Santé publique France
12 rue du Val d'Osne – 94415 Saint Maurice Cedex
www.santepubliquefrance.fr

Centre National de Référence Virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-coV2)
Laboratoire de Virologie des HCL, Institut des agents Infectieux,
Hopital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix Rousse, 69317 Lyon cedex 04
Tél. : 04 72 07 11 11

https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-reference/cnr/virus-infections-respiratoires-dont-grippe-sars-cov-2

RAPPORT ANNUEL
D'ACTIVITE 2023

Saisons d'exercice 2021-2022 et 2022-2023

CNR Virus des infections respiratoires
(dont la grippe et le SARS-CoV-2)

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire Choisissez un élément.	Hospices Civils de Lyon	Bruno LINA
Laboratoire Associé	Institut Pasteur - Paris	Marie-Anne RAMEIX-WELTI *
Laboratoire Associé	Institut Pasteur de la Guyane – laboratoire de virologie Institut Pasteur de la Guyane –	Dominique ROUSSET
Laboratoire Associé	La Réunion	Marie Christine JAFFAR-BANJEE
Laboratoire Associé	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

*Depuis 01-10-2023. Sylvie VAN DER WERF jusqu'au 31-12-2022, Etienne SIMON LORIERE du 01-01-2023 au 30-09-2023

Résumé analytique 5
Faits marquants 5
Executive summary 6
Highlights 6

1. Missions et organisation du CNR 7
Organigramme ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Mission et Organisation 10
Démarche Qualité 11

2. Activités d'expertise 15
2.1 Evolution des techniques 15
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses 17
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires 19
2.4 Collections de matériel biologique 19
2.5 Activités d'expertises 24
2.6 Activités de séquençage 38
2.7 Partage de séquences produites par les CNR 46

3. Activités de surveillance 49
3.1 Description du réseau de partenaires 53
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections 57
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux 74
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux 87
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance 90

4. Alertes 91

5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil 93
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé 93
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires 94
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public …) 96

6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR **97**

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 97

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 97

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux 112

8. Programme d'activité pour les années suivantes 114

1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR 109

1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés 118

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés 119

1.3 Locaux et équipements 122

1.4 Collections de matériel biologique 130

1.5 Démarche qualité du laboratoire 133

2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR 137

2.1 Liste des techniques de référence 137

2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR 141

3. Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques) 142

3.1 Permanence du CNR 142

3.2 Autorisations MOT 143

3.3 Autorisations d'exercer la biologie médicale 144

3.4 Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo 144

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 145

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 145

3.7 Autres remarques à destination du comité des CNR 145

RESUME ANALYTIQUE

Faits marquants

Le CNR des virus des infections respiratoires (CNR VIR) a été impliqué depuis janvier 2020 dans une crise sans précédent. Il a réussi à répondre aux enjeux de montée en puissance diagnostique et de surveillance en lien avec les laboratoires Experts COVID et les laboratoires privés ayant répondu à l'Appel à Manifestation d'Intérêt pour le séquençage du SARS-CoV-2.

Par ailleurs, ses autres activités de référence ont été maintenues, comme le montre ce rapport pour les deux périodes de surveillance 2021-2022 et 2022-2023. Ces deux années intègrent la période d'extension de la circulation du SARS-CoV-2 avec notamment les variants Delta et surtout Omicron, période concomitante à celle de la reprise de la circulation des virus influenza et VRS notamment. La surveillance a été compliquée par la modification significative de l'épidémiologie de ces virus dans le contexte de la pandémie (circulations épidémiques décalées), et une difficulté de fonctionnement pour le réseau sentinelle du fait de l'impact majeur de la gestion COVID pour ce réseau.

Malgré ces difficultés, le CNR et ses partenaires ont pu analyser la circulation des différents virus des infections respiratoires, montant en capacité aussi pour la détection et les séquençages des virus respiratoires, essentiellement SARS-CoV-2 et virus influenza, comme l'atteste le niveau de production de séquences partagées dans la base de données internationale GISAID. Cette montée en puissance a été rendue possible tant par l'acquisition de nouveau outils de séquençage, que de compétences et d'expertise en bio-informatique. Cela va permettre de passer a un niveau supérieur a très courte échéance (2023-2024) en embarquant aussi le VRS et d'autres virus ayant un impact sanitaire. Tant a Lyon qu'a Paris, mais aussi en Guyane et sur l'Ile de la Réunion, cette capacité de séquençage multi-virus va apporter une amélioration significative de la surveillance des virus du CNR, en complément (et non en substitution) des techniques de recours plus conventionnelles toujours indispensables pour le CNR. Cette nouvelle organisation permet au CNR d'avoir une vision très internationale de la circulation des virus des infections respiratoires, en structurant localement des laboratoires de recours et d'excellence dans le Nord de l'Amérique du Sud et dans l'Océan Indien.

Dans le cadre de son expertise, les interactions plurihebdomadaires avec Santé publique France, tant pour le suivi du SARS-CoV-2 que pour les autres virus respiratoires (virus influenza et VRS notamment), la préparation régulière des documents d'expertise (bulletins Flash, analyses variants, bulletins grippe, bulletins bronchiolite), ainsi que la participation de membres du CNR a des cellules d'expertise nationale (CS COVID) et internationales (Cellule variants de l'OMS) illustrent la perception des autorités sanitaires des compétences et valeurs ajoutées des membres du CNR pour la gestion de la crise sanitaire, et au-delà.

Enfin, outre ses missions de surveillance et d'expertise, le CNR a aussi su répondre aux besoins de recherche dans le cadre du projet EMERGEN copiloté par l'ANRS-MIE et SPF, en co-supervisant avec un représentant de Santé publique France un des « workpackage » du projet (WP2), en se mettant en capacité de fournir aux équipes du consortium les variants viraux nécessaires pour leurs travaux, et en aidant au co-développement de la plateforme de l'IFB pour les séquences de SARS-CoV-2. Par ailleurs, le CNR en maintenant son adossement aux structures de recherche de Lyon et le Paris, a continué a développer de nouveaux outils et techniques qui seront utiles pour renforcer la surveillance des infections à virus respiratoires. Les laboratoires du CNR ont renforcé ainsi leur présence dans le champ de la recherche, tant au niveau national qu'international.

EXECUTIVE SUMMARY

Highlights

The National Reference Centre (NRC) for respiratory infection viruses (NRC VIR) has been involved since January 2020 in an unprecedented crisis. It succeeded in meeting the challenges of increasing diagnostic and surveillance capacity in conjunction with the COVID Expert laboratories and the private laboratories having responded to the call for expression of interest for the sequencing of SARS-CoV-2.

Furthermore, the panel of other reference activities were maintained, as shown in this report for the two surveillance periods 2021-2022 and 2022-2023. These two years include the period of expansion of SARS-CoV-2 viruses with the Delta and Omicron variants, and a period resuming the circulation of influenza and RSV viruses. This surveillance was complicated by the significant change of the epidemiology of these viruses in the context of the pandemic (staggered epidemic circulations), and an operating difficulty for the sentinel network due to the major impact of COVID management for this network.

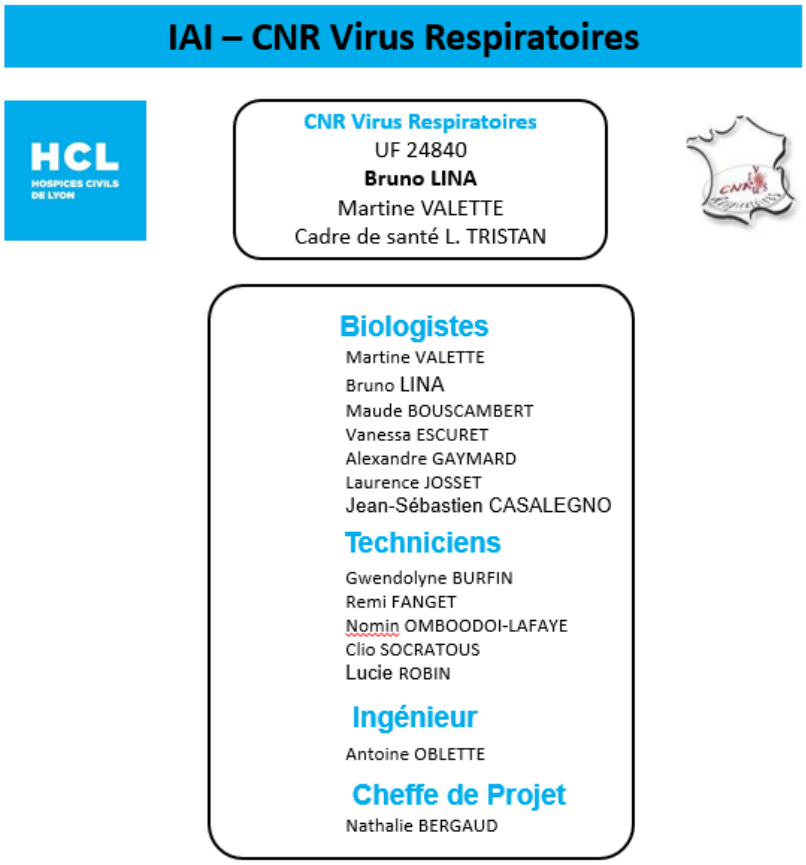
Despite these difficulties, the NRC and its partners were able to analyze the circulation of the different respiratory viruses, while also increasing its capacity for the detection and sequencing of respiratory viruses, mainly SARS-CoV-2 and influenza viruses as evidenced by the level production of sequences shared on the international GISAID database. This increased sharing of information was made possible both by the acquisition of new sequencing tools and by reinforcement of skills and expertise in bioinformatics. This enables a future move to a higher level in the very short term (2023-2024) by including RSV and other viruses with health impact in the sequencing portfolio. Both in Lyon and in Paris, but also in French Guyana and La Reunion Island, this multi-virus sequencing capacity will bring a significant improvement in the surveillance of of respiratory viruses by the NRC, in addition to (and not in replacement of) the more conventional reference techniques still essential for the NRC activities. This new organization allows the NRC to have a very international vision of the circulation of respiratory viruses, by locally structuring referral and excellence laboratories in the Northern part of South America and the Indian Ocean.

As part of its expertise, multiple weekly interactions with Public Health France, for monitoring of both SARS-CoV-2 and other respiratory viruses (influenza viruses and RSV in particular), for the regular preparation of expert documents (Flash bulletins, variant analyses, flu bulletins , bronchiolitis bulletins), as well as the participation of members of the NRC in national (CS COVID) and international (WHO TAG-VE variants exert group) expertise illustrate the perception of health authorities of the skills and added values of the members of the NRC for the management of the health crisis, and beyond.

Finally, in addition to its surveillance and expertise missions, the NRC was also able to respond to research needs as part of the EMERGEN project co-led by the ANRS-MIE and SpF, by co-supervising the project's work package (WP2) with a representative of Public Health France. In addition, the NRC provided the consortium with the viral variants necessary for their work, and helped to co-develop the IFB platform for SARS-CoV sequences -2. Furthermore, the NRC, while maintaining its strong link with the research structures of Lyon and Paris, has continued to develop new tools and techniques which will be useful for strengthening the surveillance of respiratory virus infections. The NRC laboratories have thus also strengthened their presence and visibility in the field of research, both nationally and internationally.

1. Missions et organisation du CNR

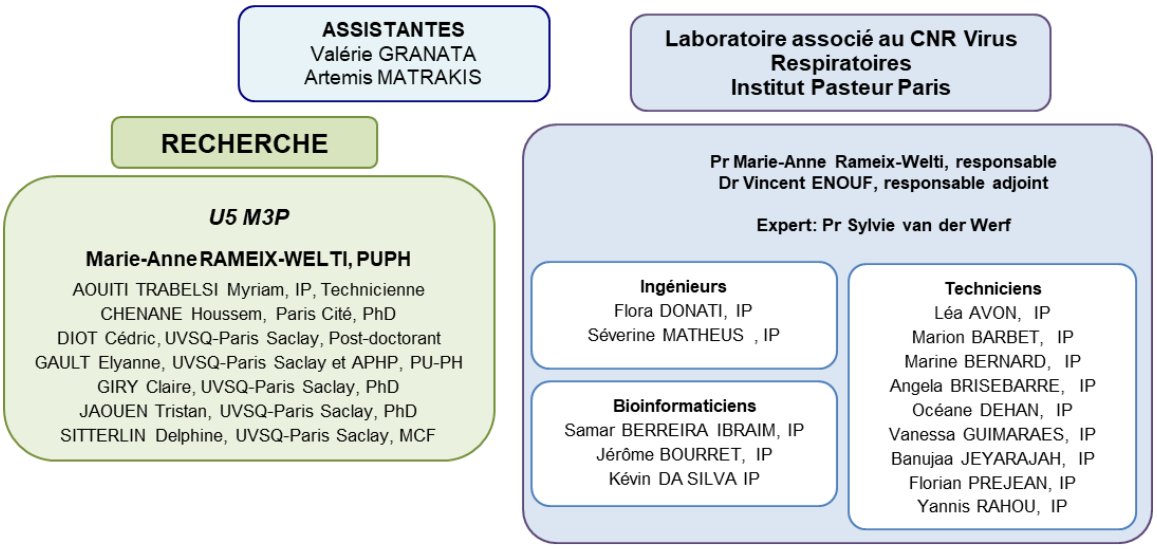
HCL (Hospices Civils de Lyon)



Extrait du document « Organigramme IAI » NE-RH-DE-012-16

Depuis le 24/07/2023, le cadre de santé Géraldine Berthot a été remplacée par Lionel Tristan. Le CNR HCL compte parmi son équipe un ingénieur Antoine Oblette et une cheffe de projet, Nathalie Bergaud.

IPP (Institut Pasteur Paris)



Le Pr Sylvie van der Werf a assuré la responsabilité du CNR jusqu'au 31/12/2022 et le Dr Etienne Simon-Loriere du 01-01-2023 au 30-09-2023. Le Pr Sylvie van der Werf exerce une activité d'expertise auprès du CNR à 40% jusqu'au 31-08-2024.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

De 2021 à 2023, de nombreux mouvements de personnels sont intervenus au CNRVIR-LA-IPG :

1. Supports temporaires liés à l'activité COVID : 1 support technique en 2021-2022 avec une technicienne dédiée au suivi épidémique SARS-CoV-2, puis supports en bioinformatique et technique en 2021 et 2022 pour la mise en place et le suivi de l'activité de séquençage SARS-CoV-2.
2. Et renforcement de l'équipe en 2023 avec notamment le recrutement d'une ingénieure dans le cadre du démarrage du nouveau mandat

Noms et Prénoms	Qualifications*	ETP 2021	ETP 2022	ETP 2023 nouveau mandat (1er semestre)
ROUSSET Dominique	MD, PhD, Responsable du CNR	0,05	0,05	0,2
ENFISSI Antoine	PhD - Responsable adjoint	0,95	0,95	0,7
LAVERGNE Anne	PhD - Responsable adjoint			0,1
BREMAND Laetitia	Technicienne de laboratoire	0,5	0,5	0,4
CADER Salma	Technicienne de laboratoire CDD appui COVID (jusqu'au 16/03/2022)	1	0,2	
LAGRAVE Alisé	Ingénieur (à compter du 06/03/2023)			0,6
TIRERA Sourakhata	Bioinformaticien	0,25	0,1	0,1
DARCISSAC Edith	Ingénieur (appui séquençage COVID en 2022)		0,05	
BERNARD Vanessa	Technicienne de laboratoire (appui séquençage COVID en 2022)		0,4	
THOMAS Norma-Jean	Secrétaire - *jusqu'au 30/06/2022*	0,2	0,1	
BRIAND Dominique	Secrétaire - *à compter du 01/07/2022*		0,1	0,2

Tableau : Effectifs du CNR des virus des infections respiratoires, laboratoire associé IP Guyane –2021- 2023

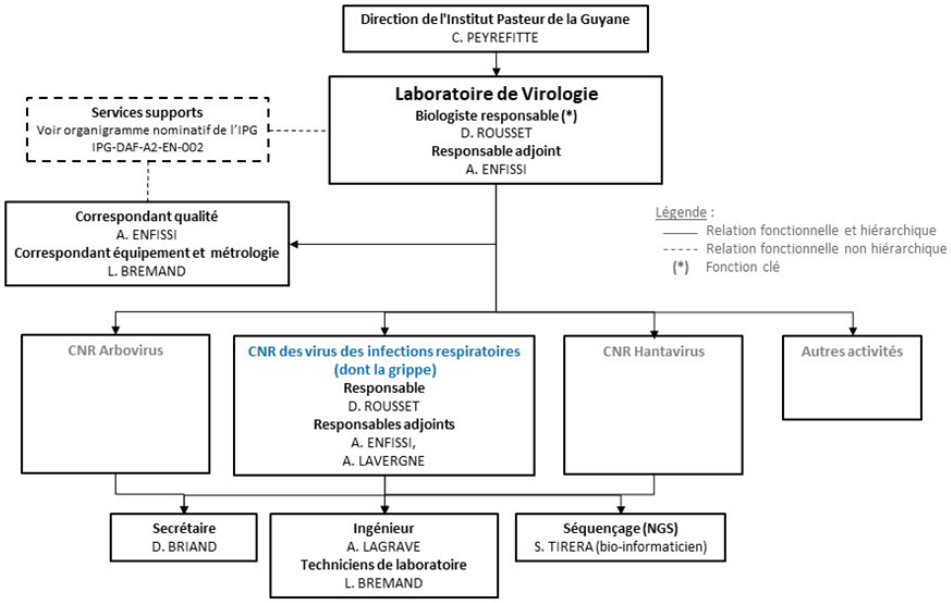
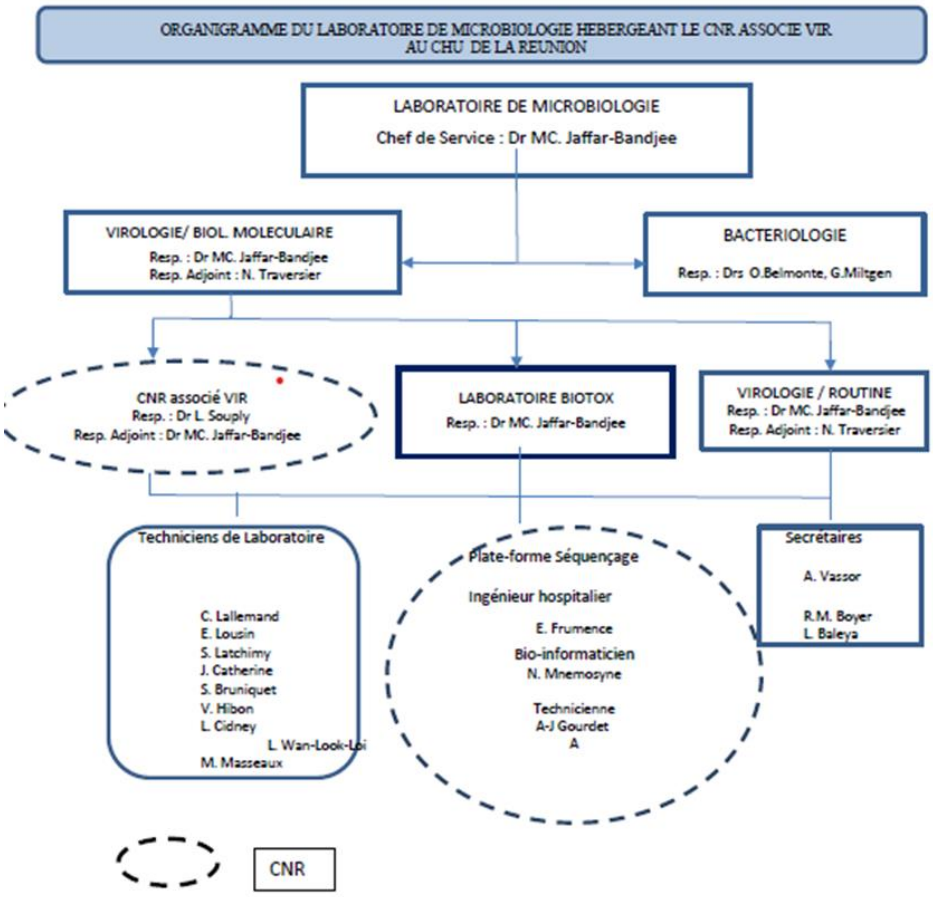


Figure : Organigramme du laboratoire de virologie hébergeant le CNR des virus des infections respiratoires, laboratoire associé IP Guyane – 2023

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion



Nom	Prénom	Fonction	Qualification	Organisme Payeur	ETP CNR VIR
Souply	Laurent	Responsable	Pharm D	CHU	0.05
Jaffar-Bandjee	M-Christine	Responsable adjoint	MD, PhD	CHU	0,00
M'nemosyme	Nicolas	Bioinformaticien	Master 2	CHU	0.80
Gourde	Anne-Julie	Technicienne	BTS	CHU	0.00

Mission et Organisation

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Pour le nouveau mandat du CNR, le CNR HCL est devenu le Laboratoire coordonnateur du CNR des Virus des infections respiratoires. Cette évolution a été décidée conjointement entre les acteurs du nouveau mandat du CNR. Par ailleurs, le renforcement considérable du CNR HCL durant la crise COVID a permis la consolidation des activités de séquençage en lien avec le CNR, tant pour les SARS-CoV-2 que pour les autres virus respiratoires. Une extension de plus de 500m² utiles héberge la plateforme de séquence GENEPII, sous la responsabilité du Dr Laurence Josset. Enfin, courant 2020, il convient de signaler l'arrivée du Dr Antonin Bal, dont le rôle principal au sein du CNR est d'assurer l'installation puis l'animation d'un réseau dérivé du reseau de laboratoires privés mis en place pour les enquêtes Flash, réseau qui renforcera la surveillance communautaire des virus des infections respiratoires pour lesquels une prévention existe (Influenza, SARS-CoV-2 et VRS).

