autres segments (M notamment) sont disponibles. Ainsi, le CNR-IPP dispose d'une collection de plus de 23 000 isolats de virus grippaux humains.

Des collections de souches de virus grippaux de virus animaux sont également disponibles. Il s'agit de souches de référence de virus influenza A aviaires correspondant aux principaux sous-types circulant chez les oiseaux H1, H2, H3, H4, H5, H7, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 ; N1, N2, N3, N4, N5, N6, N7, N8 et notamment de souches de virus hautement pathogènes H5N1 représentatives des différents clades et sous-clades (CNR-IPP et/ou -HCL). De par son statut de laboratoire de référence H5 de l'OMS, le CNR-IPP dispose en outre d'isolats et de prélèvements humains ou aviaires positifs pour les virus H5N1, notamment en provenance du Cambodge.

Suite à leur émergence, le CNR possède aussi le coronavirus MERS-CoV et le virus grippal A(H7N9).

Une collection d'isolats primaires et de prélèvements positifs de virus influenza aviaires associés aux données de collecte (date, lieu et espèce) est également disponible (CNR-IPP). Des virus porcins des différents sous-types (H1N1v, H1N2v et H3N2v) et correspondant aux lignages Nord-Américain et Eurasiatique ainsi que des isolats de virus porcins français (CNR-IPP, CNR-HCL).

Des virus de référence équins de sous-type H7N7 (qui n'est plus en circulation) et H3N8 ainsi que des isolats de virus équins français font également partie de la collection (CNR-IPP, -HCL).

Pour le SARS-CoV-2, sur la base des résultats de séquençage obtenus, le CNR-IPP et le CNR-HCL ont sélectionné des variants d'intérêt afin de disposer des souches correspondantes. De nombreux essais de cultures ont été nécessaires car les prélèvements ont souvent été réalisés dans des milieux qui contiennent des inhibiteurs pour la culture cellulaire. Les cultures ont été réalisées sur cellules Vero E6. Chaque souche a été titrée et la présence des mutations d'intérêt a été vérifiée par séquençage.

Les laboratoires du CNR disposent entre autres, d'un ou plusieurs représentants des variants suivants :

- Souche historique
- Clade 20I/Alpha
- Clade 20H/Béta
- Clade 20J/Gamma
- Clade 21A/Delta
- Clade 20C
- Clade 20I/484K
- Clade 20I/484Q ...

Pour une partie de ces souches, des stocks de souches inactivées par la chaleur (CNR-HCL) ainsi que des préparations d'ARN quantifiés (CNR-IPP, CNR-HCL) sont également disponibles.

➤ Collections de Sérums

Les CNR-HCL et -IPP disposent de collections de sérums de lapin et/ou de furet dirigés contre la plupart des souches vaccinales de référence pour les virus grippaux ainsi que vis-à-vis d'autres isolats variants dont certains isolats français. Ces sérums ont été soit produits localement ou à façon au fil des années par les laboratoires des CNR-HCL et -IPP (sérums de lapin, certains sérums de furet) ou ont été obtenus auprès des CCOMS, notamment des CCOMS de Londres et d'Atlanta.

En tant que laboratoire de référence H5 du réseau de l'OMS, le CNR-IPP dispose également en quantité limitée de sérums de furet dirigés contre les certains représentants des différents clades de virus H5N1 aimablement fournis par le CCOMS d'Atlanta.

Des sérums de lapin ou de furet ainsi que quelques sérums porcins dirigés contre certaines souches de référence porcines ou équines sont également disponibles (CNR-HCL, -IPP) Pour les enquêtes sérologiques chez l'homme, les sérums de référence du NIBSC pour la standardisation des analyses de mesure des anticorps anti H1N1pdm09 (CNR-IPP et -HCL) et H5N1 (CNR-IPP) sont disponibles. Une collection limitée de sérums humains est également à disposition (CNR-IPP, -HCL).

Pour le SARS-CoV-2, notamment pour l'évaluation des tests sérologiques, les laboratoires du CNR se sont procuré des sérums pré-pandémiques et des sérums de patients infectés par le SARS-CoV-2 à différents temps après le début des signes cliniques.