IPP (Institut Pasteur Paris)

Le Pr Sylvie van der Werf a assuré la responsabilité du Centre coordonnateur du CNR virus des infections respiratoires (dont la grippe) jusqu'au 31-12-2022. Lors de la nouvelle mandature, au 01-01-2023, la responsabilité du CNR IPP a été confiée au Dr Etienne Simon-Loriere. Le Pr Marie Anne Rameix-Welti a rejoint l'équipe du CNR IPP en qualité de responsable médicale. Le Pr Sylvie van der Werf a assuré la transition en restant rattachée au CNR IPP jusqu'à son départ à la retraite au 31-08-2023. Elle poursuit une activité d'expertise auprès du CNR IPP à 40% de son temps jusqu'au 31-08-2024. Au 01-10-2023, le Pr Marie-Anne Rameix-Welti a pris la responsabilité du CNR IPP suite au départ du Dr Etienne Simon-Loriere.

IPG (Institut Pasteur Guyane) et CFG (CHU Felix Guyon, Ile de la Réunion)

Voir Annexe 1

Démarche Qualité

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Le CNR virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2) 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 (1er 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 MICROBIOLOGIE (dont VIROLOGIE) (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, Bactériologie et Virologie) et de biologie moléculaire (Parasitologie-Mycologie, Bactériologie et Virologie). Le LBMMS est accrédité pour l'ensemble des lignes de portée de la Microbiologie, y compris le séquençage NGS.

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.

Le CNR participe annuellement aux différents contrôles de qualité externes organisés par l'eCDC, l'OMS et QCMD. Il est inspecté ou audité régulièrement :

- inspections ANSM (13-15 mai 2008, 2-4 juin 2014, 4-5 novembre puis 7-8 décembre 2015, 9 février 2018, 14 au 18 juin 2022 et 21-22 novembre 2023)
- audits qualité selon les GMP's ([Good Manufacturing Practices] Bonnes pratiques de fabrication *(directives européennes 2001/83/CE du 6/11/2001 et 2003/94/EC du 08/10/2003 et directives américaines FDA / Code Fédéral et de Régulation 21CFR parts 210 et 211)* organisés par les sociétés producteurs de vaccins dont nous sommes sous-traitants (en 2007, 2010, 2012 et 2014)
- audits internes (4, 20 avril 2016)
- audit COFRAC en septembre 2023 (accréditation LBMMS HCL dont CNR selon la norme ISO 15189)

Les objectifs du CNR sont guidés par la stratégie du LBMMS :

- Ajouts en cours pour les analyses suivantes : détection duplex des virus influenza A et B, sous-typage H3, H5, H7 et N1 par RT-PCR en temps réel et détermination du lignage B (RT-PCR Vic-Yam) et PCR de détection H275Y
- Ajouts en cours pour la PCR VRS A/B
- Ajouts en cours pour la PCR grippe A/ B, VRS, SARS-Cov2 sur Panther Hologic

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.

Le personnel est formé, qualifié et habilité aux activités qui leur sont confié. Le maintien de compétences est organisé au fil de l'eau.

IPP (Institut Pasteur Paris)

Le CNR virus des infections respiratoires fait partie des 14 Centres Nationaux de Référence placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur. 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 apportent ses ressources et son expertise dans l'accompagnement du projet d'accréditation ISO 15189 du LREMS (certifié ISO 9001 v 2015)
- la Direction 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. Les services supports critiques sont régulièrement audités dans le cadre de leurs activités en interne 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'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. Dans le cas où cette organisation est impossible, le CNR organise en interne des exercices à l'aveugle pour maintenir les compétences du personnel et du laboratoire.

Les grandes étapes de suivi de la qualité pour les années 2022 et 2023 du CNR-IPP sont résumées ci-dessous :

Etapes clés LRE-MS	Périodes de réalisation
Année 2022	
Revue qualité	17 juin 2022
Audit de surveillance COFRAC	Du 27 au 29 juin 2022 et du 6 au 9 juillet 2022
Revue de direction LREMS et ajustement de la demande d'extension	23 juin 2022
Audit interne qualité	10 novembre 2022
Audit interne technique	30 novembre 2022
Finalisation des dossiers de validation de méthode pour les extensions et les ajouts	RnaseP juin 2022
Année 2023	
Revue qualité	29 mars 2023
Audit de surveillance COFRAC	Pas d'audit en 2023
Revue de direction LREMS et ajustement de la demande d'extension	4 juillet 2023
Audits internes qualité	4 décembre 2023

Audit interne technique	Date à définir
Finalisation des dossiers de validation de méthode pour les extensions et les ajouts	Non applicable en 2023

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 le maintien et la continuité des missions du CNR.

Perspectives 2024 :

Etapes clés	Prévision de réalisation
Revues qualité LRE	Mars - juin 2024
Audits internes qualité et technique	Novembre - décembre 2024
Revue de direction LRE-MS	Juin-juillet 2025
Audit de surveillance COFRAC	1er trimestre 2025

La prochaine évaluation par le COFRAC est prévue en 2025.

Ci-après le récapitulatif des analyses réalisées en 2022 et en 2023 déclarées à l'ARS :

Famille : Microbiologie – Sous-famille : Virologie

Activités de biologie médicale	Nb analyses 2021	Nb analyses 2022	Accrédité A Non Accrédité NA
Détection du génome des virus de la grippe type A	3573	2353	A
Détection du génome des virus de la grippe type B	1725	1796	A*
Sous-typage des virus influenza A(H1N1)pdm09 et A(H3N2)	37	1851	A*
Détection du génome du virus respiratoire syncytial	1591	1804	A*
Détection du génome du SARS-CoV-2	11103	4254	NA
Détection du génome du hMPV (métapneumovirus)	1709	1799	A
Détection du génome du hRV (rhinovirus)	1959	1799	NA
Détection du génome des virus de la grippe H1N1p résistant à l'oseltamivir (mutation H275Y)	0	0	A
Détection du génome des virus gripaux émergents H5N1a	0	0	NA
Détection du génome des virus gripaux émergents H7N9	0	13	NA
Détection du génome des Coronavirus émergents MERS-CoV	0	2	NA
Préparation d'amplicons pour le séquençage des virus grippaux	18	223	NA
Préparation d'amplicons pour le séquençage du SARS-CoV-2	23543	64724	NA

*mode dégradé en 2023

La liste des techniques pour lesquelles des dossiers de demande d'adaptation ou d'accréditations sont en cours ou prévues pour le CNR-IPP est donnée ci-dessous. De plus des demandes de modifications seront demandées pour l'ensemble des techniques pour un changement de master-mix et l'ajout d'appareils.

Techniques RT-qPCR	Modifications/ Nouvelle demande	Commentaire
Détection du génome des virus de la grippe type A		
Détection du génome des virus de la grippe type B lignage Victoria	Modifications	Passage de duplex B-YAM & B-VIC à simplex B-VIC ; changement cible B-VIC
Sous-typage des virus influenza A(H1N1)pdm09 et A(H3N2)	Modifications	Changement de la cible pour H1pdm
Détection du génome du virus respiratoire syncytial (VRS A et B)	Modifications	Changement cible VRS A
Détection du génome du SARS-CoV-2 (duplex IP2/IP4)	Nouvelle demande	
Détection du génome du hRV (rhinovirus)	Nouvelle demande	
Détection du génome des virus gripaux émergents H5N1a aviaire	Nouvelle demande	
Détection du génome des virus gripaux émergents H7N9	Nouvelle demande	
Détection du génome des Coronavirus émergents MERS-CoV	Nouvelle demande	
Détection du génome du virus respiratoire syncytial (pan-VRS)	Nouvelle demande	
Détection du génome des virus de la grippe type B (cibles M et NP)	Nouvelle demande	

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Le laboratoire de biologie médicale de l'Institut Pasteur de la Guyane qui abrite le CNRVIR-LA IPG, est accrédité par la section santé humaine, selon la norme NF EN ISO 15189 et les règles d'application du COFRAC sous le numéro 8-3373.

Les derniers audits Cofrac se sont déroulés respectivement en octobre 2021 (6 écarts non-critiques dont 2 applicables au laboratoire de virologie : i) stratégie de planification des audits internes à mieux définir ; ii) logo Cofrac à afficher sur les CRR des analyses accréditées) puis en juillet 2023 (8 écarts non-critiques dont 6 applicables au laboratoire de virologie : i) Défaut de formalisation des dispositions de l'intervention de personnel support qualité envoyé par l'IPP, ii) Défaut de traçabilité des modifications du site internet de l'IPG, iii) Fiche de fonction du responsable métrologie de l'IPG incomplète, iv) Audit des activités métrologiques à expliciter dans le planning d'audit, v) Retard d'information du COFRAC suite l'ajout d'une technique, vi) Défaut de formalisation des exigences concernant le coursier en charge de la tournée de ramassage des prélèvements.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Rapport d'évaluation N° SH-21-0469-1 V00 du 10/08/2022

4 écarts non critiques :

DMT4 : vérification de l'intégrité de la sauvegarde des automates

AAC1 : évaluation des formations du personnel médical

AAC3 : affichage documentaire non référencée

AAC4 : existence de documents qualité non applicables

Prochain audit du pôle Biologie : 25 septembre au 6 octobre

2. Activités d'expertise

2.1 Evolution des techniques

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Séquençage.
En complément des techniques décrites dans le dossier de renouvellement, nous avons développé dès début 2021 la filière séquençage virus respiratoire (Grippe/VRS/COVID) urgente basée sur la technologie Oxford Nanopore Technologies (ONT), qui permet de rendre un résultat en moins de 12h. Cette technique a été validée sur une souche H5N1 afin de confirmer sa faisabilité et ses performances en cas de suspicion de grippe aviaire. Concernant la filière de séquençage classique, basée sur la technologie illumina, l'ensemble du processus est semi automatisé pour les trois virus respiratoires permettant un débit de plus de 2000 séquences par semaine. Sur le plan bioinfomatique, nous avons développé et mis à disposition de la communauté des pipelines d'analyse permettant de suivre l'évolution des trois virus en temps réel.

La surveillance génomique du VRS revêt une importance cruciale dans le contexte du déploiement du nirsevimab en France. Une surveillance génomique renforcée permettra la détection d'éventuelles mutations de résistance. Plusieurs protocoles ont été publiés ou diffusés mais aucune étude comparative n'est actuellement disponible. Dans ce contexte, nous finalisons actuellement l'évaluation technique de différentes méthodes de séquençage ciblés pour le VRS. Nous avons sélectionné 40 prélèvements respiratoires positifs en VRS A ou B, présentant une gamme de charge virale, et issus principalement de la saison la plus récente (2022/2023). Les méthodes de séquençage génome complet évaluées comprennent deux kits commerciaux (RVOP V2 - Illumina, xGen Repiratory Virus Amplicon Panel -IDT) et trois protocoles maisons (un protocole développé par le G5 GEVA, un protocole développé par une équipe Australienne - PMID: 36934591 et un protocole dévelopé par le laboratoire hollandais RIVM). Les critères d'évaluations porteront sur la sensibilité pour la détermination du génome complet et des gènes des protéine F et G. La spécificité ainsi que les différences de consensus eventuelles entre les protocoles seront aussi évaluées.

Resistance aux antiviraux
De plus, début 2023, nous avons développé un test phénotypique d'évaluation de la sensibilité aux antiviraux contre le SARS-CoV-2. Cette technique permet de mesurer la concentration inhibant 50% de la croissance virale (IC_{50}) à l'aide d'une nouvelle méthode basée sur l'analyse cellulaire en temps réel (RTCA) sur système xCELLigence (Agilent). Cette approche se base sur des mesures d'impédance cellulaire toutes les 15 min à l'aide de plaques contenant des micro-électrodes. La mesures des changements d'impédance électrique permettent ainsi de refléter l'intégrité du tapis cellulaire pour surveiller l'effet cytopathique induit par la multiplication virale dans les cellules et ainsi de suivre la pousse des virus en temps réel.
Les résultats préliminaires obtenus avec cette nouvelle approche sont reproductibles et moins variables (Figure 1A) et restent corrélés aux résultats obtenus par la technique de référence (ATV) (Figure 1B). Malgré le manque de standardisation dans la littérature, l'IC_{50} moyenne de notre souche de référence est comparable à celles obtenues par d'autres techniques (doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105252). Cette méthodologie sera donc appliquée pour l'évaluation et la recherche de résistance aux traitements anti-SARS-CoV-2.

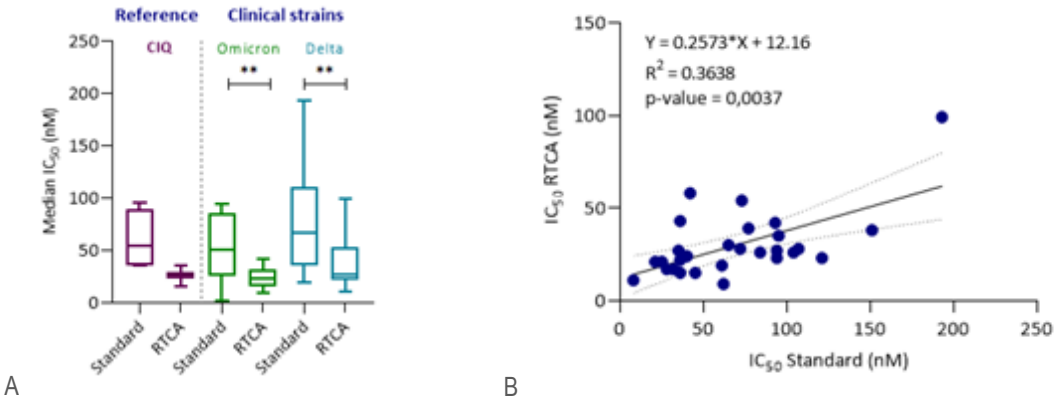


Figure 1 : Résultats du développement des tests phénotypiques d'évaluation de la sensibilité aux antiviraux. A/ IC_{50} utilisant notre nouveau test RTCA par rapport au test de référence (ATV). B. Corrélation IC_{50} entre RTCA et le test ATV de référence.

IPP (Institut Pasteur Paris)

Mise en place NGS ONT SARS-CoV-2 et virus influenza

Nous avons mis en place un protocole de préparation de librairies Oxford Nanopore Technologies (ONT) pour des amplicons courts (~400 nt, SARS-CoV-2, VRS A et B) et plus longs (taille des segments du génome des virus influenza). Ce protocole permet un rendu de séquençage en 24h, déclenchable pour des cas spécifiques. Le protocole a été mis à jour en 2023 avec l'accès aux *flow cells* ONT R10.4.1 et chimie v14 associée.

En 2023, nous avons testé et implémenté deux panels NGS amplicons courts (~400nt) développés par le G5 GEVA pour le séquençage de VRS A et VRS B sur Illumina (adapté de Quick, J. et al. 2017 https://doi.org/10.1038/nprot.2017.066). Ce type de panel a été associé à de meilleures chances de succès pour le séquençage d'échantillons primaires en cas de charges virales faibles ou de dégradation des ARN viraux. Chaque panel a été conçu sur la base de la diversité connue des VRS A et B (GenBank), avec un focus sur les virus circulant dans l'hémisphère nord entre 2017 et 2022. Ce protocole est aujourd'hui utilisé en routine pour le séquençage du VRS.

Nous avons mis en place un pipeline d'analyse et de curation de données de séquençage NGS pour SARS-CoV-2, VRS et virus Influenza : nettoyage des données FASTQ selon le score qualité, détection de possibles contaminations, assemblage des reads, mapping sur référence et création du consensus. Les consensus sont soumis à une curation automatique et manuelle avant leur validation.

Nous avons développé un pipeline visant à détecter la présence de mutations d'intérêt chez SARS-CoV-2 et les virus Influenza saisonniers et aviaires (mutations de résistances aux traitements et d'adaptation à l'hôte). Cet outil prend en input des séquences consensus pour le SARS-CoV-2 et les virus Influenza et donne en output une liste de mutations d'intérêt. Cet outil repose sur les données de mutations d'intérêt issues de l'OMS (Influenza, https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/laboratory-network/quality-assurance/antiviral-susceptibility-influenza/) et de l'Université de Stanford (SARS-CoV-2, https://covdb.stanford.edu/).

Afin de prendre en compte les évolutions des virus influenza saisonniers et de la survenue de nouveaux cas d'émergence de virus zoonotiques, le CNR-IPP a fait évoluer ses techniques de RT-qPCR et mis en place de nouvelles cibles. Les évolutions ont notamment porté sur des modifications de cibles pour le sous-typage des virus A(H1N1)pdm09 et la détermination du lignage pour les virus B-Victoria, ainsi que par la mise en place d'une RT-qPCR duplex (cibles M et NP) pour la détection des virus influenza de type B (Jorgensen et al, 2022, DOI: 10.1111/apm.13262).

Concernant les virus influenza A à potentiel zoonotique, des adapatations ont été effectuées pour la détection des des virus H5N1 clade 2.3.4.4b sur la base de la séquence du virus A/England/215201407/2021 (H5N1) et une RT-qPCR ciblant la N8 a été mise en place permettant la détecton des virus H10N8 ainsi que des virus H3N8 récemment responsables de cas d'infecton chez l'homme en Chine.

Le CNR-IPP a également mis en place une technique pour la détection des VRS A ou B (cible M ; Fry et al, 2010, DOI: 10.1371/journal.pone.0015098) et adapté la technique duplex pour le typage des VRS en modifiant la cible pour le VRS A.

En 2023, nous avons mis en place une technique de titrage des virus influenza A et B par détection de la formation de foci à l'aide d'un anticorps anti NP (A ou B respectivement) suivi d'une révélation par un anticorps secondaire fluorescent ou lié à la peroxydase. Le protocole a été optimisé pour des plaques 96 puits, et sur des temps post-infection inférieurs à 36h. Ce protocole a initialement été développé en anticipation de la potentielle circulation de virus influenza ne faisant pas de plages de lyse, ou présentant des propriétés d'hémagglutination inhabituelles. Le protocole sera utilisable pour des tests de séroneutralisation ou de sensibilité à des antiviraux. Il permettra de réduire les volumes de sérums ou de molécules, et devrait pouvoir être transposé pour plaques 384 puits si nécessaire.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

CNRVIR-LA IPG : mise en place à partir de février 2021 du séquençage complet du SARS-CoV2 pour le suivi de la circulation des variants en Guyane : technique NGS par technologie Oxford Nanopore (MinION), protocole Artic.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion Tests PCR détection virus zoonotique

Mise en place du protocole de la PCR H5N1 du CNR IPP (transfert de l'IPP)

Séquençage

- Mise en place du séquençage des virus influenza A et B. Validation faite sur des échantillons envoyés en double au CNR-HCL avec des résultats concordants.
- En développement : séquençage du VRS

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Evaluation de la performance analytique pour la détection du SARS-CoV-2 dans le cadre de l'épidémie de COVID-19 : comparaison avec la technique de référence du CNR IPP

Durant la pandémie de COVID-19, le CNR a été sollicité à la demande des autorités françaises pour l'évaluation des kits de détection du SARS-CoV-2. La majorité des évaluations ont été réalisées entre avril 2020 et en 2021 et ont été rapportées lors des rapports précédents. Les rapports d'évaluation ont été rendus disponibles sur le site de la SFM.

Pour les saisons 2021-22 et 2022-23, les évaluations supplémentaires réalisées par le CNR HCL sont indiquées ci-dessous.

Nom du Kit : AmpliFlow® – SARS-CoV-2 Detection Test (BIO.056.96). Pour test salivaire.
Fournisseur : BIOTEM
Evaluations réalisées le 01 octobre 2021 et le 18 novembre 2021 en partenariat avec Bioaster
Rapport rendu le 03.12.2021

Nom du Kit : Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus (Référence : 900-0966) test RUO
Fournisseur : Cepheid
Evaluations réalisées du 26.10.2021 au 09.11.2021.
Rapport rendu le 18.11.2021

Nom du Kit : Xpert® Xpress CoV-2 plus (Référence : 900-0918) test RUO
Fournisseur : Cepheid
Evaluations réalisées le 14.01.2022
Rapport rendu 10.05.2022

Résultats d'évaluation de la performance en analytique pour la détection de la grippe et du VRS de l'autotest antigénique COVID-VIRO ALL IN® TRIPLEX (AAZ)

Avec la pandémie de COVID-19 l'utilisation de tests antigéniques pour le diagnostic des infections respiratoires s'est développé. Le CNR HCL a été sollicité par la société AAZ pour évaluer les performances analytiques de leur test antigénique triplex.

Nom du Kit : autotest COVID-VIRO ALL IN® TRIPLEX (Référence : TR-CGR-001)
Fournisseur : AAZ
Evaluations réalisées le 12.09.2022
Rapport rendu 16.09.2022
L'objectif de l'évaluation a été de tester la sensibilité analytique du test (autotest COVID-VIRO ALL IN® TRIPLEX) pour la détection de virus influenza A(H1N1), A (H3N2), B et du VRS par comparaison des techniques de RTqPCR en temps réel utilisées au CNR de Lyon.

Evaluation des performances du test IDTM SARS-CoV-2/Influenza Triplex vis-à-vis du virus influenza A(H3N2)

Evaluation réalisée en juin 2023
Rapport rendu le 23.06.2023

Suite à l'émergence de virus influenza A H3N2 porteur de mutations au niveau du gène M, cible de la plupart des PCR de détection des virus de type A, il a été rapporté un défaut de sensibilité de certains kits commerciaux pour détecter des virus influenza A(H3N2) circulant depuis l'hiver 2021.
Dans ce contexte, la société ID Solutions, a procédé à des alignements in silico de leurs amorces et sondes vis-à-vis des séquences de virus influenza A H1N1pdm09 et H3N2 de la saison hiver 2022-2023. Ils ont mis en évidence des mutations sur les sites de fixation des amorces sens et antisens de leur kit IDTM SARS-CoV-2/Influenza Triplex.
La société ID Solutions a sollicité le CNR des Virus des Infections Respiratoires afin qu'il évalue les performances, sensibilité et spécificité analytique, du kit IDTM SARS-CoV-2/Influenza Triplex sur des virus influenza circulants porteurs des mutations décrites.

Evaluation des performances des différents protocoles de séquençage SARS-CoV-2

Evaluation réalisée en 2020 et publiée dans Virus evolution. PMID: 33318859
Evaluation of NGS-based approaches for SARS-CoV-2 whole genome characterisation
Caroline Charre, Christophe Ginevra, Marina Sabatier, Hadrien Regue, Grégory Destras, Solenne Brun, Gwendolyne Burfin, Caroline Scholtes, Florence Morfin, Martine Valette, Bruno Lina, Antonin Bal, Laurence Josset

Evaluation des performances des différents protocoles de séquençage VRS

Nous finalisons actuellement l'évaluation technique de différentes méthodes de séquençage ciblés pour le VRS. Nous avons sélectionné 40 prélèvements respiratoires positifs en VRS A ou B, présentant une gamme de charge virale, et issus principalement de la saison la plus récente (2022/2023). Les méthodes de séquençage génome complet évaluées comprennent deux kits commerciaux (RVOP V2 - Illumina, xGen Repiratory Virus Amplicon Panel -IDT) et trois protocoles maisons (un protocole développé par le G5 GEVA, un protocole développé par une équipe Australienne - PMID: 36934591 et un protocole dévelopé par le laboratoire hollandais RIVM). Les critères d'évaluations porteront sur la sensibilité pour la détermination du génome complet et des gènes des protéine F et G. La spécificité ainsi que les différences de consensus eventuelles entre les protocoles seront aussi évaluées

Pas d'évaluation de techniques, trousses et réactifs sur la période 2021-2023

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Séquencage NGS RSV protocole RIVM.

IPP (Institut Pasteur Paris)

Détection virus H5 (et transcrits) transférés au CFG, et protocole partagé avec IPG

Transfert du transcrit synthétique IP2/IP4 au CHU de Limoges comme témoin de la technique de détection du SARS-CoV-2 du CNR-IPP

Protocole NGS Nanopore transféré à IPG, et autres laboratoires du Pasteur Network

Protocole séquençage NGS amplicons courts VRS A et B partagé, réseau EVDlabNet/Promise (via Adam Meijer), HCL et groupe Virus respiratoires du réseau de virologie et pharmacologie clinique de l'ANRS MIE

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Rien à signaler en 2021-2023.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

NA

2.4 Collections de matériel biologique

2.4.1 Collection de prélèvements provenant d'études ou de firmes

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Lots de semence reçus de la part d'un producteur de vaccins GlaxoSmithKline:
En 2021-2023 un total de 8 lots de semence a été reçeptionné pour évaluation, liste ci-dessous.
A(H1N1)pdm09: A/Sydney/5/2021, A/Victoria/4897/2022 - H3N2: A/Darwin/9/2021 et
A/Darwin/6/2021 (x2) - B-Lignage VICTORIA: B/Austria/1359417/2021 (x2) et B-Lignage YAMAGATA B/Phuket/3073/2013.

IPP (Institut Pasteur Paris)

- Etudes avec le CEA/IDMIT dans le cadre des projets EMERGEN BIOVAR et PRODEVAR. Evaluation de l'impact de la vaccination ou de l'infection préalable de macaques sur l'infection par différents variants du SARS-CoV-2 (évaluation de la cinétique d'excrétion de virus infectieux) et de la réponse anticorps (test de la réponse neutralisante à l'aide de pseudotypes porteurs de la protéine S de différents variants). Réception de prélèvements respiratoires (nasal, trachéal) de macaques (n=73) et de sérums (n=128) au cours de la période.

- Projet ANR PED-COVIDInf et EMERGEN PED-COVID Family : étude de l'immunoprévalence et l'immunoprotection contre le SARS-CoV-2 chez de jeunes enfants peu ou pas symptomatiques, ainsi que leur entourage et analyse de l'évolution de la détection du virus et l'infectiosité virale au cours du temps dans les prélèvements nasopharyngés et la salive selon les variants (Alpha et Omicron). L'étude vise également à étudier la transmisison et le taux d'attaque au sein des familles selon les vriants Alpha et Omicron. Réception de prélèvements nasopharyngés (n=639, et salivaires (n=1318) et de sérums (n=251) au cours de la période.

- Etude CORSER 4 : étude de la réponse immunitaire à la vaccination slon le schéma de vaccination et l'infection ; évaluation de la cinétique de la réponse et sa durabilité. Des sérologies sont réalisées à l'inclusion, et à 1, 6, 12 et 24 mois après la dernière injection vaccinale. Le CNR-IPP a réalisé des tests LuLISA anti-N et anti-S. Réception de 634 sérums.

- Etude COVICOMPARE[1]: cette étude portée par l'AP-HP INSERM dans le cadre du réseau COVIREIVAC a pour objectif d'évaluer de façon détaillée la réponse immunitaire à la vaccination COVID 19 et sa persistance dans ses différentes composantes chez des personnes de +75 ans, comparé à des personnes âgées de 65-74 ans et 18-45 ans, ainsi que l'impact d'une infection sur la réponse. Après inclusion des sérologies sont réalisées à l'inclusion et à J29, J57, M6, M12 et M24. Le CNR-IPP a en charge l'analyse des anticorps neutralisants vis-à-vis de différents variants par test de pesudoneutralisation. Réception de 853 sérums au cours de la période.

- SeroPrev-CoV19 : étude en partenariat avec SpF de la séroprévalence de l'infection à SARS-CoV-2 en population générale réalisée à différents temps clé de la pandémie. Réception d'échantillons de sérum : S42/2021(n=2913), S11/2022 (n=2935)

2.4.2 Collection de souches, antigènes de référence et immun-sérums

- *Virus grippaux*

Les laboratoires du CNR maintiennent une collection de souches de virus grippaux de type A et de type B d'origine nationale et internationale. Ces souches sont conservée à -80°C ou sous forme lyophilisée.

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Les CNR-HCL et -IPP ont reçu du CCOMS la nouvelle souche prototype des vaccins de l'hémisphère nord pour la saison prochaine 2023-2024 A(H1N1)pdm09 A/Victoria/4897/2022 ainsi que le recombinant IVR-238 et les sérums de furet correspondants.

IPP (Institut Pasteur Paris)

Pour le CNR-IPP, sont notamment disponibles des souches de la composition vaccinale dont les plus anciennes remontent à 1993. En plus de ces souches de référence, des souches issues d'isolats représentatifs des virus ayant circulé au cours de chacune des saisons de grippe sont aussi disponibles. Une sélection de 41 souches de virus grippaux de type A (34) ou de type B (9) parfaitement caractérisées est également proposée via l'infrastructure EVAg. Le CNR-IPP a récemment ajouté 3 virus de grippe sur EVAg, A/LeMans/15006/2022 (H1N1p, PA(E199D)), A/Bretagne/06091/2023 (H1N1p, clade 6B.1A.5a.2), A/Franche_Comte/01892/2023 (H3N2, clade 3C.2a1b.2a.2).

[1] Molino D et al. A comparison of Sars-Cov-2 vaccine platforms: the CoviCompare project. Nat Med. 2022 May;28(5):882-884. doi: 10.1038/s41591-022-01785-4. PMID: 35513532.

- *SARS-CoV-2*

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Pour la collaboration entre laboratoires du CNR le CNR-HCL a fourni au CNR-IPP quatre souches Omicron isolées sur cellules Vero E6 TMPRSS2. Il s'agit des variants BA.1, BA.2, BA.4, BA.5, XBB.1.

Pour la mise en collection, le CNR-HCL dispose aussi des variants XBB.1.5, CH 1.1, XBB.1.9.1, XBB.1.9.2, XBB.1.16.

Pour le développement et/ou la validation de Kits commercialisés pour la détection du SARS-CoV-2 et des différents variants en circulation le CNR a poursuivi la production d'ARN et de cultures cellulaires de virus inactivés. Le CNR-HCL a proposé les virus suivants : Delta - Omicron : BA.1 – BA.2 – BA.4 - BA.5 – XBB.1.9.1 – XBB.1.16.

Les ARN ont été envoyé à 3 Destinataires (ADNUCLEIS, BIOSYNEX, EUROBIO) et les cultures inactivées ont été envoyées à 2 destinataires (BIOMERIEUX, GRENOBLE).

Ces échantillons sont conservés congelés à -80°C.

IPP (Institut Pasteur Paris)

Le CNR-IPP possède une large collection de variants du SARS-CoV-2 dont 27 souches de référence sont disponibles sur EVAg. Le CNR IPP dispose notamment des souches ancestrales et des principaux vairants pré-Omicron ainsi que des principaux variants Omicron. Parmi ceux-ci, les variants Omicron BA.1, BA.2, BA.4.6, BA.5.1, BQ.1, BQ.1.1, BA.2.75.2, BF.7, CH.1.1.3, XBB.1, XBB.3, XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16.1, CR.1, DG.1, EG.5.1.1, EG.5.1.3, FL.1.5.1, BA.2.86.1, DV.7.1, JN.1 sont mis à disposition sur EVAg.
Les souches virales sont conservées congelées à -80°C.

- *Autres virus respiratoires saisonniers*

Le CNR-IPP dispose de souches de référence de VRS A et de VRS B ainsi que de quelques isolats

- *Virus respiratoires émergents*

Le CNR-IPP a à disposition le MERS-CoV, SARS-CoV, ainsi que différentes souches de virus influenza aviaires (H5N1, H5N8, H7N9) ou porcins (H1N1v, H3N2v, H1N2v). Le CNR-IPP a récemment acquis des souches de virus H5N8 et H5N1 du clade 2.3.4.4b auprès de l'ANSES (Ploufragan) et de Eramus MC (R. Fouchier), Rotterdam, Pays-Bas.

2.4.4 Collection de souches et prélèvements respiratoires

HCL

Les échantillons biologiques humains réalisés dans le cadre de la surveillance des IRA, les souches de virus grippaux, les isolats sont conservés congelés au CNR-HCL. Le CNR dispose aussi de souches d'origine animale (porcine et aviaire).
La mise en collection de ces échantillons est en cours de constitution pour Lyon. En attendant, les virus sont stockés en lien avec le Centre de Ressource Biologique NORD des HCL, sous la responsabilité du Dr Vinca ICARD.

Le CNR-HCL a reçu en 2023 une souche IAHP H5N1 du clade 2.3.4.4b, du LNR influenza aviaire (ANSES-Ploufragan) , souche représentante des virus circulants en Europe depuis 2021.

IPP (Institut pasteur Paris)

Le CNR-IPP possède une collection de prélèvements biologiques humains positifs ou négatifs pour la grippe. Cette collection remonte à la saison grippale 1993-1994 et représente plus de 40 000 prélèvements avec informations cliniques associées. Ces prélèvements sont conservés congelées à -80°C.

Souches virales

Des souches avec des caractéristiques particulières (résistance, mutation, …) ont aussi été conservées au fil des saisons grippales. Au total, le CNR dispose d'une collection de plus de 23 000 isolats de virus grippaux humains. Par ailleurs, une collection de virus grippaux d'origine animale (aviaire, porcin, équin) est aussi disponible.

Concernant les autres virus, le CNR-IPP a à disposition le MERS-CoV, SARS-CoV, H5N1, H5N8, H7N9, plusieurs souches de VRS ainsi que les souches de coronavirus saisonniers 229E et OC43..

Sera de référence

Le CNR-IPP possède enfin une large collection de sérums de lapin et/ou de furet dirigés contre la plupart des souches vaccinales de référence pour les virus grippaux. Ces sérums ont été produits localement ou obtenus auprès de certains CCOMS. D'autres sérums sont aussi disponibles (dirigés contre H5N1, contre des virus d'origine animale, …). Enfin, une collection de sérums humains est également à disposition. Concernant le SARS-CoV-2, le CNR dispose de sérums de patients infectés à différents temps et par différents variants. Il dispose aussi de sérums de patients vaccinés. Le CNR-IPP a commandé auprès de Bei ressources le « Panel of Human Antiserum and Immune Globulin to Respiratory Syncytial Virus » (Catalog No. NR-32832)

Mise à disposition des collections

Le CNR-IPP met à disposition ses collections autant que de besoin et dans la limite des disponibilités dans le cadre strict des activités de surveillance. En tant que membre du réseau GISRS, il met aussi ses collections à disposition des CCOMS. Dans le cadre des activités de recherche, le CNR-IPP peut mettre à disposition ses collections selon des protocoles définis contractuellement (accord de transfert, accord de collaboration, …).

L'IPP a envoyé des ARN de hCoV-19/France/GES-1973/2020 (D614G) au Centre de surveillance et de prévision pour la gestion des milieux aquatiques (Suez) pour être utilisés en contrôle positif de détection. L'IPP a également distribué le transcrit SARS-CoV-2 à l'hôpital universitaire Dupuytren de Limoges.

Des ANR extraits de souches de deux souches de virus influenza A(H3N2) onté également été envoyés au laboratoire CERBA pour l'évaluation de la performance de leurs tests de détection.

Des transferts de souches de variants du SARS-CoV-2 et de virus grippaux ont été réalisés à destination de laboratoires académiques, privés ou à des industriels. Ces transferts, notamment pour les envois à l'étranger, ont été réalisés dans le cadre du projet EVAg ou du projet ISIDORe.

- Envois à des laboratoires académiques
  - SARS-CoV-2
  -

Institut Pasteur (F. Agou, O. Schwartz, E. Simon-Lorière, X. Montagutelli, H. Bourhy, C. Zurzolo, JP Vartanian, M. Lavigne, N. Jouvenet, L. Quintana-Murci) – divers variants

France : UVE-Marseille, ANSES-Nancy, IDMIT CEA Fontenay-aux-Roses, IRIM-Montpellier, CEMIPAI-Montpellier, CIPHE-Marseille, MAVIVH-Tours, CRBS-Strasbourg, Sys2Diag-Montpellier – divers variants

Europe :

-Espagne : Centro Nacional de Biotecnologie, Madrid (variants Alpha, Beta, Gamma) ; Fundació Privada Institut de Recerca de la SIDA-Caixa (IrsiCaixa), Barcelone (variants Alpha, Beta, Gamma, Delta) ; IRTA-CReSA, Barcelone (variant D614G)

-Allemagne : Leibnitz Institute (variant Gamma)

- Pays-Bas : Biomedical Primate Research Center, Rijswijk (variants EG.5.1.1 et XBB.1.5)

- Italie: Fondazione Toscana Life Sciences, Siena (variants EG.5.1.1, XBB.1.9.1, XBB.1.16.1)

Autres pays :

-Royaume-Uni : QCMD (variant XD)

-USA : University of Wisconsin-Madison, Influenza Research Institute, School of Veterinary Medicine (variant AY.4, recombinant XD)

- Virus grippaux

Europe :

-Allemagne : Leibnitz Institute (un virus H1N1pdm09, un virus H3N2)

-Pologne : Université de Gdansk (2 virus de type B),

-Pays-Bas : Microvida Lab Medical Microbiology (un virus H3N2)

Suède : Uppsala University, Uppsala (un virus H1N1pdm09, un virus H3N2, un virus B-VIC)

Italie : University of Torino Dept. of Life Sciences and Systems Biology, Turin (un virus H1N1pdm09, un virus H3N2, un virus B-VIC)

Danemark: Aarhus Universitet, Aarhus (un virus H1N1pdm09, un virus H3N2)

Autriche : Medizinischen Universität Graz, Graz (un virus H1N1pdm09, un virus H3N2, un virus B-VIC)

- Envois à des laboratoires industriels

  - SARS-CoV-2

Roche DIA, Suisse (variant BA.1)

Valvena SE, Autriche (variant B.1)

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Nos échantillons proviennent d'une part des patients hospitalisés ou vus aux urgences, et d'autre part du réseau des médecins sentinelles. Nous pouvons aussi recevoir des prélèvements des autres laboratoires privés et public.

La collection biologique CNR des échantillons positifs comprend :

- La biothèque spécifique des positifs en virus respiratoires hormis le SARS-CoV-2 mise en place depuis le 30 juin 2023 :
- La biothèque des positifs SARS-CoV-2 (Ct < 31) des prélèvements externes est hébergée au plateau de séquençage. Les prélèvements hospitaliers (Ct<31) est hébergée dans la biothèque générale du laboratoire de Virologie/Biologie moléculaire. Ce dispositif est voué à fusionner avec celui des virus respiratoires.
- Les échantillons sont conservés à -80°C.

2.5 Activités d'expertises

2.5.1 Collection de prélèvements pour la surveillance des infections respiratoires

La majorité des échantillons proviennent de la surveillance communautaire ou hospitalière.

Saison	Origine	CNR-HCL	CNR-IPP	CNR-IPG	CNR-Réunion	Total
2021/2022	**Sentinelles**	1331	1471	105	/	**2907**
	Hôpital	129	225	170	/	**524**
	Total	**1460**	**1696**	**275**		**3431**
2022/2023	**Sentinelles**	1820	2654	75	361	**4910**
	Hôpital	253	362	116	8134	**8865**
	Total	**2073**	**3016**	**191**	**8495**	**13 775**

Tableau 1 : nombre de prélèvements reçus par les laboratoires du CNR

Les laboratoires du CNR reçoivent également des échantillons lors d'épisodes de cas groupés (EHPAD, Armée), de laboratoires Privés (généralement pour un contrôle de résultat) ou dans le cadre de la collaboration avec les DOM et TOM (La Réunion, Mayotte, Papeete). La liste détaillée pour les saisons 2021 – 2023 est listée dans les tableaux ci-dessous.

Le délai moyen de restitution des résultats après réception des prélèvements est de 24h pour la détection. Ce délai peut être plus long, jusqu'à 15 jours, en fonction des analyses demandées (caractérisation phénotypique, recherche de résistance aux antiviraux, séquençage).