Avec l'arrivée des variants à partir de janvier 2021, les laboratoires du CNR se sont procuré des sérums de patients infectés par les principaux variants ayant circulé : Alpha, Béta, Gamma et Delta. Les laboratoires du CNR disposent également de sérums de sujets vaccinés (une ou 2 doses) par différents vaccins.

Le CNR-IPP dispose également de sérums représentatifs de la population générale issus de l'étude SeroPrev-CoV19 prélevés à différents temps clé de la pandémie : S11/2020 (n=3221), S15/2020 (n=3084), S20/2020 (n=3592), S41/2020 (n=3361), S6/2021(n=3709), S23/2021(n=3610).

➤ Conditions de stockage

Les collections de prélèvements, d'isolats et de souches virales sont conservées à -80°C dans des congélateurs localisés dans des pièces à accès sécurisé par badge. Ces congélateurs possèdent tous un système de sondes de mesure de température reliées à un dispositif d'enregistrement continu et à une centrale d'alarme (CNR-IPP, -HCL, -IPG). Chaque congélateur est associé à une liste de personnes, avec leurs coordonnées, à prévenir au cas où la température dépasserait -65°C (CNR-IPP, -HCL, -IPG). En cas de besoin, les souches ou les isolats peuvent être lyophilisés (CNR-HCL).

Conditions de mise à disposition des collections

Les 3 laboratoires du CNR des virus influenzae mettent à disposition leurs collections autant que de besoin et dans la limite des disponibilités dans le cadre strict des activités de surveillance. Ils fournissent également les souches de référence nécessaires à l'activité de surveillance aux laboratoires correspondants qui en font la demande pour les activités de surveillance.

En tant que NIC et dans le cadre du réseau Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) du Global Influenza Program (GIP) de l'OMS, comme stipulé par le cahier des charges, les 3 laboratoires du CNR mettent à disposition des CCOMS, les prélèvements ou virus d'intérêt et représentatifs de la circulation virale qu'ils ont analysés et/ou isolés, ainsi que leurs données associées pour contribuer à la surveillance mondiale et la définition de la composition vaccinale.

Pour tout transfert de prélèvements ou de souches et de données associées, ils se conforment aux dispositions régissant l'accès et le partage des souches tel que stipulé notamment par la réglementation internationale, les dispositions nationales applicables à ces activités le cas échéant, les recommandations faites par l'OMS à ses États membres sur ce sujet (dispositions du PIP framework notamment), et au travers d'un cadre contractuel si nécessaire. Dans tous les cas, le transfert des prélèvements et isolats ou souches virales se fait dans la limite de leur disponibilité.

Pour les activités qui ne sont pas strictement liées aux activités de surveillance, et notamment pour les activités de recherche, les dispositions suivantes sont appliquées par les 3 laboratoires du CNR (CNR-IPP, -IPG et -HCL) :

L'accès aux souches, aux prélèvements biologiques et données associées collectées dans le cadre de l'activité du CNR-IPP est conditionné par la mise en place de documents contractuels spécifiques. Ainsi, est exigé pour le transfert du matériel biologique et des données associées, la mise en place a minima d'un accord de transfert de matériel biologique (Material Transfer Agreement -MTA) ou d'un accord de collaboration selon la nature des interactions entre les deux parties. Suivant la nature industrielle ou académique du partenaire, ces accords donneront lieu ou pas à une contrepartie financière.

Ces accords ont notamment pour objet d'assurer le transfert de la détention physique du matériel au partenaire. L'unité de recherche reconnue CNR, de par la valorisation de son savoir-faire et de son expertise sur le matériel biologique concerné, reste détenteur des prélèvements biologiques et données associées ou propriétaire des droits existants sur les souches et données associées y afférant.