Nbre de plvts/ souches	Plvts positifs (A, B ou SARS-CoV-2)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B				SARS-CoV-2
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic		
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement	
1471	**601**	**Sentinelles FN**	**395**	**4**	**127**	**25**	**264**	**49**	**2**		**2**	**1**	**204**
1331	**588**	**Sentinelles FS**	**404**	**11**	**123**	**32**	**270**	**100**	**0**				**191**
225	**151**	**Lab hospitaliers FN**	**138**	**1**	**63**	**34**	**74**	**32**	**2**	**0**	**2**	**1**	**11**
129	**118**	**Lab hospitaliers FS**	**114**	**1**	**71**	**42**	**42**	**17**	**4**	**0**	**4**	**4**	

Nbre de plvts/ souches	Plvts positifs (A, B ou SARS-CoV-2)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B				SARS-CoV-2
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic		
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement	
1696	**752**	**Total Sent./Hop FN**	**533**	**5**	**190**	**59**	**338**	**81**	**4**	**0**	**4**	**2**	**215**
1460	**706**	**Total Sent./Hop FS**	**518**	**12**	**194**	**74**	**312**	**117**	**4**	**0**	**4**	**4**	**191**
9	**3**	**Bourgogne-Franche-Comté**	**3**	**0**	**3**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
3	0	Belfort	0										
4	3	Dijon	3		3	1			0				
2	0	Trevenans	0										
5	**29**	**Bretagne**	**26**	**0**	**15**	**8**	**11**	**5**	**1**	**0**	**1**	**0**	**2**
12	10	Brest	10		6	6	4	3	0				
1	0	Fougeres	0						0				
1	1	Lorient	1				1	1	0				
2	2	Noyal-Pontivy	1				1		0				1
2	0	Quimper	0						0				
15	14	Rennes	12		9	2	3	1	1		1		1
2	2	Saint-Malo	2				2		0				
3	**3**	**Centre-Val de Loire**	**3**	**0**	**1**	**1**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
2	2	Orléans	2				2		0				
1	1	Tours	1		1	1			0				
6	**4**	**Grand-Est**	**4**	**0**	**2**	**2**	**2**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
1	0	Epinal	0						0				
5	4	Reims	4		2	2	2	2	0				
24	**20**	**Hauts-de-France**	**19**	**0**	**3**	**1**	**16**	**5**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**
5	3	Amiens	3		1		2	1	0				
1	1	Beauvais	1				1		0				
10	10	Dunkerque	9		1	1	8	2	0				1
6	5	Lille	5		1		4	1	0				
1	0	Roubaix	0						0				
1	1	Saint-Omer	1				1	1	0				
114	**75**	**Ile-de-France**	**67**	**1**	**30**	**18**	**36**	**16**	**1**	**0**	**1**	**1**	**7**

Nbre de plvts/ souches	Plvts positifs (A, B ou SARS-CoV-2)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B				SARS-CoV-2
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic		
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement	
4	3	Ambroise Paré	3				3	3	0				
5	4	Argenteuil	3	1	1	1	1	1	1		1	1	
8	8	Armand-Trousseau	8		5	5	3	1	0				
20	20	Cochin	20		13	7	7	4	0				
8	1	Créteil	1				1		0				
32	13	Garches	7		2		5	2	0				6
1	0	Gonesse	0						0				
2	0	HEGP	0						0				
1	1	Hopital Américain	0						0				1
1	1	Marne-la-Vallée	1		1				0				
6	2	Necker	2				2	2	0				
3	2	Paul Brousse	2		2				0				
1	1	Pitié-Salpétrière	1				1		0				
1	1	Robert Ballangé	1		1	1			0				
4	3	Robert debré	3		3	2			0				
6	6	Saint-Denis	6		2	2	4	2	0				
3	3	Suresnes	3				3		0				
1	1	Tenon	1				1	1	0				
7	5	Versailles	5				5		0				
12	**10**	**Normandie**	**9**	**0**	**6**	**2**	**3**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**
1	1	Elbeuf	0						0				1
11	9	Rouen	9		6	2	3	2	0				
26	**7**	**Pays-de-Loire**	**7**	**0**	**3**	**1**	**4**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
16	0	Angers	0						0				
1	0	Cholet	0						0				
1	0	Laval	0						0				
6	5	Le Mans	5		2	1	3	2	0				
2	2	Saint-Nazaire	2		1		1		0				

Nbre de plvts/ souches	Plvts positifs (A, B ou SARS-CoV-2)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B				SARS-CoV-2
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic		
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement	
4	**4**	**Auvergne**	**4**	**1**	**3**	**1**							
4	4	Clermont-Ferrand	4	1	3	1	0		/				
1	**0**	**Bourgogne Franche-Comté**											
1	0	Besancon	0						/				
1	**1**	**Corse**	**1**		**1**								
1	1	Bastia	1	0	1	0	0		/				
44	**42**	**Nouvelle Aquitaine**	**42**		**30**	**13**	**12**	**4**					
38	37	Bordeaux	37	0	27	12	10	4	/				
2	1	La Rochelle	1	0			1	0	/				
2	2	Limoges	2	0	1	1	1	0	/				
1	1	Rochefort	1	0	1	0			/				
1	1	Poitiers	1	0	1	0			/				
10	**10**	**Occitanie**	**10**		**5**	**3**	**5**	**2**					
3	3	Nîmes	3	0	2	2	1	0	/				
7	7	Toulouse	7	0	3	1	4	2	/				
26	**21**	**PACA**	**18**		**7**	**4**	**11**	**6**	**3**		**3**	**3**	
1	1	Aix-en-Provence	1	0			1	1	/				
9	6	Antibes	6	0	3	0	3	0	/				
2	2	Gap	2	0			2	2	/				
5	5	Marseille	3	0			3	1	2	0	2	2	
1	1	Monaco	1	0	1	1			/				
4	3	Nice	2	0	2	2	0		1	0	1	1	
1	1	Sisteron	1	0			1	1	/				
3	2	Toulon	2	0	1	1	1	1	/				
43	**40**	**Rhône-Alpes**	**39**		**25**	**21**	**14**	**5**	**/**		**1**	**1**	
1	1	Bourgoin Jallieu	1	0	0		1	1					
16	13	Chambéry	13	0	12	11	1	1	/				
14	14	Grenoble	14	0	5	4	9	1	/				
7	7	Lyon	7	0	6	5	1	1	/				
2	2	Romans	2	0	1	1	1	1	/				
2	2	St Etienne	1	0	0		1	0	1	0	1	1	

Nbre de plvts/ souches	Plvts positifs (A, B ou SARS-CoV-2)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B				SARS-CoV-2
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic		
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement	
1	1	Vilefranche	1	0	1	0			/				
67	**29**	**Autres FS**	**27**		**6**	**6**	**21**	**7**					**2**
49	12	**EHPAD (FS)**	**12**				12	0	**/**				
		Auvergne											
7	0	Le Puy en Velay	**/**						**/**				
		Nouvelle Aquitaine											
17	1	Montmorillon FN	1		1								
2	0	Cazaubon	/						/				
		PACA											
5	0	Pegomas											
		Rhône-Alpes											
6	6	Grenoble	6				6	0	/				
10	6	Roanne	6				6	0	/				
14	0	St Peray	/						/				
5	0	Thonon Les Bains	/						/				
3	**2**	**Lab Privés FS/COVID**	**/**						**/**				**2**
5	**5**	**Lab Privés ORIADE**	**5**	**0**	**2**	**2**	**3**	**2**	**/**				
5	**5**	**Brest Armée**	**5**	**0**	**0**		**5**	**4**	**/**				
5	**5**	**Côte Ivoire Armée**	**5**	**0**	**4**	**4**	**1**	**1**	**/**				
12	**10**	**Lab Privés FN**	**7**	**0**	**1**	**0**	**6**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3**
1	**0**	**Lab Laborizon /BRE**	**0**						**0**				
4	**4**	**Lab Biopath / HDF**	**4**				4		**0**				
3	**3**	**Lab Cerba**	**3**		1		2	2	**0**				
2	**2**	**Lab Océalab**	**0**						**0**				**2**

Nbre de plvts/ souches	Plvts positifs (A, B ou SARS-CoV-2)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B				SARS-CoV-2
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic		
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement	
1	1	Lab Selas Biolaris	0						0				1
1	0	Lab La Chocolaterie / IDF	0						0				
2	0	La Réunion FN											
1	1	Guadeloupe FN											1
8	4	Guyane Française FN											4
3	0	Papeete FN					3						
14	14	La Réunion FS	14	0	14	5							
94	93	Mayotte FS	93	0	93	76							
1739	768	TOTAL génaral FN	541	5	192	59	347	83	4	0	4	2	223
1635	842	TOTAL général FS	652	12	307	161	333	124	3		4	4	193
3374	1610	TOTAL GÉNÉRAL	1193	17	499	220	680	207	7	0	8	6	416

Tableau 2 - Saison 2021-22, Bilan des prélèvements analysés par les CNR-IPP et -HCL : nombre et origine des prélèvements reçus ayant permis la détection d'un virus influenza ou SARS-CoV-2

Nbre de plvts/souches	Plvts positifs (A, B ou SARS-CoV-2)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B				SARS-CoV-2
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic		
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement	
2654	**1126**	**Sentinelles FN**	**524**	**2**	**93**	**48**	**429**	**193**	**338**		**338**	**148**	**264**
1820	**738**	**Sentinelles FS**	**315**	**7**	**77**	**20**	**232**	**93**	**213**	**15**	**198**	**92**	**230**
362	**253**	**Lab hospitaliers FN**	**198**	**5**	**54**	**29**	**139**	**59**	**43**	**0**	**43**	**21**	**11**
254	**225**	**Lab hospitaliers FS**	**165**	**2**	**45**	**38**	**66**	**60**	**64**	**2**	**47**	**34**	**0**
3016	**1379**	**Total Sent./Hop FN**	**722**	**7**	**147**	**77**	**568**	**252**	**381**	**0**	**381**	**169**	**275**
2074	**963**	**Total Sent./Hop FS**	**480**	**9**	**122**	**58**	**298**	**153**	**277**	**17**	**245**	**126**	**230**
9	**8**	**Bourgogne-Franche-Comté**	**7**	**0**	**0**	**0**	**7**	**7**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
7	7	Dijon	7				7	7					
2	1	Lons le Saunier	1		1	1							1
82	**63**	**Bretagne**	**42**	**0**	**6**	**3**	**36**	**22**	**19**	**0**	**19**	**11**	**2**
58	43	Brest	30		5	3	25	20	12		12	11	1
1	1	Lannion	1				1	1	0				
1	0	Lorient	0				0	0	0				
3	3	Noyal-Pontivy	3				3		0				
3	1	Quimper	1		1	0							
16	12	Rennes	5				5	1	7		7		
2	3	Saint-Malo	2				2						1
7	**6**	**Centre-Val de Loire**	**6**	**0**	**2**	**0**	**4**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
1	0	Chartres	0										0
5	5	Orléans	5		1		4						0
1	1	Tours	1		1				0				0
17	**6**	**Grand-Est**	**5**	**0**	**1**	**0**	**4**	**1**	**1**	**0**	**1**	**1**	**0**
1	0	Mont Saint Martin	0						0				0
4	1	Nancy	1		1	0			0				0
5	4	Reims	4				4	1	0				0
1	0	Saint die des Vosges											

Nbre de plvts/souches	Plvts positifs (A, B ou SARS-CoV-2)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B				SARS-CoV-2
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic		
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement	
3	1	Strasbourg	0						1		1	1	0
3	0	Troyes	0						0				0
1	1	Calais	1				1	1	0				0
1	2	Compiègne	2		1		1						
5	4	Dunkerque	4		1	1	3	1	0				0
10	9	Lille	4		1		3	2	4		4	2	1
159	**123**	**Ile-de-France**	**103**	**2**	**30**	**17**	**71**	**20**	**15**	**0**	**15**	**7**	**5**
6	5	Argenteuil	5		3	3	2	2					0
8	0	Bichat											
3	2	Bobigny	0						2		2	2	
10	8	Boulogne	6	1	1	0	4	3	2		2	0	
75	75	Cochin	68	1	20	11	47	4	4		4	3	3
2	2	Colombes							2		2	0	
2	0	Créteil											
18	7	Garches	4		2	1	2	1	1		1		2
2	0	HEGP											
1	0	Montereau											
7	1	Necker	0						1		1		
2	1	Paul Brousse	0						1		1		
2	2	Pitié-Salpétrière	2		2								
1	0	Saint Joseph											
7	7	Saint-Louis	7				7	3					
11	11	Trousseau	9		1	1	8	7	2		2	2	
2	2	Versailles	2		1	1	1	0					
9	**5**	**Normandie**	**3**	**0**	**0**	**0**	**3**	**1**	**2**	**0**	**2**	**0**	**0**
2	2	Caen	1				1	0	1		1	0	
7	3	Rouen	2				2	1	1		1	0	0
31	**9**	**Pays-de-Loire**	**6**	**0**	**0**	**0**	**6**	**4**	**1**	**0**	**1**	**0**	**2**
20	5	Angers	3				3	1					2
7	1	Le Mans	1				1	1					
1	0	Nantes											
3	3	Saint-Nazaire	2				2	2	1		1	0	

Nbre de plvts/souches	Plvts positifs (A, B ou SARS-CoV-2)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B				SARS-CoV-2
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic		
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement	
205	**189**	**Auvergne-Rhône Alpes**	**138**	**2**	**30**	**31**	**52**	**52**	**53**	**2**	**38**	**29**	
2	2	Chambéry	1				1		1		1		
38	37	Clermont-Ferrand	23	1	6	1	16	2	16	1	15	2	/
2	2	Firminy	2	1			1	1					/
38	37	Grenoble	27		8	4	19	10	10		10	6	/
2	2	Le Puy-en-Velay	1		1				1		1		
67	67	Lyon	54			23		31	13			13	/
1	0	Montelimar											
48	40	St Etienne	30		15	3	15	8	10	1	9	7	/
3	0	Tournon							0				
3	1	Valence							1		1		/
1	1	Villefranche							1		1	1	/
1	**1**	**Corse**	**1**										
1	1	Ajaccio	1										
6	**5**	**Nouvelle Aquitaine**	**2**		**3**	**1**	**1**		**1**		**1**	**1**	
2	2	Agen			1	1	1						/
3	3	Bordeaux	2		2				1		1	1	/
1	0	La Rochelle											
29	**23**	**Occitanie**	**16**		**6**	**3**	**10**	**5**	**7**		**7**	**1**	
18	15	Montpellier	8		2	1	6	1	7		7	1	/
1	1	Nîmes	1		1	1							/
5	5	Toulouse	5		1	1	4	4					/
5	2	Uzes	2		2								/
13	**7**	**PACA**	**8**		**6**	**3**	**3**	**3**	**3**		**1**	**3**	
1	1	Aix-en-Provence					1	1					/
1	1	Cannes	1		1	1							/
1	0	Frejus											/
1	1	Gap	1				1	1					/
2	2	Nice	1				1	1	1		1	1	/
7	2	Toulon	5		5	2			2			2	/
23	**17**	**Autres FN**	**15**	**1**	**5**	**4**	**9**	**4**	**2**	**0**	**3**	**2**	**0**

Nbre de plvts/souches	Plvts positifs (A, B ou SARS-CoV-2)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B				SARS-CoV-2
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic		
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement	
8	**6**	**Armées**	**6**	**0**	**1**	**1**	**5**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
5	5	HIA Brest	5				5	3					
3	1	HIA Percy	1		1	1							
5	**2**	**Nouvelle Aquitaine**	**2**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**
1	1	Agen	1		1	0							
1	1	Langon	1	1							1		
3	0	La Rochelle											
3	**3**	**OCC**	**3**	**0**	**3**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
1	1	Cahors	1		1	1							
2	2	Lourdes	2		2	2							
4	**3**	**PACA**	**1**				**1**	**1**	**2**	**0**	**2**	**2**	
1	0	Antibes	0						0				
1	1	Aix-en - Provence	0						1		1	1	
1	1	Brignoles	0						1		1	1	
1	1	Cannes	1				1	1	0				
3	**3**	**Rhône-Alpes**	**3**				**3**	**0**					
3	3	Firminy	3				3	0					
22	**11**	**Lab Privés FN**	**10**	**0**	**2**	**0**	**8**	**5**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**
1	**0**	**Lab Laborizon /BRE**	**0**						**0**				
1	**1**	**lab La Chocolaterie / IDF**	**1**		**1**	**0**			**0**				
4	**5**	**Lab Biopath / HDF**	**4**				**4**	**4**					**1**
5	**4**	**Lab Cerba**	**4**		**1**	**0**	**3**	**1**					
5	**0**	**Xlabs / Mauleon**	**0**						**0**				
1	**1**	**Eurofins /Chateaulin**	**1**				**1**	**0**					
5	**0**	**Unibio / Bourg les Valence**	**0**						**0**				
		La Réunion											
8	9	**Guadeloupe**	**5**				5	3	**1**		1	0	**3**

Nbre de plvts/souches	Plvts positifs (A, B ou SARS-CoV-2)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B				SARS-CoV-2
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic		
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement	
		Guyane Française											
31	30	**Martinique**	**29**		4	4	25	15	**1**		1	0	
2	2	**Papeete**	**2**				2	1					
146	**133**	**Autres FS**	**101**		**46**	**20**	**56**	**21**	**15**		**32**	**11**	
10	**0**	**Auvergne Rhône Alpes**											
4	0	Lyon											/
3	0	Tournon											/
3	0	Saint-Vallier											/
15	**15**	**Bretagne**	**15**				**15**	**3**					
15	15	Rennes	15				15	3					/
3	**3**	**PACA**	**3**				**3**	**2**					
3	3	Marseille	3				3	2					/
1	1	**Lab Privés BIOGROUP**	1				1	**1**					/
1	1	**Lab Privés BIOMNIS**	1		1	1	1						/
10	10	**Armée Toulon**	10				10	**8**					/
71	71	**La Réunion FS**	56		30	8	26	**7**	**15**		15	3	/
34	32	**Mayotte FS**	15		15	11					17	8	/
1	0	**Papeete FS**											
3102	**1448**	**TOTAL général (FN)**	**783**	**8**	**158**	**85**	**617**	**280**	**385**	**0**	**386**	**171**	**279**
2220	**1096**	**TOTAL général (FS)**	**581**	**9**	**168**	**78**	**354**	**174**	**292**	**17**	**277**	**137**	**230**
5322	**2544**	**TOTAL GÉNÉRAL**	**1364**	**17**	**326**	**163**	**971**	**454**	**677**	**17**	**663**	**308**	**509**

Tableau 3 Saison 2022-23, Bilan des prélèvements analysés par les CNR-IPP et HCL : nombre et origine des prélèvements reçus ayant permis la détection d'un virus influenza ou SARS-CoV-2

Au cours des 2 saisons, dans la surveillance communautaire nous avons détecté des co-infections.
E**n 2021-22** :

- 13 co-infections de SARS-CoV-2 : 7 avec un virus grippal, 4 avec un Rhinovirus, 1 avec du VRS, 1 avec un Coronavirus saisonnier ;
- 8 co-infections de virus grippal A(H1N1)pdm09 avec un virus grippal A(H3N2) ou d'autres virus respiratoires (VRS, métapneumovirus ou Rhinovirus)
- 3 co-infections de virus grippal A(H3N2) avec un virus grippal de type B, du VRS ou du Rhinovirus.

En **2022-2023** :

- 33co-infections de SARS-CoV- : 13 avec un virus grippal de type A, dont 9 H3N2, 6 avec un virus grippal de type B, 8 avec du Rhinovirus, 2 avec du VRS ou de l'Adénovirus, 4 avec du métapneumovirus.
- 81 co-infections de virus grippaux de type A (63) ou/et de type B (18) avec du Rhinovirus, du VRS, du métapneuovirus, de l'Adénovirus.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Le CNRVIR-LA-IPG a assuré la détection et l'identification des virus respiratoires à partir des prélèvements de cas d'infections respiratoires aiguës qui lui ont été adressés :

- prélèvements de cas hospitalisés adressés par les laboratoires de virologie des CHU de Martinique et de Guadeloupe ainsi que par le laboratoire des Centres Hospitaliers de Guyane
- prélèvements communautaires adressés directement par les médecins des réseaux sentinelles des Antilles et de la Guyane et par quelques laboratoires de ville

Les délais moyens de rendu de résultats pour la surveillance Grippe/VRS/Rhino était de 2.52 jours ouvrés pour la saison 2021-2022 et de 2.36 jours ouvrés pour la saison 2022-2023.

Analyses virologiques d'échantillons cliniques humains, surveillance saisonnière des virus grippaux

Au total 684 prélèvements ont été reçus et traités au CNRVIR-LA-IPG pour la saison 2021-2022 et 407 pour la saison 2022-2023.

Parmi ces prélèvements 647 et 354 respectivement ont été testés dans le cadre de la surveillance des virus grippaux; la majorité d'entre eux (73.7% et 56.8%) adressés dans le cadre de la surveillance sentinelle (réseau sentinelle renforcé par la participation de laboratoires privés). Leur répartition est indiquée dans le tableau ci-dessous. Parmi ces prélèvements, 257 (39.7%) ont été trouvés positifs pour un virus grippal en 2021-2022 et 213 (60.2%) en 2022-2023.

Les virus grippaux détectés se répartissent de la façon suivante : pour la saison 2021-2022, 100% de virus A, avec 35 virus A(H1N1)pdm09 (13,6%), 220 A(H3N2) (85.6%), et 2 virus de type A (0.8%) non sous-typés et pour la saison 2022-2023, 58.7%(n=125) de virus A, avec 109 (51.2%) virus A(H1N1)pdm09 et 16 (7.5%) A(H3N2) et 41.3% (n=88) de virus B-VIC (cf tableau 4). Aucune infection grippale mixte n'a été détectée.

Nbre de plvts / souches		Plvts positifs (A ou B)		Provenance Surveillance Population	Virus type A								Virus type B							
					TOTAL A		non sous typés		H1N1 pdm09		H3N2		TOTAL B		non sous typés		B Victoria		B Yamagata	
2021-22	2022-23	2021-22	2022-23		2021-22	2022-23	2021-22	2022-23	2021-22	2022-23	2021-22	2022-23	2021-22	2022-23	2021-22	2022-23	2021-22	2022-23	2021-22	2022-23
647	278	257	156	Guyane	257	96	2	0	35	88	220	8	0	60	0	0	0	60	0	0
170	116	131	91	Hôpitaux / Centre de Santé	131	52	1	0	28	50	102	2	0	39	0	0	0	39	0	0
34	2	9	2	CHC (Cayenne)	9	1	0	0	0	1	9	0	0	1	0	0	0	1	0	0
111	0	97	0	CHK (Kourou)	97	0	1	0	27	0	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	114	25	89	CHOG (Saint-Laurent)	25	51	0	0	1	49	24	2	0	38	0	0	0	38	0	0
372	87	85	18	Laboratoires privés	85	15	1	0	2	13	82	2	0	3	0	0	0	3	0	0
105	75	41	47	Surveillance sentinelle	41	29	0	0	5	25	36	4	0	18	0	0	0	18	0	0
0	58	0	41	Martinique	0	22	0	0	0	17	0	5	0	19	0	0	0	19	0	0
0	21	0	21	CHU Fort de France	0	8	0	0	0	7	0	1	0	13	0	0	0	13	0	0
0	37	0	20	Surveillance sentinelle	0	14	0	0	0	10	0	4	0	6	0	0	0	6	0	0
0	18	0	16	Guadeloupe / Iles du Nord	0	7	0	0	0	4	0	3	0	9	0	0	0	9	0	0
0	16	0	15	CHU Pointe à Pitre / St Barth	0	7	0	0	0	4	0	3	0	8	0	0	0	8	0	0
0	2	0	1	Surveillance sentinelle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
477	201	126	86	Total Sentinelle	126	58	1	0	7	48	118	10	0	28	0	0	0	28	0	0
170	153	131	127	Total Hopitaux	131	67	1	0	28	61	102	6	0	60	0	0	0	60	0	0
647	354	257	213	Total Général	257	125	2	0	35	109	220	16	0	88	0	0	0	88	0	0

Tableau 4: Origine des prélèvements adressés pour recherche de virus grippaux au CNRVIR-LA-IPG et bilan des virus grippaux détectés au cours des saisons 2021-2022 et 2022-2023

Expertise relative aux virus grippaux d'origine animale

Aucune suspicion de grippe d'origine animale n'a été reçue au CNRVIR-LA-IPG.

Toutefois le 08/08/2022, en l'absence de laboratoire vétérinaire en Guyane, le CNRVIR-LA-IPG a été sollicité par l'association Kwata pour recherche de virus grippaux sur des oiseaux (becs en ciseaux, n=4) trouvés morts sur le littoral de Guyane. Les tests réalisés se sont avérés négatifs.

Analyses virologiques d'échantillons cliniques humains, surveillance saisonnière des autres virus respiratoires

Le CNRVIR-LA-IPG a recherché le virus Respiratoire Syncytial (VRS) avec détermination des types A et B et les rhino/enterovirus (hRV), i) de façon systématique dans les prélèvements du réseau sentinelle et des laboratoires privés de Guyane et ii) de façon ponctuelle (demande de confirmation ou typage VRS) pour les hôpitaux de Guyane.

Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous

Nbre de plvts / souches		Plvts positifs (VRS A ou B)		Provenance Surveillance Population	VRS A		VRS B	
2021-22	2022-23	2021-22	2022-23		2021-22	2022-23	2021-22	2022-23
26	2	0	2	Hôp. Cayenne / Centres de Santé	0	0	0	2
19	68	4	66	Hôp. Saint Laurent et Kourou	0	59	4	7
372	87	9	8	Laboratoires privés	6	1	3	7
105	75	1	0	Surveillance sentinelle	1	0	0	0
477	162	10	8	Total Sentinelle	7	1	3	7
45	70	4	68	Total Hopitaux	0	59	4	9
522	232	14	76	Total Général	7	60	7	16

Tableau 5: Origine des prélèvements testés pour le VRS et bilan des VRS détectés par le CNRVIR-LA-IPG au cours des saisons 2021-2022 et 2022-2023

Nbre de plvts / souches		Provenance Surveillance Population	Rhinovirus	
2021-22	2022-23		2021-22	2022-23
25	0	Hôp. Cayenne / Centres de Santé	0	0
13	23	Hôp. Saint Laurent et Kourou	1	5
372	87	Laboratoires privés/ Médecin de ville / CMIA	48	15
105	75	Surveillance sentinelle	4	4
477	162	Total Sentinelle	52	19
38	23	Total Hopitaux	1	5
515	185	Total Général	53	24

Tableau 6 : Origine des prélèvements testés pour les rhinovirus et bilan des rhinovirus détectés par le CNRVIR-LA-IPG au cours des saisons 2021-2022 et 2022-2023

Un total de 10 co-infections de virus respiratoires a été détecté :

- 3 au cours de la saison 2021-2022 avec 1 co-infection A(H3N2) / VRS A et 2 co-infections SARS-CoV-2 / Rhinovirus
- 7 au cours de la saison 2022-2023 avec 5 co-infections VRS A / Rhinovirus, 1 co-infection VRS B / Rhinovirus et 1 co-infection B-VIC / SARS-CoV-2

Le coronavirus SARS-CoV-2 responsable de la COVID-19

La participation du CNRVIR-LA-IPG à l'offre de dépistage COVID en Guyane s'est poursuivie jusqu'en août 2021, après la fermeture du drive COVID de l'IPG en septembre 2021, l'activité de diagnostic SARS-CoV-2 s'est poursuivie uniquement sur les prélèvements de surveillance.

Saison	Nb Plvts testés	Pos SARS-CoV-2	% positivité
2021-2022	482	25	5,2%
2022-2023	127	14	11,0%

Tableau 7 : Détections du SARS-CoV-2 par RT-qPCR réalisées par le CNRVIR-LA-IPG au cours des saisons 2021-2022 et 2022-2023 avec % de positivité

En parallèle de l'activité de détection, le CNRVIR-LA-IPG a assuré le suivi de la variabilité génétique des souches de SARS-CoV-2 circulant en Guyane, à travers le séquençage des prélèvements positifs adressés dans le cadre des enquêtes Flash (cf. bilan dans le chapitre 2.6).

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Tableaux du nombre d'échantillons traités pour la grippe, le VRS, le rhinovirus et le SARS(CoV-2) :

Grippe	Origine	Nombre total de prélèvements	Grippe A positifs	Grippe B positifs	Nombre totale de positifs	Taux de positivité globale
2022/2023	Hospitaliers	8134	594	302	896	11%
	Sentinelles	361	111	70	181	50%

Tableau 8 : Positivité du virus de la grippe saison S18-2022 à S37-2023

VRS	Origine	Nombre total de prélèvements	VRS positifs	VRS-A positifs	VRS-B positifs	Total du nombre de positifs	Taux de positivité globale
2022/2023	Hospitaliers	8134	70	118	241	429	5%
	Sentinelles	361	0	3	3	6	2%

Tableau 9 : Positivité du VRS saison S18-2022 à S37-2023

Rhinovirus	Origine	Nombre total de prélèvements	Rhinovirus positifs	Taux de posiivité
2022/2023	Hospitaliers	8134	1234	15%
	Sentinelles	361	78	22%

Tableau 10 : Positivité du rhinovirus saison S18-2022 à S37-2023

Sars-cov-2	Origine	Nombre total de prélèvements	Sars-cov-2 positifs	Taux de posiivité
2022/2023	Hospitaliers	30594	3241	11%
	Sentinelles	0	0	

Tableau 11 : Positivité du SARS-CoV-2 saison S18-2022 à S37-2023

2.6 Activités de séquençage

CNR HCL

	☒ Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?
☐ **OUI**	**Accès interne HCL : plateforme GENEPII**
	Illumina et ONT

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
☒ **NON**	**Si NON ou accès limité, précisez les raisons**
× **OUI**	**Accès interne : plateforme GENEPII**
	Outils opensource avec pipelines maisons

Les analyses bioinformatiques conduites sont la définition des clades/lignages, la recherche de résistance, et des analyses phylogénétiques. Les pipelines utilisés sont en partie disponible sur github/genepii.

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?	
☐ **NON**	
× **OUI**	**Voir description ci-dessous**

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

Année	SARS-CoV-2	Influenza	VRS
2021 (depuis S39)	46	5	0
2022	344	15	0
2023 (jusqu'à S32)	151	7	0

Tableau 12 : Nb de prélèvements séquencés pour investigations de clusters

Année	SARS-CoV-2	Influenza	VRS
2021 (depuis S39)	26148	240	287
2022	56499	2114	195
2023 (jusqu'à S32)	10773	1215	12

Tableau 13 : Nombre de séquences réalisées (hors investigation de cluster)

Modalités de sélection des souches:

1. Séquençage représentatif
    1. FLASH pour le SARS-CoV-2
    2. Réseaux pour les autres virus : Sentinelles et RENAL
        1. Séquençage exhaustif début et fin de saison
        2. Séquençage aléatoire en milieu de vague
2. Séquençage ciblé : séquençage systématique des cas signalés
    1. Cas sévères (i.e., en réanimation)
    2. Immunodéprimés
    3. Suspicion de résistance aux traitements, d'échappement vaccinal
3. Séquençage interventionnel
    1. Clusters
    2. Retours de voyage
    3. Situation épidémiologique particulière

Les génomes assemblés (.fasta) sont déposés dans GISAID pour les 3 virus, en plus d'EMERGEN-DB pour le SARS-CoV-2.

Nombre de séquences génomes complets par virus :

- Tableau 14 : Séquençage grippe

Année	Séquences génomes complets	Séquences partielles	Nombre de séquences totales
2021 (depuis S39)	194	46	240
2022	1917	197	2114
2023 (jusqu'à S32)	1080	135	1215
TOTAL	3191	378	**3569**

- Tableau 15 : Séquençage SARS-CoV-2

Année	Séquences génomes complets	Séquences partielles	Nombre de séquences totales
2021 (depuis S39)	25874	320	26194
2022	55935	908	56843
2023 (jusqu'à S32)	10584	340	10924
TOTAL	1568	92393	**93961**

- Tableau 16 : Séquençage VRS

Année	Séquences génomes complets	Séquences partielles	Nombre de séquences totales
2021 (depuis S39)	230	57	287
2022	159	36	195
2023 (jusqu'à S32)	9	3	12
TOTAL	398	96	**494**

IPP (Institut Pasteur Paris)

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

× **OUI**	Plateforme P2M (interne Pasteur) / technologie Illumina

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

× OUI	Personnel du CNR / si besoin appui du HUB Bio-informatique de l'IPP
	Outils open-source avec pipelines maisons

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

× **OUI**	Surveillance épidémiologique / seq NGS technique de référence

× **OUI**	Surveillance épidémiologique assurée dans l'espace et le temps par des analyses phylogénétiques et phylodynamiques via une version interne de l'outil nextstrain (PMID : 29790939). Ces analyses sont appuyées par l'utilisation des outils nextclade, pangolin et UShER (PMID : 29790939, 34527285, 33972780) pour détermination des profils mutationnels, des lignages et de leur dynamique de propagation. Vérification des mutations d'intérêt (résistance, adaptation à l'hôte) pour les virus Influenza et SARS-CoV-2 à l'aide d'un outil interne et des outils FluSurver pour influenza (https://flusurver.bii.a-star.edu.sg/) et Sierra pour SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2, 35263335).

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

☒ OUI	**Investigation de cluster nosocomiaux**

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

Modalités de sélection des souches pour séquençage : aucune sélection (séquençage de toutes les souches reçues),
Un séquençage est effectué sur l'ensemble des échantillons positifs pour le SARS-CoV-2, le VRS ou un virus influenza A ou B si le CT est inférieur à 28 – 30 selon le virus.
Nombre de séquences réalisées : cf tableau page 21 page 47

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

GISAID consensus, données brutes en cours (après élimination des reads d'origine humaine)
NCBI dépôts occasionnels pour Adénovirus, en cours pour Rhino/Entero hMPV etc
Nombre de dépots de séquences réalisés : cf tableau 22 page 48

☒ OUI	**Investigation de cluster nosocomiaux**

GISAID consensus, données brutes en cours (après élimination des reads d'origine humaine)

NCBI dépôts occasionnels pour Adénovirus, en cours pour Rhino/Entero hMPV etc

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Les activités de séquençage du CNRVIR-LA-IPG pour la période couverte par ce rapport ont porté sur le séquençage du virus SARS-CoV-2 dans le cadre du suivi de l'évolution des variants circulant en Guyane.

Au total des semaines 40-2021 à 34-2023, 2202 prélèvements SARS-CoV-2 positifs ont été reçus au CNRVIR-LA IPG pour séquençage. La répartition par année et provenance est présentée dans le tableau 17 ci-dessous.

	2021 (S40-S52)	2022 (S01-S52)	2023 (S01-S34)	TOTAL
Labos Ile de Cayenne	135	976	271	***1382***
Labos Kourou	81	116	19	***216***
CH Saint laurent du Maroni	35	151	45	***231***
CH Cayenne	66	258	49	***373***
TOTAL	***317***	***1501***	***384***	**2202**

Tableau 17 : répartition des détections positive de SARS-CoV-2 par origine géographique (CNR-IPG)

Les modalités de sélection des échantillons réalisées par les laboratoires préleveurs étaient définies de façon hebdomadaire par Santé publique France (enquêtes flash réalisées sur le territoire guyanais). La répartition hebdomadaire des prélèvements avec leur origine est présentée dans la figure ci-dessous.

Une interruption de la transmission des prélèvements provenant de Kourou est intervenue de mi 2022 à avril 2023 du fait de remaniements associés à la vente du laboratoire privé (ville + CH Kourou) qui participait à la surveillance.

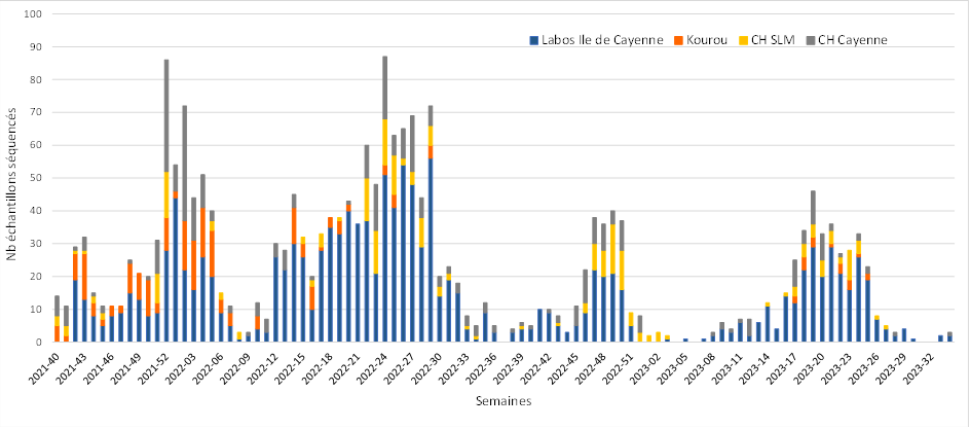


Figure 1 : Nombre et origine des prélèvements SARS-CoV-2 analysés par séquençage au CNRVIR-LA IPG de la semaine 40-2021 à la semaine 34-2023.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

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

☐ ~~NON~~	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
☐ OUI	**Type d'accès : Accès interne au CNRVIR LA IPG**
	Plateforme interne : séquenceur Minion, technologie Oxford Nanopore

☐ ~~NON~~	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
☐ OUI	**Le CNRVIR-LA IPG a accès en interne à une expertise bioinformatique**
	Outils utilisés pour l'analyse des séquences : **- outil commercial : CLC Workbench 22.0.2** **- outil open source : ARTIC, nanopolish, Guppyplex, minimap2, BLAST, SPADES, VELVET,etc..** **- et outils maison pour analyse des données de métagénomique**

☒ ~~NON~~	Si NON, est-ce prévu ? A quelle échéance ?
☐ OUI	**Investigations dans le cadre de la surveillance : suivi des variants SARS-CoV-2 circulants en Guyane (enquetes flash)**

Enquêtes flash Guyane (cf ci-dessus)
Modalités de sélection des souches pour séquençage : aucune sélection (séquençage de toutes les souches reçues), échantillonnage (préciser son type), études répétées, …

Dans les bases de données fermées : **Nrécisez NA**
Dans des bases de données publiques (European Nucleotide Archive (ENA) par exemple) avec ou sans métadata associées : Précisez **Séquences SARS-CoV2 génomes assemblées et séquences brutes déposées dans GISAID via emergen DB avec métadata associées.**

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Dans le cadre de la surveillance épidémiologiques du virus du SARS-CoV-2, 8401 séquençages ont été réalisés durant la période allant de la semaine 18-2022 à la semaine 37-2023. Parmi ces séquences, 7 899 ont été déposées sur GISAID.

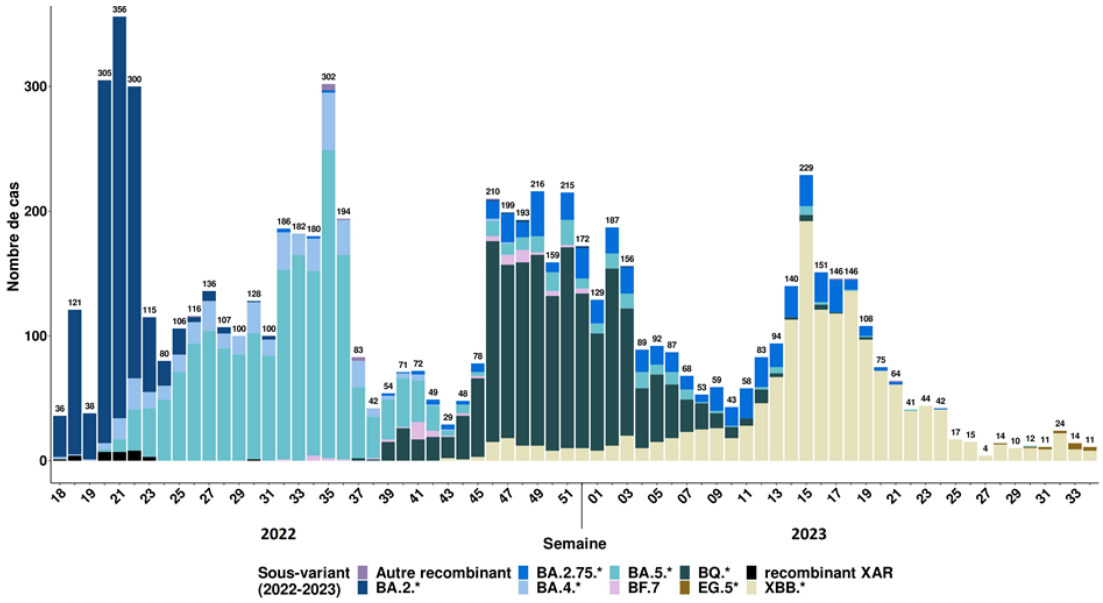


Figure 2 : Evolution des variants du SARS-CoV-2 à La Réunion, semaine 18-2022 à la semaine 34-2023.

Parmi les 8401 échantillons séquencés, 7595 séquences avaient une qualité suffisante pour être caractérisées afin d'identifier leur clade et linéage.

Au cours de la même période, soit 24 échantillons de grippe B et 18 échantillons de grippe A ont été séquencés.

Date de séquençage	Date de prélèvement	Clade
17/11/2022	07/09/2022	6B.1A.5a.1
17/11/2022	19/09/2022	6B.1A.5a.1
17/11/2022	29/09/2022	6B.1A.5a.1
19/06/2023	02/03/2023	6B.1A.5a.2a
19/06/2023	24/03/2023	6B.1A.5a.2a
19/06/2023	27/03/2023	6B.1A.5a.2a
19/06/2023	27/03/2023	6B.1A.5a.2a
19/06/2023	29/03/2023	6B.1A.5a.2a
19/06/2023	07/05/2023	6B.1A.5a.2a

Tableau 18 : Données de séquençage du virus Influenza A H1N1 à La Réunion durant la saison S18-2022 à S37-2023

Date de séquençage	Date de prélèvement	Clade
17/11/2022	15/07/2022	3C.2a1b.2a.2a.3b
17/11/2022	18/07/2022	3C.2a1b.2a.2a.3b
17/11/2022	18/08/2022	3C.2a1b.2a.2a.3a.1
11/08/2023	25/07/2023	3C.2a1b.2a.2a.3a.1
11/08/2023	27/07/2023	3C.2a1b.2a.2a.3a.1
11/08/2023	30/07/2023	3C.2a1b.2a.2a.3a.1
11/08/2023	02/08/2023	3C.2a1b.2a.2a.3a.1
11/08/2023	03/08/2023	3C.2a1b.2a.2a.3a.1
11/08/2023	06/08/2023	3C.2a1b.2a.2a.3a.1

Tableau 19 : Données de séquençage du virus Influenza A H3N2 à La Réunion durant la saison S18-2022 à S37-2023

Date de séquençage	Date de prélèvement	Clade
13/03/2023	08/12/2022	V1A.3a.2
05/07/2023	02/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	03/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	10/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	11/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	11/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	12/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	12/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	13/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	13/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	13/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	14/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	19/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	19/06/2023	V1A.3a.2
05/07/2023	20/06/2023	V1A.3a.2
11/08/2023	17/07/2023	V1A.3a.2
11/08/2023	22/07/2023	V1A.3a.2
11/08/2023	26/07/2023	V1A.3a.2
11/08/2023	27/07/2023	V1A.3a.2
11/08/2023	27/07/2023	V1A.3a.2
11/08/2023	28/07/2023	V1A.3a.2
11/08/2023	30/07/2023	V1A.3a.2
11/08/2023	05/08/2023	V1A.3a.2
11/08/2023	06/08/2023	V1A.3a.2

Tableau 20 : Données de séquençage du virus Influenza B à La Réunion durant la saison S18-2022 à S37-2023

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
☐ NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
× OUI	**Plateforme de séquençage mutualisée du CHU**
	Technologie Oxford Nanopore

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
☐ NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
× OUI	**Le CNR FGR a recuté un bioinformaticien 0.8 ETP**
	Outils utilisés pour l'analyse des séquences : commercial (BioNumerics par exemple), outil open source, outil maison …

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Le traitement des données de séquençage (Fast5 et Fastq) est réalisé en utilisant les outils bio-informatiques d'Oxford Nanopore (Guppy, Epi2me Labs, Epi2me) et workflow « wf-artic » d'epi2melabs (https://github.com/epi2me-labs/wf-artic) s'appuyant sur le pipeline open source field bioinformatics du consortium Artic (https://github.com/artic-network/fieldbioinformatics).