Différents points essentiels sont appréhendés dans ces accords :

- le partenaire s'engage à n'utiliser les souches, les prélèvements biologiques et données associées que dans le cadre d'un programme de recherche défini spécifiquement.
- les résultats issus du programme de recherche devront systématiquement être communiqués par le partenaire au CNR ; le CNR sera également associé ou remercié dans les publications et/ou communications.
- le tiers partenaire s'engage à ne pas transférer les souches, les prélèvements biologiques et les données associées à des tiers et à retourner ou détruire le matériel biologique à la fin du programme de recherche.

En termes de valorisation, l'Institut Pasteur (CNR-IPP et -IPG) et les Hospices Civils de Lyon s'assurent dans certaines circonstances de la copropriété des résultats issus des travaux effectués sur le matériel biologique et veillent à ce que la valorisation du savoir-faire et de l'expertise des CNR-IPP, -IPG et -HCL ayant conservé, traité, trié et analysé le matériel biologique soit garantie au titre de l'accord.

Lorsque le matériel biologique et les données associées sont mis à disposition dans le cadre d'une collaboration scientifique par laquelle les partenaires s'associent de manière plus conséquente à la réalisation du programme de recherche, la valorisation des travaux menés conjointement devra tenir compte des apports respectifs de chacun des partenaires.

Les accords excluent toute garantie relative (i) à la nature appropriée des souches, des prélèvements biologiques et données associées pour une utilisation spécifique et (ii) à la qualité non-infectieuse du matériel biologique. L'interdiction de l'utilisation du matériel biologique sur l'homme et sur les animaux, le cas échéant, est également stipulée dans l'accord. Enfin, les CNR-IPP, -IPG et -HCL n'assument aucune responsabilité quant à l'utilisation du matériel biologique par le partenaire.

1.5 Démarche qualité du laboratoire

➤ CNR-IPP

Le CNR virus des infections respiratoires (dont la grippe) fait partie des Centres Nationaux de Référence placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur qui sont au nombre de 14. Ils sont organisés en multisite et constituent, avec la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU), le Laboratoire de Référence et d'Expertise Multisite (LREMS). Le LREMS est sous démarche d'accréditation.

Cette accréditation répond à l'ordonnance du 13 janvier 2010 et à la loi du 31 mai 2013 relative aux activités de biologie médicale.

Le projet d'accréditation ISO 15189 de l'Institut Pasteur est une démarche dynamique pilotée par :

- la Direction aux Ressources Techniques et à l'Environnement et son Service Qualité, qui apporte ses ressources et son expertise dans l'accompagnement du projet d'accréditation ISO 15189 du LREMS (certifié ISO 9001 v 2015)
- la Direction de la Recherche Médicale ;
- et la Coordination des Centres Nationaux de Référence de l'Institut Pasteur.

Les services supports de l'Institut Pasteur participent également à la démarche d'accréditation du LREMS en apportant les ressources nécessaires au bon déroulement des activités. Ils se font régulièrement auditer dans le cadre de leurs activités en interne et par les organismes de certification et d'accréditation.

Le LREMS est accrédité selon la norme ISO 15189 version 2012 sous le n° 8-2588, Examens Médicaux.

L'annexe d'accréditation est disponible sur le site du [COFRAC](https://www.cofrac.fr/annexes/sect8/8-2588.pdf) (<https://www.cofrac.fr/annexes/sect8/8-2588.pdf>).

L'ensemble des CNR/CIBU participent annuellement à des contrôles externes de la qualité. Ceux-ci n'étant pas des programmes pérennes, lorsque ces CQE sont suspendus ou ne sont pas organisés annuellement, les CNR organisent/participent à des essais inter laboratoires avec des laboratoires homologues ou confrères européens ou mondiaux.

La qualité s'est organisée comme suit :

Étapes clés LRE-MS	Périodes de réalisation
Audit de renouvellement	6 au 8 octobre 2020
Revue qualité	25 mars 2020
Revue de direction LREMS et ajustement de la demande d'extension	2 octobre 2020
Audits internes qualité et technique	26 novembre 2020 et 3 décembre 2020
Finalisation des dossiers de validation de méthode pour les extensions et les ajouts	fin 2021
Revue de direction LRE-MS	22 juin 2021

Malgré le contexte sanitaire, Le LREMS a maintenu son système de management de la qualité et a renouvelé son accréditation lors de l'audit en octobre 2020 avec la confiance accordée des évaluateurs COFRAC.