Les séquences (.fasta) sont ensuite analysées par Nextclade (Nextstrain) et Pangolin pour identifier les clades et linéage associées.

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	**Si OUI, précisez pour quelles activités. Indiquez s'il s'agit d'investigations d'épidémies ou d'investigations intervenues dans le cadre de la surveillance.**

Dans le cadre de la collaboration avec SpF Réunion

Les séquences fasta sont analysés par l'outil Nextclade (Nextstrain) permettant l'identification des mutations nucléotidiques et protéiques des gènes du virus, ainsi qu'une analyse phylogénétique. Des analyses phylogénétiques complémentaires peuvent aussi être réalisées si besoin.

Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :
Précisez ici le nombre de souches séquencées dans l'année

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :
8 401 échantillons séquencées sur la période

Sélection des échantillons SARS-CoV-2 par SPF transmis aux labo…..Enquêtes Flash complétées par les enquêtes locales, fonction du taux d'incidence différente de celle de la métropole.

Pour la grippe, sélection aléatoire et en fonction des Ct au moment des épidémies.

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

Toutes nos séquences brutes (fastq) ou assemblées sont stockées en interne sur un NAS sécurisé au CHU de la Réunion.

Les séquences fasta de SARS-COV-2 et les métadonnées (non nominatives) associées sont envoyées sur la base de données nationale Emergen-DB de l'institut français de bioinformatique (IFB). Ces données sont également

transmises à une base de données internationale : GISAID. Cette transmission est réalisée automatiquement par l'IFB depuis la base de données Emergen-DB.

2.7 Partage de séquences produites par les CNR

CNR HCL

- Séquences de Grippe

Au total sur les 2 saisons 2021-2022 et 2022-2023, **3569 séquences** de virus influenza ont été produites par NGS par le CNR-HCL, dont 3191 (89,4%) séquences génomes complets interprétables (définies sur la couverture de HA et NA > 95%). Les séquences génomes complets ont été partagées sur GISAID régulièrement.

Les prélèvements séquencés provenaient des patients hospitalisés aux HCL (séquençage systématique des patients de réanimation et séquençage aléatoire des prélèvements provenant d'autres unités), du réseau Sentinelles, du réseau RENAL, et d'autres indications (investigation de cluster à la demande de l'ARS par exemple). La majorité des prélèvements provenant des HCL (Fig ci-dessous), nous avons une surreprésentation des prélèvements d'ARA. Une meilleure répartition géographique des séquences est attendue à partir de 2023-2024 avec le démarrage du réseau RELAB.

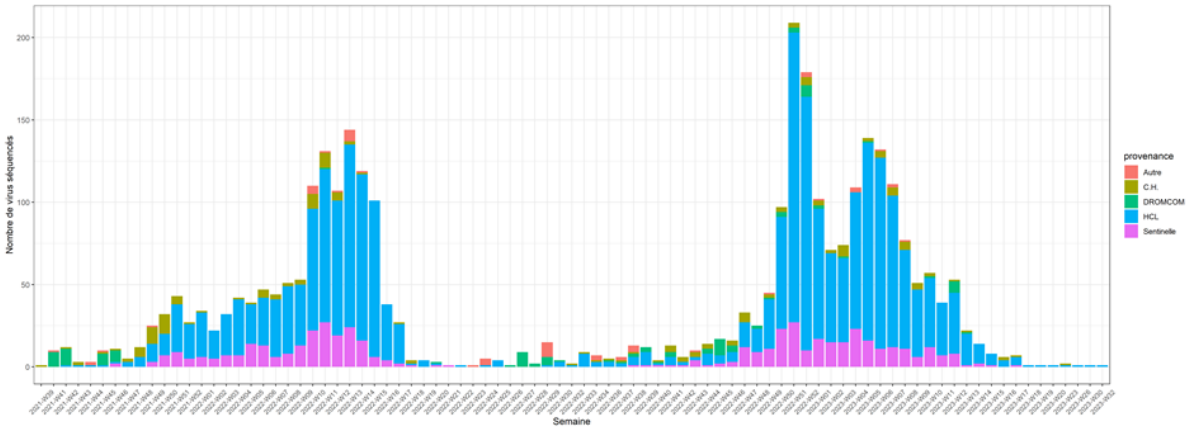


Figure 3 : Provenance des prélèvements de grippe séquencés par semaine. C.H. = Centre hospitalier (réseau RENAL), HCL

Séquences SARS-CoV-2

Au total 93961 séquençages SARS-CoV-2 ont été réalisées entre la S39 2021 et la S32 2023, avec une provenance selon les régions variable au cours du temps et qui reflête en partie les réorganisations successives des cartographies FLASH, et la part des cas hospitalisés dans l'épidémie (Fig ci-dessous).

Ces séquences ont été soumises à EMERGEN et GISAID de manière bi-hebdomadaire.

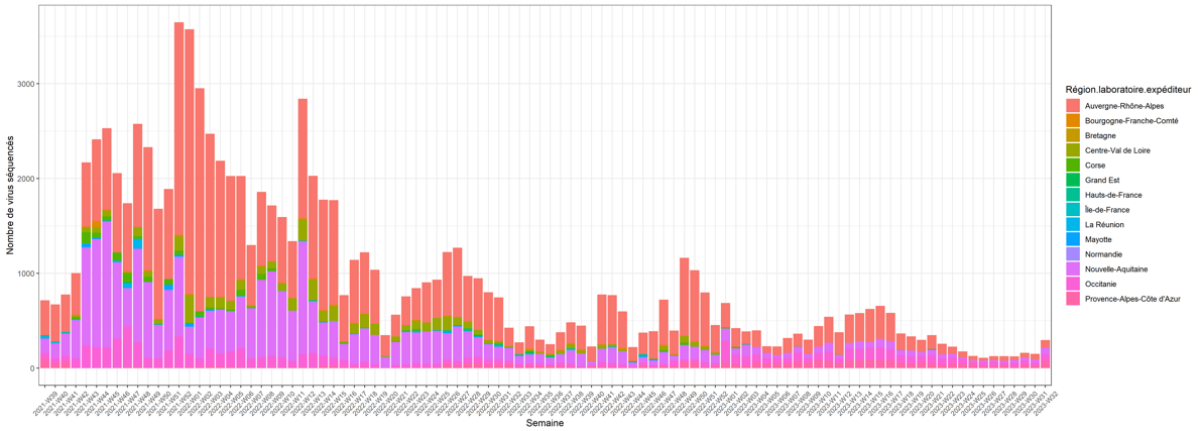


Figure 4 : Provenance par région des prélèvements de SARS-CoV-2 séquencés par semaine.

- Séquences VRS

Au total, 494 séquences de VRS ont été produites au cours des saisons 2021-22 et 2022-23, avec >90% des prélèvements provenant des HCL. Une surveillance active des cas communautaires couvrant toutes les régions françaises commence cette année avec RELAB.

IPP (Institut Pasteur Paris)

Les informations relatives aux activités de séquençage au CNR-IPP sont résumées dans les Tableaux 21 et 22 pour chacun des virus (provenance des échantillons séquencçés, nombre de séquences réalisées, nombre de séquences déposées dans les bases de données).

Saison	Provenance	Virus influenza				VRS	SARS-CoV-2			
		A	H1p	H3	B-Vic		variant	VAR_IND	PREL_NC	Total
2021-22	Hopital	0	29	27	1		10044	1913	889	12846
	Sentinelles	0	30	58	0		32	4	8	44
	Labo Analyse Med	0	0	4			51069	7378	3580	62027
	Armee	0		1	0		140	22	3	165
	DROM	0	0	0	0		1516	260	157	1933
	Total	0	59	90	1	25	62801	9577	4637	77015
2022-23	Hopital	0	27	100	23		6078	421	854	7353
	Sentinelles	1	53	208	134		157	12	28	197
	Labo Analyse Med	0	0	3	0		15489	934	1748	18171
	Armee	0	1	3	0			1		1
	DROM	0	0	10	0		331	13	28	372
	Total	1	81	324	157	107	22055	1381	2658	26094

Tableau 21 : Nombre déchantillons séquencés au CNR-IPP au cours des saisons 2021-22 et 2022-23 par virus et selon leur provenance

Toutes les séquences dont la qualité est satisfaisante sont déposées sur GISAID. Pour les virus Influenza le principal critère de qualité est une couverture supérieure à 10x sur au minimum 97% du consensus pour les segments HA et NA. Pour les SARS-CoV-2, le critère de qualité est une couverture supérieure à 10x sur au minimum 97% du consensus et/ou de la spike. Pour les virus VRS, le critère de qualité est une couverture supérieure à 10x sur au minimum 97% du consensus et/ou au minimum 99% des gènes G et F.

Le dépôt sur GISAID est réalisé à chaque nouvelle validation de séquences. Ces validations peuvent avoir lieu tous les jours ou toutes les semaines suivant la quantité d'échantillons à analyser. De manière similaire, et seulement pour les séquences SARS-CoV-2, le même principe est appliqué pour le dépôt sur EMERGEN DB.

Saison		A (H1N1)p	A (H3N2)	B-Vic	VRS	SARS-CoV-2
2021-22	Nb d'échantillons séquencés	59	90	1	25	77015
	Nb de séquences soumises dans GISAID	59	90	0	en cours	43731
2022-23	Nb d'échantillons séquencés	81	324	157	107	26094
	Nb de séquences soumises dans GISAID	81	323	155	en cours	23349

Tableau 22 : Nombre d'échantillons séquençés au CNR-IPP et nombre de dépots dans la base de données GISAID et la base de données EMERGEN-DB au cours des saisons 2021-22 et 2022-23

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Les résultats de séquençage ont été rendus individuellement aux laboratoires préleveurs tandis que les séquences (génomes assemblés et séquences brutes) étaient déposées dans GISAID via EMERGEN-DB assurant ainsi leur accessibilité au niveau national comme international.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Nos séquences de SARS-CoV-2, provenant d'échantillons issus des laboratoires privés et publics de l'île de La Réunion, sont partagées sur les bases de données nationales EMERGEN-DB et internationale GISAID.

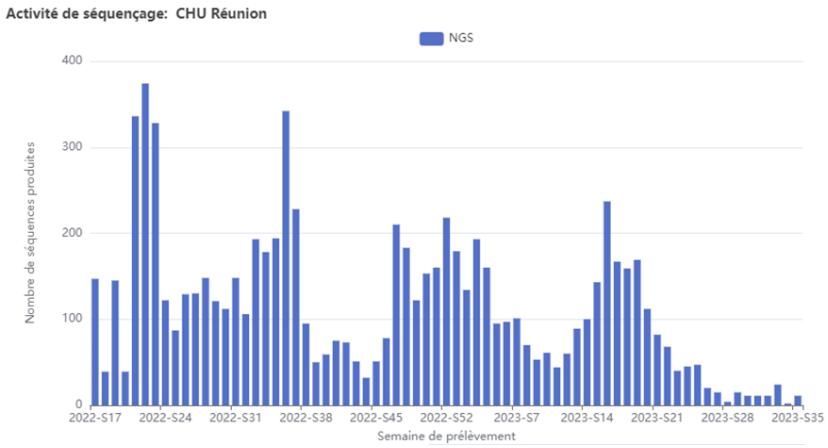


Figure 5: Nombre de séquences produites et partagées dans la base de données Emergen-DB allant de la semaine 18-2022 à la semaine 37-2023.

3. Activités de surveillance

Description résumée de la circulation des virus respiratoires (saisons 2021-22 et 2022-23)

Au début de la saison 2021-22, les **hRV/EV (**Rhinovirus et Entérovirus) étaient détectés de façon majoritaire (environ 31% en S42-2021, données RENAL) dans les échantillons respiratoires. La circulation de ces virus s'est poursuivie tout au long de la saison. En 2022-23, le nombre d'échantillons testés a été plus important que la saison précédente surtout au cours de la période hivernale mais le taux de positivité était comparable et oscillait entre 10 et 30% des échantillons testés (données RENAL).

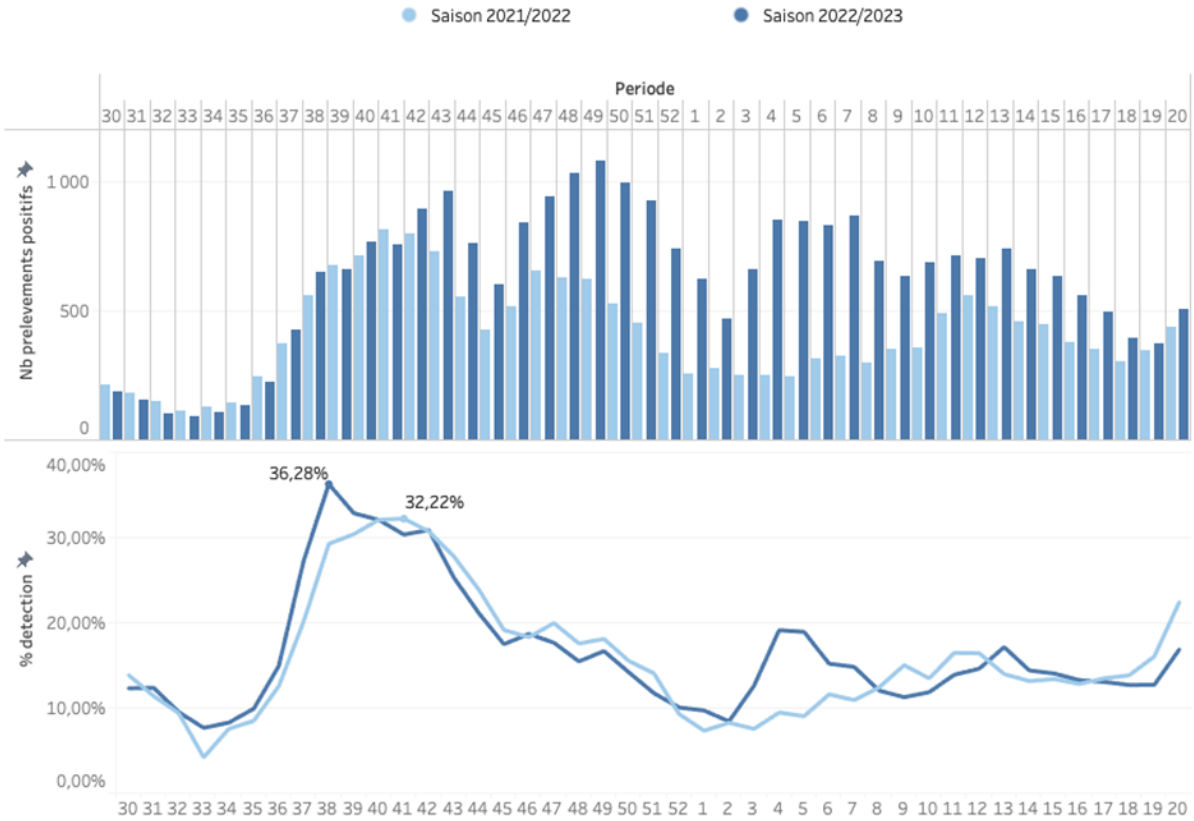


Figure 6 : circulation des hRV /EV en 2021-22 et 2022-23

Le début de chaque saison a été caractérisé par la circulation du **VRS** avec une circulation plus précoce en 2021-22 (pic de circulation en S43-2021) mais moins intense qu'en 2022-2023 (pic de circulation en S47-2022). Au pic de détection, 15% (S44-2021) et 17,8% (S47-2022) des échantillons testés étaient positifs pour le VRS.

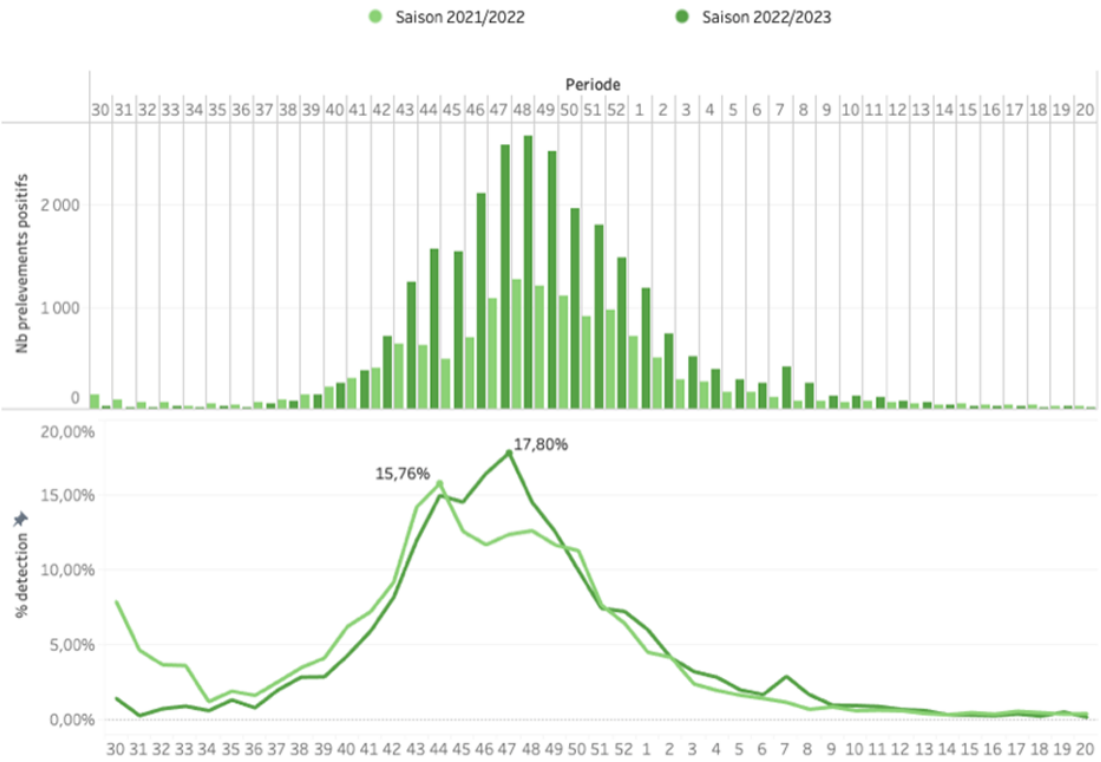


Figure 7 : circulation du VRS en 2021-22 et 2022-23

Le **hMPV** (métapneumovirus humain) a circulé de façon notable au cours des deux saisons. En 2021-22, l'épidémie a atteint un pic en S50-2021 avec un taux de positivité au pic de 6,64% mais la circulation des hMPV a été retrouvée tout au long de l'année y compris durant l'été 2022. En 2022-23, l'épidémie d'hMPV a également culminé en S50-2022 avec un taux de positivité au pic de 5,42% et s'est poursuivie au printemps 2023.

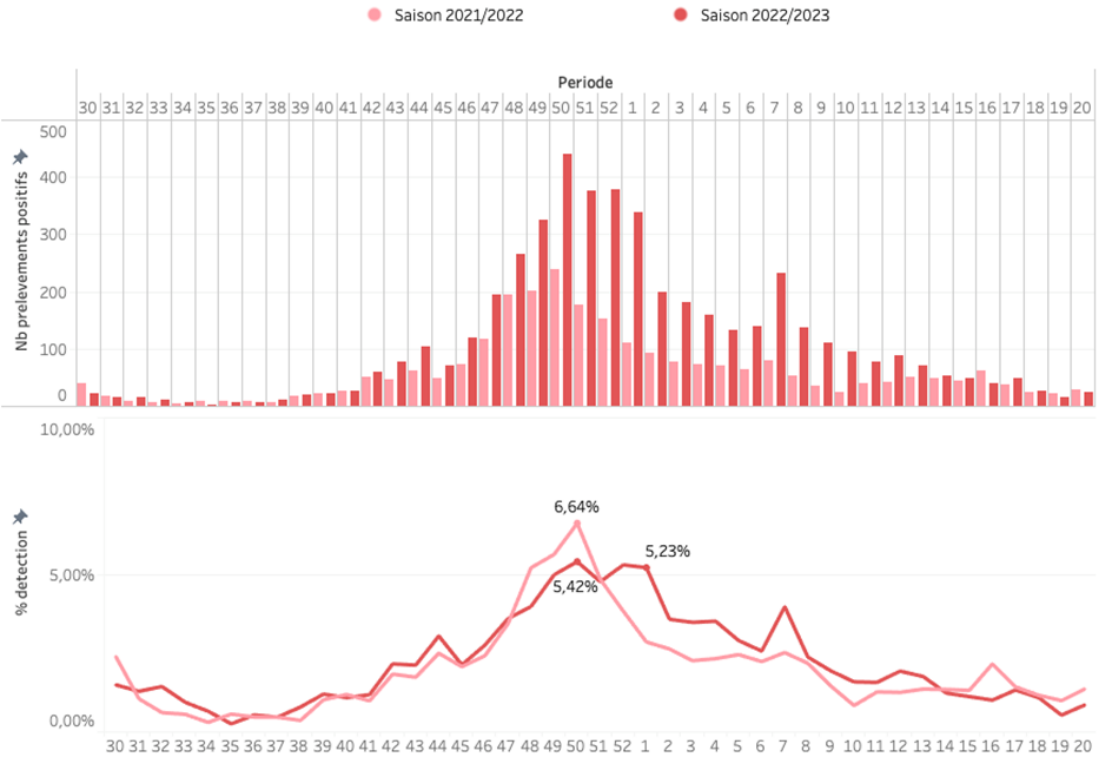


Figure 8 : circulation du hMPV en 2021-22 et 2022-23

Pendant la période 2021-22, la circulation du **SARS-CoV-2** s'est traduite par l'émergence du variant Omicron qui s'est déployé en trois vagues successives d'intensité décroissante. Après la vague du variant Delta (qui a débuté S43 en 2021), la prémière vague Omicron a démarrré début janvier 2022 (S01) pour atteindre un pic mi-janvier 2022 (variant BA.1), la deuxième vague a culminé en mars 2022 (S12) (variant BA.2) puis une troisième vague a atteint un pic en juillet 2022 (S27) (variant BA.5). En 2022-23, le SARS-CoV-2 a continué à circuler avec une vague de S40- à S45-2022 liée au variant BQ.1* puis, une nouvelle vague est observées de S46-2022 à S03-2023 au cours de laquelle se fait la transition de BQ.1 vers les variants recombiants XBB*, dontnotamment le variant XBB.1.5 (à partir de S03) et XBB.1.9 (à partir de S08). Ces varaints XBB* ont circulé de façon significative à partir de début janvier 2023, et ont été suivis par les varaints XBB.1.16 apparu en S19 et EG.5 à partir de S28.

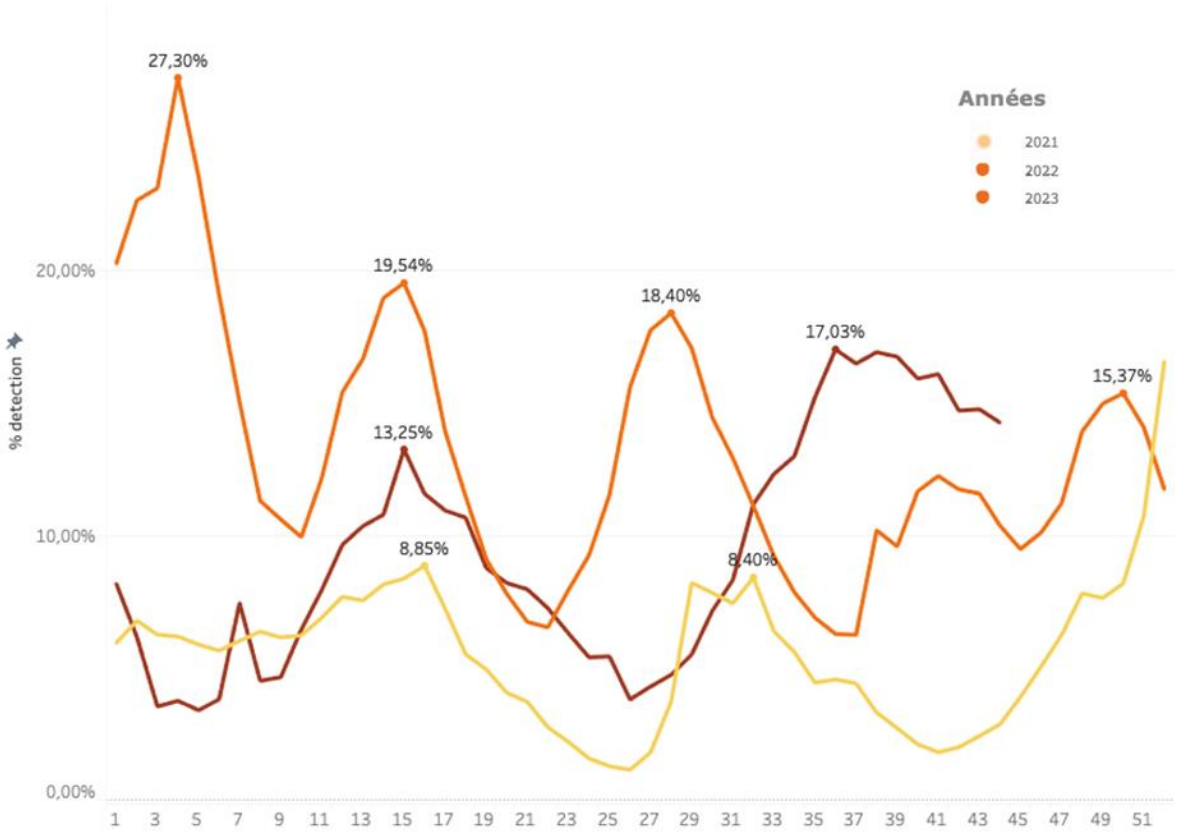


Figure 9 : circulation du SARS-CoV-2 en 2021-22 et 2022-23

Avec la pandémie de Covid-19, les mesures de confinement et d'hygiène mises en place ont conduit à un arrêt complet de la circulation des **virus influenza en France** de mars 2020 (S14-2020) à novembre 2021 (S46-2021). Des virus ont de nouveau té détectés sporadiquelent fin 2021, la circulation des virus ayant aussi repris au niveau international.

En **2021-22**, la période épidémique de circulation des virus influenza a débutée assez tardivement, début mars, et a duré 9 semaines jusqu'à début mai (S09- à S17-2022) avec un pic début avril. Les virus A(H3N2) et A(H1N1)pdm09 ont co-circulé avec 68% de A(H3N2) et 32% de A(H1N1)pdm09 au niveau communautaire (données Sentinelles). Les virus A(H1N1)pdm09 étaient apparentés à la souche vaccinale A/Guangdong/Maonan/SWL1536/2019 (clade 6B.1A.5a.1). La majorité des virus A(H3N2) étaient apparentés à la souche vaccinale A/Darwin/9/2021 (clade 3C.2a1b.2a2). Des virus de type B du lignage Victoria antigéniquement apparentés à la souche vaccinale B/Austria/1359417/2021 (clade V1A.3a.2) ont été détectés de façon très sporadique tout au long de la saison.

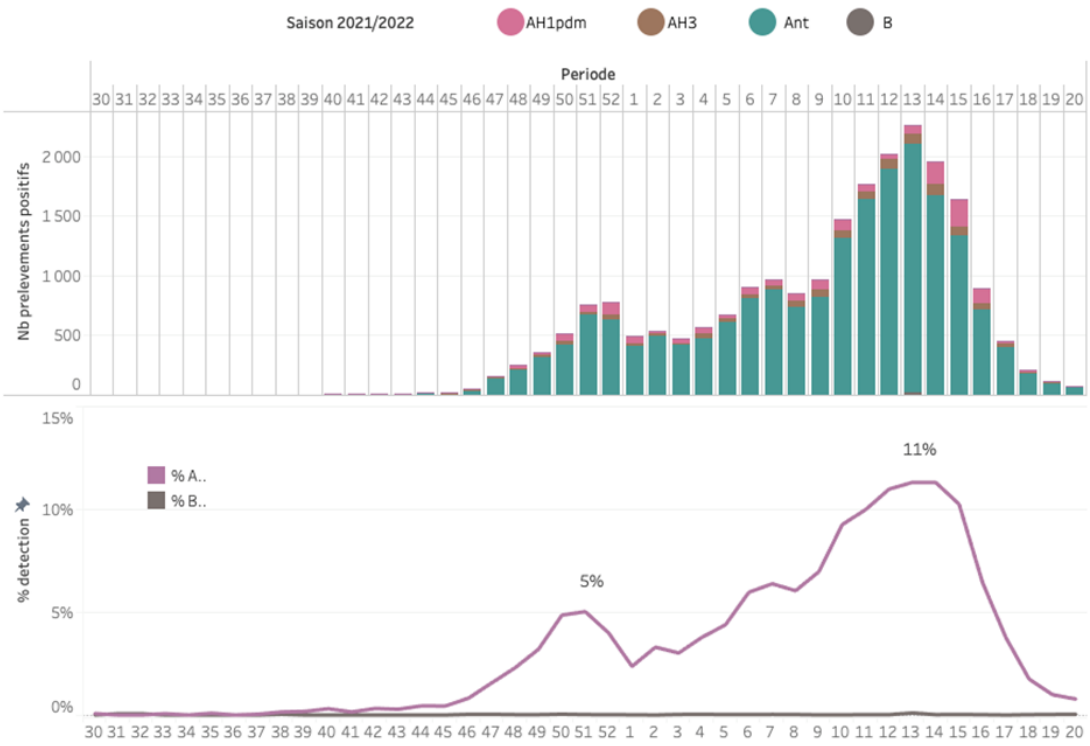


Figure 10 : circulation des virus influenza en 2021-22

En **2022-23**, l'épidémie de grippe a débuté de façon précoce fin novembre 2022 (S47-2022) avec un premier pic en semaine S51-2022 marqué par la circulation majoritaire (80%) de virus A(H3N2) (89% antigéniquement apparentés à la souche vaccinale A/Darwin/9/2021 (clade 3C.2a1b.2a2)) et une circulation minoritaire (20%) de virus A(H1N1)pdm09 antigéniquement apparentés à la souche à la souche vaccinale A/Victoria/2570/2019 (clade 6B.1A.5a1.2). La circulation des virus grippaux s'est poursuivie jusqu'à fin mars 2023 (S13-2023) avec un second pic (S06/07-2023) marqué par la circulation majoritaire de virus influenza B du lignage Victoria tous antigéniquement apparentés à la souche vaccinale B/Austria/1359417/2021 (clade V1A.3a.2).

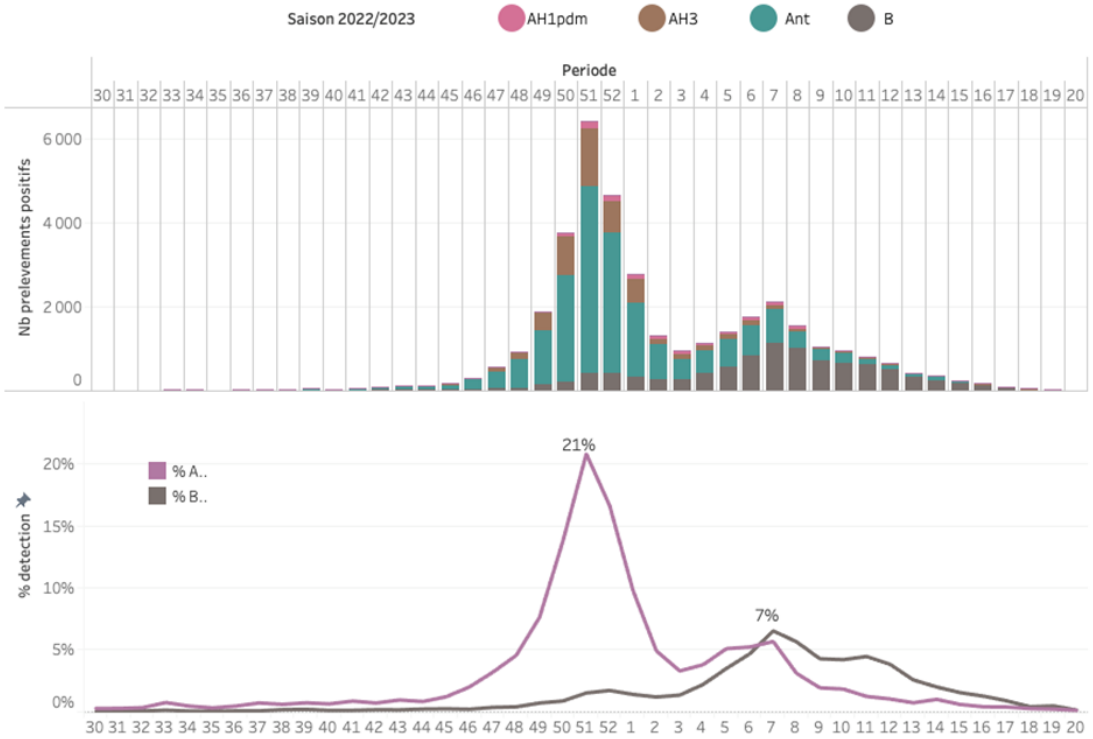


Figure 11 : circulation des virus influenza en 2022-23

Fait marquant : Il convient de noter que depuis avril 2020, et durant les surveillances de 2021-2022 et de 2022-2023, aucun virus du lignage B Yamagata n'a été détecté dans le cadre de la surveillance conduite par le CNR. Ce constat de disparition complete de toute circulation du virus B Yamagata est aussi rapporté par l'OMS au niveau mondial.

3.1 Description du réseau de partenaires

En métropole, les réseaux sur lesquels s'appuie le CNR pour la surveillance de la circulation du virus influenza sont :

- **le réseau Sentinelles,** réseau de médecins généralistes soit 2,2 % des MGL français métropolitains et pédiatres soit 4,8 % des PL français métropolitains

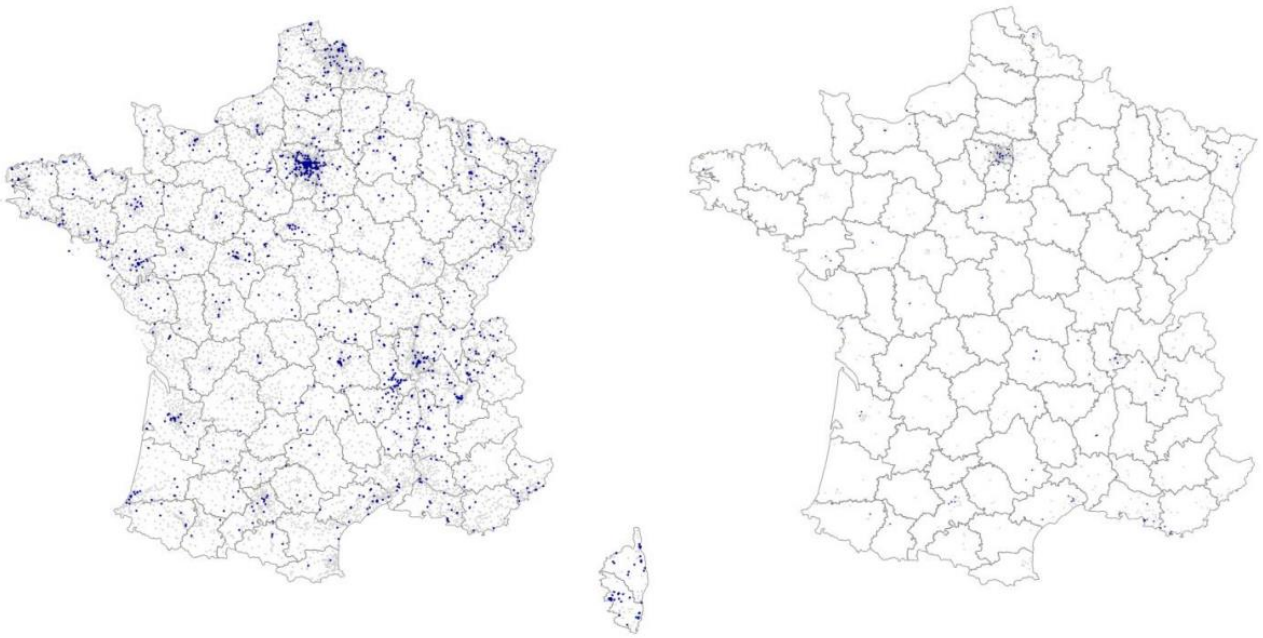


Figure 12 : Localisation des médecins Sentinelles (points bleus), MG à gauche et pédiatres à droite, en regard de l'ensemble des médecins généralistes libéraux et des pédiatres libéraux (points gris) en France métropolitaine au 1er janvier 2023 (d'après www.sentiweb.fr)

le réseau REseau NAtional des Laboratoires (RENAL) des Centres Hospitaliers pour la surveillance à l'hôpital. Les centres hospitaliers qui communiquent leurs données de surveillance hebdomadaire sont listés ci-dessous

(APHP Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt;Hôpital Foch, Suresnes;APHP Necker,Paris; APHP Paul Brousse, Villejuif; APHP Trousseau, Paris; APHP Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre; APHP Saint Louis, Paris;APHP Robert Debré, Paris; APHP Cochin, Paris; CHU La Pitié Salpêtrière, Paris; HIA Begin, Paris ; Höpital Bichat, Paris ; CH Avicenne, Bobigny : CH Argenteuil ; CH St Denis ; CH François Quesnay, Mantes ; Hôpital André Mignot, Le Chesnay-Rocquencourt;CHU Rennes; CHU Nantes;CHRU Strasbourg; CHRU Lille; CHU Amiens;CHU Dijon; CHRU Brest;CHU Rouen;CHRU Tours;CHRU Nancy;CHI Elbeuf, Saint Aubin;CHU Caen; CHU Angers ; CHU Orléans ; CHU Montpellier; CH Annecy Epagny Metz Tessy; CHU Dupuytren, Limoges; CH Métropole Savoie, Chambéry; CH Aix-en-Provence; CHU Clermont-Ferrand; CHU Grenoble Alpes Hôpital Sud, Echirolles; CHU Nîmes, CHU Lyon; APHM Marseille;CHU Nice;CHU Poitiers, CHU Saint Etienne; CHU Toulouse)

Figure 12 : localisation des laboratoires du réseau RENAL

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Surveillance aux Antilles et en Guyane

Les partenaires

La surveillance de la grippe et des infections respiratoires aiguës repose en grande partie sur une surveillance en population générale menée en partenariat avec SpF Antilles, SpF Guyane et les réseaux de médecins sentinelles grippe de Guyane, Martinique et Guadeloupe. En Guyane, le réseau sentinelle grippe est constitué de 18 médecins généralistes choisis dans les communes du littoral (seules accessibles par la route et où réside environ 80% de la population) : Cayenne, Rémire-Montjoly, Matoury, Roura, Macouria, Tonate, Kourou, Sinnamary et St Laurent du Maroni. En Guadeloupe et en Martinique, les réseaux de médecins sentinelles se composent chacun de 12 médecins généralistes. Si en Guyane, la surveillance des virus grippaux est annuelle, aux Antilles cette dernière n'est activée que d'octobre à avril de l'année suivante.

Depuis l'émergence du SARS-CoV-2, le fonctionnement du réseau sentinelle reste perturbé, à l'origine d'une chute du nombre de prélèvements réalisés. La surveillance communautaire est complétée avec la participation de laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) privés.

La surveillance de la grippe repose également sur une surveillance hospitalière en collaboration avec les laboratoires des CHU des Antilles et des trois hôpitaux de Guyane et des Centres Délocalisés de Prévention et de Soin (CDPS).

Figure 13. Répartition géographique des structures de santé partenaires de la surveillance des virus respiratoires en Guyane : Centres Hospitaliers (Cayenne (CHC), Kourou (CHK) et Saint Laurent du Maroni (CHOG) et CDPS.

Les prélèvements

Le protocole prévoit, pour chaque médecin, le prélèvement des deux premiers patients de la semaine, présentant un syndrome grippal défini par « une fièvre >39°C d'apparition brutale accompagnée de myalgies et d'au moins un signe respiratoire » et évoluant depuis moins de 4 jours. Dans le cadre de la surveillance hospitalière, différents types de prélèvements respiratoires sont réalisés : naso-pharyngés, expectorations, aspirations, très rarement liquides broncho-alvéolaires.

En Guyane, l'hétérogénéité du territoire notamment en matière de type et de densité de populations ainsi que de structures de santé rend complexe la mise en place d'un réseau de surveillance présentant une bonne couverture et une bonne représentativité. Cette complexité est encore aggravée par la faiblesse de la démographie médicale et un fort taux de renouvellement des personnels, à l'origine de fluctuations dans la participation aux activités de surveillance. Des efforts devront encore être fait pour renforcer et améliorer la représentativité des réseaux avec notamment l'amélioration de la régularité de la participation des différents acteurs.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Sur la Réunion, les partenaires sont :

- laboratoire public du CHOR (hôpital appartenant au GHT)

- les laboratoires privés de l'île : Bioaustral, Cerballiance, LABM St-Benoit, Reunilab/Inovie,

- Le réseau des médecins sentinelles qui comprenait environ 33 médecins généralistes et 2 pédiatres. Malheureusement, depuis l'épidémie de covid, il y a eu des défections, ils ne sont plus que 28 médecins généralistes, et il n'y a plus de pédiatres. Leur distribution correspond bien à la ceinture littorale la plus habitée à l'exception de la région sud-est la moins peuplée et des 3 cirques Salazie, Cilaos ET Mafate.