Les CNR ont été prioritaires dans le Plan de Continuité de l'Activité de l'Institut Pasteur avec un soutien et une mobilisation de l'ensemble des services supports de l'Institut pour permettre au mieux la continuité de leurs missions.

Perspectives 2021/2022 :

Étapes clés CNR	Prévision de réalisation
Audits internes qualité et technique	Septembre - décembre 2021
Revue de direction LRE-MS	2022
Demande d'ouverture nouvelles lignes de portées	Avant le 1 ^{er} novembre 2021
Audit de surveillance COFRAC	Mars 2022

En 2018, le CNR a atteint un taux de 75% d'accréditation.

La liste des techniques accréditées du LREMS est disponible en annexe 2.

➤ **CNR-HCL**

Le CNR associé des virus des infections respiratoires (dont la grippe) fait partie de l'Institut des agents infectieux (IAI /Hôpital de la Croix Rousse) qui regroupe toutes les activités de microbiologie des Hospices Civils de Lyon. L'ensemble des 20 laboratoires et disciplines différentes de Biologie Médicale et d'Anatomo-Cyto Pathologie, réparties dans 3 groupements hospitaliers, constitue le Laboratoire de Biologie Médicale Multi-site (LBMMS). En tant qu'établissement de santé public, les HCL, soumis à l'obligation de certification mise en œuvre par la Haute Autorité de Santé (HAS) est certifié par l'HAS avec une note de A (1^{er} CHU de France noté A) depuis 2016 (Certification V2014).

Le LBMMS est accrédité selon la norme NF EN ISO 15189 – 2012 (ordonnance du 13 janvier 2010 et à la loi du 31 mai 2013) pour les disciplines de BIOCHIMIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, MICROBIOLOGIE (dont VIROLOGIE), GENETIQUE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION (numéro 8-3442 rev-7 / disponible sur le site du COFRAC www.cofrac.fr) L'institut des agents infectieux est accrédité pour ses activités de sérologies infectieuses (Parasitologie-Mycologie et Bactériologie) et de biologie moléculaire (Virologie). L'accréditation du LBMMS a été reconduite après l'audit de suivi de juin 2019.

Notre système d'assurance qualité repose sur une gestion informatisée sur KALILAB des documents, de la formation et de l'habilitation du personnel, du suivi des non-conformités, des revues et de la validation de méthode.

Suites aux audits COFRAC du LBMMS des HCL, le CNR-HCL bénéficie d'une accréditation partielle pour la détection des virus (ligne d'accréditation ouverte pour la culture des virus et la détection moléculaire) et pour les tests IHA.

Les dossiers de validation de méthodes sont en cours mais les différents moyens de maîtrise du pré-analytique, de la traçabilité et des processus analytiques sont en place au CNR.

➤ CNR-IPG

Le laboratoire de virologie qui héberge le CNR-IPG, est accrédité selon la norme NF EN ISO 15189 et les règles d'application du COFRAC sous le numéro 8-3373 depuis novembre 2014 pour la version 2007 et depuis novembre 2015 pour la version 2012 de cette norme (Domaine / Sous-famille / Portée concernés : Biologie médicale / Microbiologie générale / portée B). L'audit de renouvellement de cette accréditation a été réalisé en juillet 2018.

La démarche qualité, pour la période 2019-2021, s'est organisée comme suit :

Etapes clés	Périodes de réalisation
Revue qualité du laboratoire de virologie	janvier 2020 et janvier 2021
Revue de direction de l'IPG	février 2020 et février 2021
Participation aux EQAP Grippe OMS (Panels 19 et 20)	juin 2020 et juillet 2021
Participation aux EQAP SARS-CoV-2 OMS	mai 2020 et juillet 2021
Audit interne qualité	octobre 2020
Audit interne technique	février 2021

Une nouvelle technique a été accréditée en portée B flexible : détection du génome SARS-CoV-2 par PCR en temps réel.

Perspectives 2021-2022 :

Etapes clés	Prévision de réalisation
Audit COFRAC (Suivi S5)	octobre 2021
Revue qualité du laboratoire de virologie	janvier 2022
Revue de direction de l'IPG	février 2022
Finalisation du dossier de validation de méthode : gestion de portée flexible (PCR VRS)	1 ^{er} semestre 2022
Accréditation du séquençage : SARS-CoV-2 Technique Oxford Nanopore Technologies	2 ^{ème} semestre 2022

2 Annexe 2 : capacités techniques du CNR

2.1 Liste des techniques de référence

2.1.1 Techniques de détection

Depuis la saison 2009-2010, la stratégie d'analyse prévoit en première intention la détection moléculaire des virus de grippe A et B dans les prélèvements primaires. En complément, la détection des VRS, hMPV et HRV est réalisée en routine sur les prélèvements communautaires.

Les techniques de **(RT)-PCR** en temps réel ((RT)-qPCR) ciblant différents gènes viraux permettent la détection des virus grippaux et d'autres virus respiratoires directement sur les prélèvements. Occasionnellement, des techniques de RT-PCR commercialisées (Kits Argène/Biomérieux) sont utilisées. Ces techniques sont complétées par l'utilisation de PCR ciblant des gènes de ménage pour s'assurer de l'absence d'inhibiteurs de PCR et évaluer la qualité des prélèvements.

Afin d'assurer la calibration et le contrôle de la sensibilité des (RT)-qPCR, le CNR-IPP produit des transcrits synthétiques ou des plasmides quantifiés correspondant aux séquences ciblées.

Des techniques de RT-qPCR différentielle ou de pyroséquençage permettant la détection de mutations de résistance aux antiviraux ou associées à des changements de tropisme sont également disponibles pour les virus influenza A.

En cas de besoin, les laboratoires du CNR disposent des techniques d'ELISA immunocapture, d'immunofluorescence indirecte et d'analyse par cytométrie en flux sur cellules infectées.

2.1.1.1 Techniques de (RT)-PCR en temps réel ((RT)-qPCR)

➤ Non commerciales

- RT-qPCR ciblant le gène RdRp (2 cibles différentes) pour la détection du SARS-CoV-2 : IP2 et IP4
- RT-qPCR ciblant le gène E, pour la détection du SARS-CoV-2
- RT-qPCR ciblant le gène M pour la détection des virus influenza de type A
- RT-qPCR ciblant les gènes HA ou NA pour la détection des virus influenza de type B
- RT-qPCR[§] ciblant le gène NS pour la détection des virus influenza de type C
- RT-qPCR ciblant les gènes PB1 et NP pour la détection des virus influenza de type D
- RT-qPCR ciblant les gènes de l'hémagglutinine (HA) ou de la neuraminidase (NA) pour le sous-typage des virus influenza A humains : H1, N1, H1pdm09, N1pdm09, H3, N2
- RT-qPCR multiplex ciblant les gènes HA des virus influenza B et permettant la distinction des lignages B-Yamagata et B-Victoria au CNR-IPP, -HCL et -IPG ([Watzinger et al., J Clin Microbiol. 2004 November; 42\(11\): 5189–5198](#))
- RT-qPCR ciblant les gènes HA ou NA de virus influenza aviaires des sous types suivants : H5 (2 formats ciblant des régions distinctes pour les clades 1, 2 et 3), H5 de H5N8, H7, H9, H10, N1av, N7, N9, N8(H10), N8(H5) CNR-IPP; pour le gène HA des sous-types H2, H7, H9 & H10 ; N9 CNR-HCL ; H5, H7 & N9 CNR-IPG;
- RT-qPCR ciblant les gènes HA de virus influenza aviaires des sous types suivants : H5 (format CDC ciblant des régions distinctes pour les clades 1, 2 et 3)
- RT-qPCR ciblant la NP des virus porcins (format CDC)

- RT-PCR conventionnelle ciblant les gènes HA ou NA de virus influenza aviaries des sous types suivants : H1, H3, H4, H6, N2av, N3, N6, N8, H5 site de clivage et H7 site de clivage (CNR-IPP) ou H7, H9 et H5 site de clivage (CNR-HCL)
- RT-qPCR ciblant chacun des 8 segments des virus influenza A de référence (CNR-IPP)
- RT-qPCR ciblant la région NTR5'(1) pour la détection des entérovirus D68 (CNR-IPP & -HCL)
- RT-qPCR ciblant le gène N pour la détection des VRS A (CNR-IPP & IPG)
- RT-qPCR ciblant le gène de la polymérase pour la détection des VRS B (CNR-IPP, -HCL & -IPG)
- RT-qPCR ciblant le gène N pour la détection des hMPV (CNR-IPP)
- RT-qPCR ciblant la région 5' non-codante du génome pour la détection des rhinovirus
- RT-qPCR ciblant le gène POL (2 régions distinctes) pour la détection du SARS-CoV (CNR-IPP)
- RT-qPCR ciblant le gène N pour la détection du SARS-CoV, CNR-IPP
- RT-qPCR ciblant le gène UpE pour la détection du MERS-CoV (Corman *et al.* 2012)
- RT-qPCR ciblant le gène ORF1a pour la détection du MERS-CoV (Corman *et al.* 2012)
- RT-qPCR ciblant le gène ORF1b pour la détection du MERS-CoV (Corman *et al.* 2012)
- RT-PCR conventionnelle générique ciblant le gène POL pour la détection des coronavirus (CNR-IPP[§] & -HCL)
- RT-qPCR ciblant le gène POL pour la détection du SARS-CoV (CNR-IPP[§])
- RT-PCR conventionnelle pour la détection des agent bactériens dits « atypiques » *mycoplasma pneumoniae* et *chlamydia pneumoniae* (CNR-IPP[§])
- qPCR ciblant le gène NP1 pour la détection des Bocavirus humains (CNR-IPP[§])
- PCR conventionnelle pour la détection des adénovirus (CNR-IPP[§])

* RT-qPCR fonctionnant avec les mêmes conditions de cycles d'amplification.

§ (RT)-PCR pour lesquelles les protocoles sont disponibles mais qui ne sont pas utilisées actuellement.

➤ PCR ciblant des gènes de ménage

- RT-qPCR ciblant la GAPDH (CNR-IPP, -HCL) ou la RNase P (CNR-IPG)

➤ Techniques accréditées par le CNR

Les techniques accréditées actuellement sont les suivantes :

- Détection rapide du virus influenza de type A chez l'homme (CNR-IPP & -IPG)
- Détection rapide des différentes lignées du virus influenza de type B chez l'homme (CNR-IPP & -IPG)
- Détection rapide des virus influenza A(H1N1)pdm09 et A(H3N2) chez l'homme (CNR-IPP & -IPG)
- Détection rapide des virus respiratoires syncytiaux A et B (VRS A et B) chez l'homme (CNR-IPP)

➤ Techniques de RT-PCR commerciales

Kits Argène/Biomérieux pour la détection des virus suivants (PCR duplex) : RSV/hMPV, AdV/BoV, HCoV/HPIV et Chla/Myco pneumo.

Kit BioMérieux BioFire (FilmArray Respiratory panel 2 *plus*) approche syndromique pour la détection de 15 virus respiratoires et 4 bactéries.

Transcrits synthétiques ou plasmides quantifiés contrôles

Produits par le **CNR-IPP** pour les q(RT)-PCR suivantes :

- RT-qPCR ciblant le gène RdRp et le gène E pour la détection du SARS-CoV-2
- RT-qPCR ciblant le gène M pour la détection des virus influenza de type A
- RT-qPCR ciblant le gène NS pour la détection des virus influenza de type C
- RT-qPCR ciblant le gène N1
- RT-qPCR ciblant le gène H1pdm09
- RT-qPCR ciblant le gène H5 (clade 1 / taille <500 pb)
- RT-qPCR ciblant le gène H10 du virus aviaire H10N8
- RT-qPCR ciblant le gène N8 du virus aviaire H10N8
- RT-qPCR ciblant le gène H5 du virus aviaire H5N8
- RT-qPCR ciblant le gène N8 du virus aviaire H5N8
- RT-qPCR ciblant le gène N9 du virus aviaire H7N9
- RT-qPCR ciblant le gène H7 du virus aviaire H7N9
- RT-qPCR ciblant le gène POL du SARS-CoV
- RT-qPCR ciblant le gène N du SARS-CoV
- RT-qPCR ciblant le gène UpE du MERS-CoV (transcrit non MOT)
- RT-qPCR ciblant le gène ORF1a du MERS-CoV (transcrit non MOT)
- RT-qPCR ciblant le gène ORF1b du MERS-CoV
- qPCR ciblant le gène NP1 des Bocavirus humains
- RT-qPCR ciblant la GAPDH

2.1.1.2 Autres techniques de détection

- ELISA immunocapture pour virus influenza A et B
- ELISA immunocapture pour les virus parainfluenza
- immunofluorescence indirecte
- cytométrie en flux

2.1.2 Techniques d'isolement

- isolement du SARS-CoV-2 en cellules Vero E6, Calu-3
- isolement des virus influenza A et B en cellules MDCK ou MDCK-SIAT1
- isolement des virus influenza C en cellules SK (CNR-IPP)
- isolement des virus influenza D en cellules ST (CNR-IPP)
- isolement des virus influenza A, B, C sur œuf de poule embryonné voie amniotique ou allantoïque (CNR-IPP, -HCL)

2.1.3 Techniques d'identification des virus influenza

- inhibition d'hémagglutination (IHA)
- microneutralisation
- test de suivi de l'activité enzymatique de la neuraminidase (test Munana en point final)

2.1.4 Caractérisation génétique des virus influenza

2.1.4.1 Techniques de détection de polymorphismes génétiques

- H275Y gène NA du H1N1pdm09: RT-qPCR différentielle (CNR-IPP, -HCL, -IPG)
- S31N gène M des H1N1pdm09 et H3N2 : pyroséquençage (CNR-IPP)
- I223R gène NA du H1N1pdm09: pyroséquençage (CNR-IPP)
- H275Y gène NA des H1N1 et H1N1pdm09 : pyroséquençage (CNR-IPP)
- D222G/E/N gène HA du H1N1pdm09 : pyroséquençage (CNR-IPP)
- E119V gène NA des H3N2: pyroséquençage (CNR-IPP)
- R292K gène NA des H3N2: pyroséquençage (CNR-IPP)
- N294S gène NA des H3N2: pyroséquençage (CNR-IPP)

2.1.4.2 Techniques de séquençage

Les laboratoires du CNR disposent des techniques de séquençage haut débit NGS (cf paragraphe 2.6 du rapport) permettant le séquençage des génomes complets pour les différents virus respiratoires à partir d'amplicons ou sans a priori à partir de cADN produit par amorçage aléatoire.

2.1.5 Techniques sérologiques

- IHA
- Immunofluorescence
- ELISA
- microneutralisation
- réduction de plages (PRNT)
- fixation du complément
- western-blot
- LuLISA
- Pseudoneutralisation (PNT)

2.1.6 Caractérisation phénotypique des virus

- titrage par plages de lyse
- titrage en TCID50
- cinétique de multiplication virale
- tests de sensibilité aux antiviraux par :
 - tests de fluorescence ou fluorimétrique (substrat MUNANA) pour la détermination de la sensibilité aux antineuraminidases (virus influenza)
 - Tests de réduction de plage (ou de réduction de titre HA pour les virus influenza) pour la mesure de la sensibilité aux inhibiteurs viraux

2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR

Les techniques de détection développées par le CNR ainsi que les témoins positifs requis sont fournis à l'ensemble des laboratoires qui en font la demande.