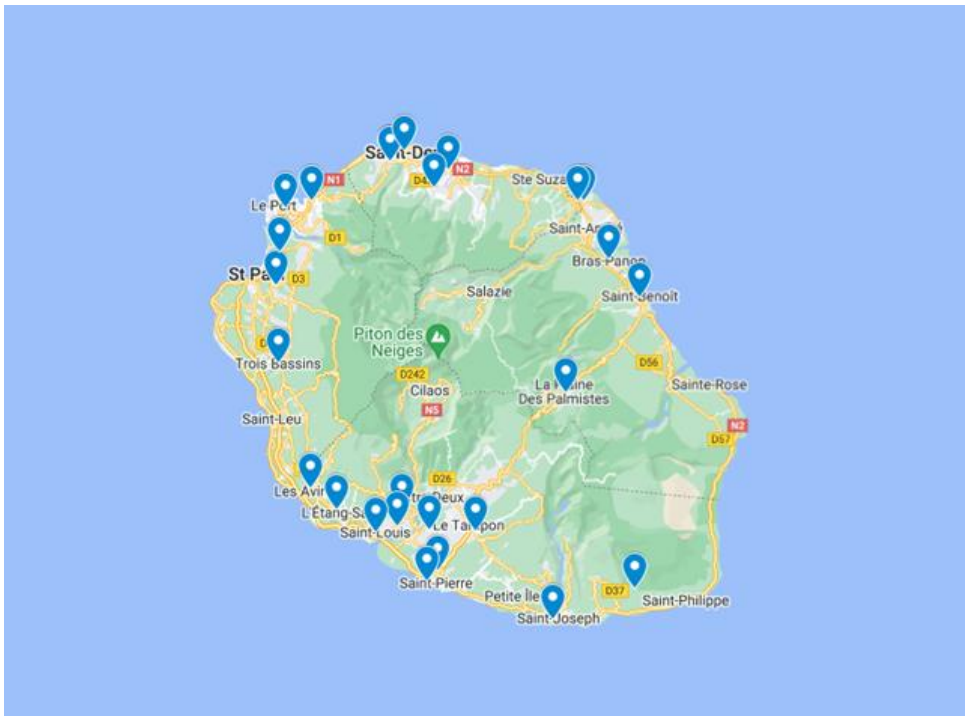


Figure 14 : Carte des médecins sentinelles partenaires sur l'ile de la Réunion.

Dans la région :

- Le Centre Hospitalier de Mayotte qui nous a transféré cette année 2 échantillons pour séquençage de grippe.

- Sur le plan régional, nous faisons partie du réseau SEGA (Réseau de surveillance des épidémies et de gestion des alertes) qui réunit Madagascar, Maurice, Seychelles, les Comores et la Réunion. Le partenariat dans le domaine des virus respiratoires devra être développé.

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

3.2.1 Caractéristiques des 2 épidémies de grippe

Les caractéristiques des épidémies de grippe au cours des 2 derniers hivers dans la population générale sont décrites dans les tableaux ci-dessous.

- Distribution par âge, par type et sous-type de virus grippal (tableaux 23 et 24)

Tableau 23 : Saison 2021-22

Age	Nb Prlvt	Nb Grippe A+	*V . Grippal A*			Nb Grippe B+	*% de + dans la tranche âge*	*% du groupe d'âge/ total*	*% + /total +*
			H1N1	*H3N2*	*NT*				
0-4	376	92	58	29	5	0	24,5	13,4	11,6
5-14	512	203	57	145	1	0	**39,6**	18,3	25,5
15-64	1608	455	124	322	9	0	28,3	**57,4**	57,2
≥65	305	46	10	35	1	0	15,1	10,9	5,8
Total	**2801**	**796**	**249**	**531**	**16**	**0**	**28,4**	**100**	**100**

Tableau 24 : Saison 2022-23

Age	Nb Prlvt	Nb Grippe A+	*V . Grippal A*			Nb Grippe B+	*% de + dans la tranche âge*	*% du groupe d'âge/ total*	*% + /total +*
			H1N1	*H3N2*	*NT*				
0-4	588	81	15	65	1	53	22,8	13,2	9,7
5-14	881	213	26	184	3	194	**46,2**	19,7	29,3
15-64	2447	484	114	366	4	298	32,0	**54,7**	56,3
≥65	555	59	15	43	1	6	11,7	12,4	4,7
Total	**4471**	**837**	**170**	**658**	**9**	**551**	**31**	**100**	**100**

Pour rappel, au cours de la saison 2021-22 le virus grippal A a circulé de façon quasi-exclusive.

Au cours des 2 derniers hivers, ce sont les enfants et adolescents [5-14 ans] qui ont été les plus touchés, avec respectivement 40% en 2021-22 et 46% en 2022-23 de taux de positivé dans la tranche d'âge. Chez les sujets ≥65 ans l'impact de la circulation des virus grippaux a été plus faible avec respectivement 15% et 12% de taux de positivité.

- Cas de grippe confirmés chez les sujets vaccinés et en fonction de l'âge pour les saisons 21-22 (tableaux 25A, 25B) et 22-23 (tableaux 26A, 26B)

Tableau 25A detections en fonction du statut vaccinal Saison 2021-22

Statut	Grippe +		Grippe -		Effectif	
	Nbre	(%)	Nbre	(%)	Nbre	(%)
Vaccinés	54	*7*	231	*12*	285	*10,6*
Non Vaccinés	713	*93*	1687	*88*	2400	*89,4*
Total	**767**		**1918**		**2685**	

Tableau 25B detections en fonction de l'age saison 2021-22

Age (ans)	0-4	(%)	5-14	(%)	15-64	(%)	≥65	(%)
Vaccinés	3	*0,8*	19	*3,9*	128	*8,3*	135	*46,4*
Non Vaccinés	352	*99,2*	471	*96,1*	1420	*91,7*	156	*53,6*
Total	**355**		**490**		**1548**		**291**	

Tableau 25A detections en fonction du statut vaccinal Saison 2022-23

Statut	Grippe +		Grippe -		Effectif	
	Nbre	(%)	Nbre	(%)	Nbre	(%)
Vaccinés	97	*7,9*	417	*14,8*	514	*12,4*
Non Vaccinés	1230	*92,7*	2398	*85,2*	3628	*87,6*
Total	**1327**		**2815**		**4142**	

Tableau 25B detections en fonction de l'age saison 2022-23

Age (ans)	0-4	(%)	5-14	(%)	15-64	(%)	≥65	(%)
Vaccinés	14	*2,6*	22	*2,7*	203	*9,0*	275	*54,1*
Non Vaccinés	531	*97,4*	799	*97,3*	2065	*91,0*	233	*45,9*
Total	**545**		**821**		**2268**		**508**	

Au cours de l'hiver 2022-23, le pourcentage de sujets vaccinés prélevés dans le cadre d'un syndrome grippal a été plus important que lors de la saison précédente, respectivement 12,4 et 10,6 %, et tout particulièrement pour les sujets de plus de 65 ans avec, 54,1% versus 46,4%.

Globalement, parmi les sujets vaccinés, la détection de virus grippaux était équivalente (7-8%) pour les deux saisons.

- ✓ Isolement et identification par caractérisation antigénique des virus grippaux

L'isolement des virus grippaux de type A et B a été effectué sur une sélection de prélèvements sur la base de la charge virale déterminée par la qRT-PCR ciblant le gène M ou le gène de l'hémagglutinine HA (Cp<32 (LightCycler 480) CNR-IPP ; Ct<30 (QS5) HCL) après inoculation de cultures de cellules MDCK ou MDCK-SIAT et détection de la présence de virus dans le surnageant de culture par test d'hémagglutination (test HA) au moyen de globules rouges de cobaye. L'isolement a également été tenté de façon systématique pour les prélèvements de cas graves, de cas d'échec de traitement antiviral ou de cas de sujets vaccinés. La caractérisation antigénique des virus grippaux est réalisée sur les virus isolés en culture cellulaire par inhibition de l'hémagglutination (IHA) à l'aide de sérums de furet spécifiques fournis par le CCOMS de Londres. Ces analyses ont permis d'évaluer la proximité ou la distance antigénique des isolats par rapport aux souches vaccinales. Pour les virus A(H3N2) les tests IHA sont réalisés en présence d'oseltamivir afin de s'affranchir de la capacité de ces virus à fixer les acides sialiques via la neuraminidase.

Tableau 26 : isolement en culture des virus influenza au cours de la surveillance 2021-22 et 2022-23

	Tentative Isolement	total	A	H1N1pdm09	H3N2	B-Vic
2021-22	844	360	354	140	214	6
2022-23	1400	894	594	134	460	300
Total	2244	1 254	948	274	674	306

2021-22 : La majorité des virus A(H3N2) caractérisés était antigéniquement apparenté à la souche A/Darwin/9/2021 (clade 3C.2a1b.2a2) présente dans le vaccin de l'hémisphère sud (HS) 2022, quelques virus étaient apparentés à la souche A/Hong-Kong/45/2019 (clade 3c.2a1b.1b) présente dans le vaccin HS 2021, et une minorité était apparentée à la souche A/Cambodia/e0826360/2020 (clade 3C.2a1b.2a1) présente dans le vaccin de l'hémisphère nord (HN) 2021-22. Les virus A(H1N1)pdm09 étaient tous apparentés à la souche vaccinale A/Guangdong/Maonan/SWL1536/2019 (clade 6B.1A.5a.1) présente dans le vaccin HN 2020-21 à l'exception d'un isolat qui était apparenté à la souche vaccinale A/Victoria/2570/2019 (clade 6B.1A.5a.2) présente dans le vaccin HN 2021-22. Les quelques virus de type B-Lignage Victoria étaient antigéniquement apparentés à la souche B/Austria/1359417/2021 (clade V1A.3a.2) présente dans le vaccin HS 2022.

2022-23: La majorité des virus A(H3N2) caractérisés étaient antigéniquement apparentés à la souche vaccinale A/Darwin/9/2021 (clade 3C.2a1b.2a2) présente dans le vaccin de l'hémisphère nord (HN) 2022-23. Les virus A(H1N1)pdm09 étaient tous apparentés à la souche vaccinale A/Victoria/2570/2019 (clade 6B.1A.5a2), présente dans le vaccin HN 2022-23. Tous les virus de type B appartenaient au Lignage Victoria et étaient apparentés à la souche vaccinale B/Austria/1359417/2021 (clade V1A.3a.2) présente dans le vaccin HN 2022-23.

Le CNR-HCL a également isolé des virus en provenance de l'Outre Mer :

- La Réunion :
- ***7** virus A(H3N2) caractérisés, tous sont antigéniquement apparentés à la souche vaccinale A/Darwin/9/2021 (clade 3C.2a1b.2a2), présente dans le vaccin hémisphère sud (HS) 2022.*
- **7** virus *A(H1N1)$_{pdm09}$ antigéniquement* apparenté *A/Guangdong-Maonan/SW1536/2019 (clade 6B.1A.5a1).*
- **1** virus *A(H1N1)$_{pdm09}$ antigéniquement* apparenté *A/Victoria/2570/2019 (clade 6B.1A.5a2).*
- **3** virus de type B sont antigéniquement apparentés à la souche vaccinale B/Austria/1359417/2021 – Clade V1A.3a.2

- Mayotte :
- ***11** A(H1N1)$_{pdm09}$ sont antigéniquement apparentés à la souche vaccinale A/Victoria/2570/2019 (clade 6B.1A.5a2), présente dans le vaccin HS 2022.*
- **8** virus identifiés antigéniquement apparentés à la souche vaccinale B/Austria/1359417/2021 – Clade V1A.3a.2 *présente dans le vaccin HS 2022.*

✓ Caractérisation génomique des virus grippaux

Les sous-types séquencés étaient représentatifs des 2 épidémies, avec 472 A(H1N1)pdm09 et 912 A(H3N2) séquencés pour la saison 2021-22, et 429 A(H1N1)pdm09 et 814 A(H3N2) et 555 B/Vic séquencés pour la saison 2022-2023 (Fig 2). A noter que lors de cette saison, 4 coinfections entre sous-types A et B ont été détectées par NGS.

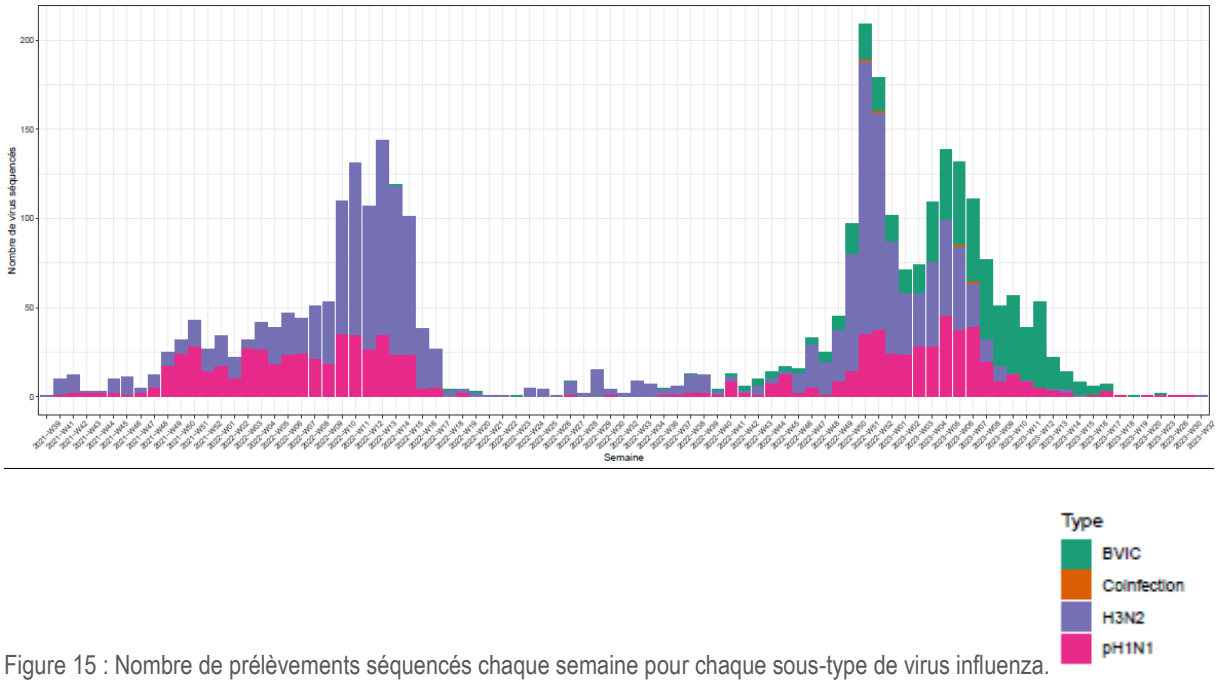


Figure 15 : Nombre de prélèvements séquencés chaque semaine pour chaque sous-type de virus influenza.

Concernant la diversité des clades détectés en France Métropoitaine pour les virus grippaux

- **A(H1N1)pdm09** : après une saison 2021-2022 dominée par le clade 6B.1A.5a.1 (auquel appartenait la souche vaccinale A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 du vaccin HN 2020-21 mais pas dans le vaccin HN 2021-22), le clade majoritaire en 2022-2023 était le clade 6B.1A.5a.2a (auquel appartient la souche vaccinale A/Victoria/2570/2019 du vaccin HN 2022-23, clade 5a2), avec une minorité de virus du sous-clade 6B.1A.5a.2a.1 (Figure 16).

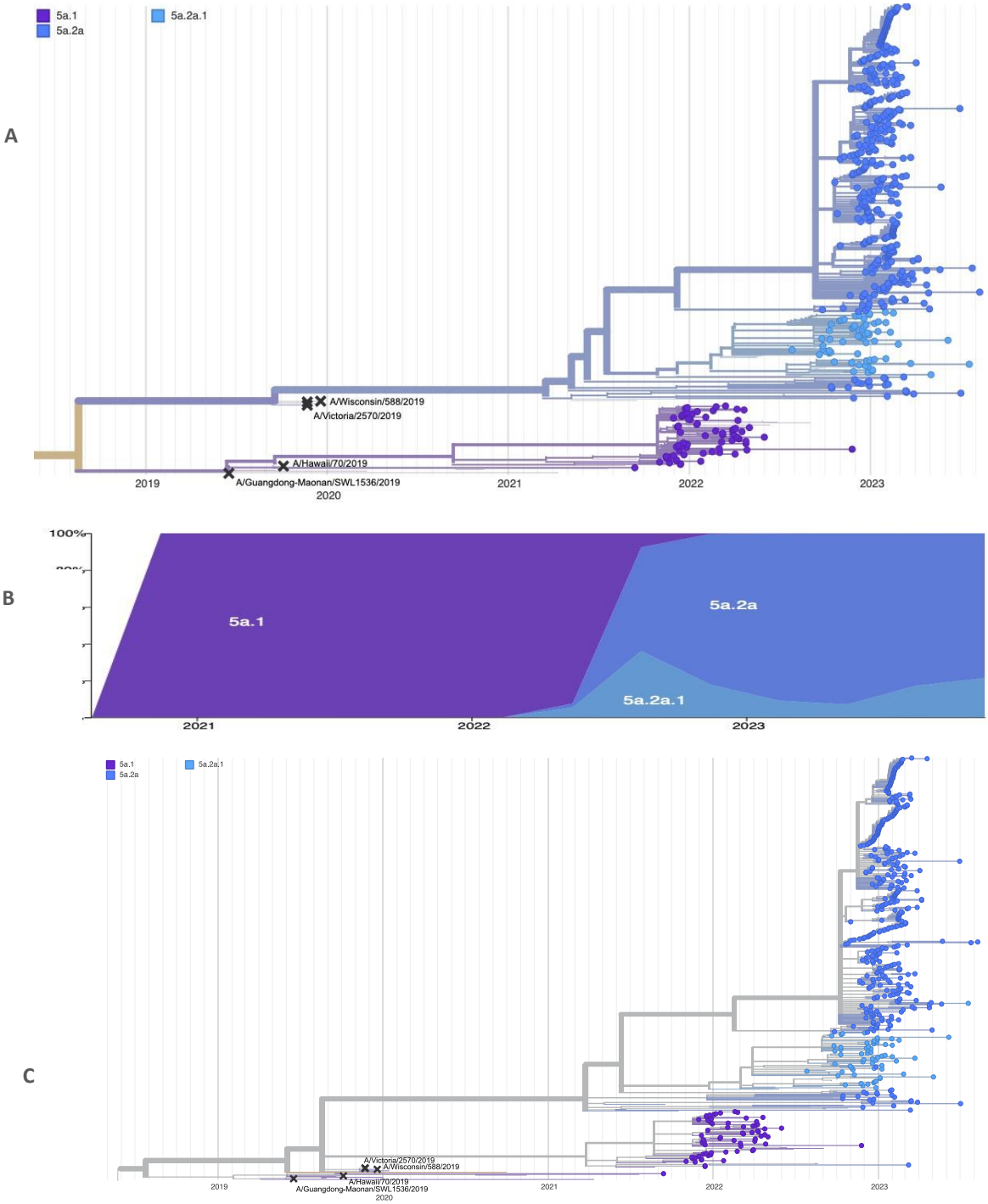


Figure 16 : Diversité des clades des virus A(H1N1)pdm09 circulant lors des saisons 2021-22 et 2022-23 en France métropolitaine. A. Arbre phylogénétique des séquences HA des virus A(H1N1)pdm09 circulant en 2021-2023. B. Proportion des clades. C. Arbre phylogénétique des séquences NA des virus A(H1N1)pdm09 circulant en 2021-2023. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine (n=535) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales des CCOMS (n=64, n=51 pour la période à partir de 2019 ; branches fines masquées). Les souches vaccinales sont indiquées par une croix noire.

De façon intéressante on note deux virus réassortants pour les sements HA et NA avec une association de HA de clade 5a.2a.1 avec une NA de clade 5a.2a (A/PARIS/16713/2023) et de HA de clade 5a.2a avec une NA de clade 5a.1 (A/France/ARA-HCL023041992901/2023).

- **A(H3N2)** : le sous-type A(H3N2) est marqué par la diversification continue du clade 3C.2a1b depuis 2021, avec une disparition du clade .1a, auquel appartient la souche vaccinale A/Cambodia/e0826360/2020 du vaccin HN 2021-22, et du clade .1b en 2022-23, ainsi que par une diversification du clade .2a auquel appartient la souche vaccinale A/Darwin/9/2021 du vaccin HN 2022-23 et co-circulation des clades .2b et .2a avec une légère augmentation du clade .2a.1b en fin de saison 2022-23 (Figure 17).

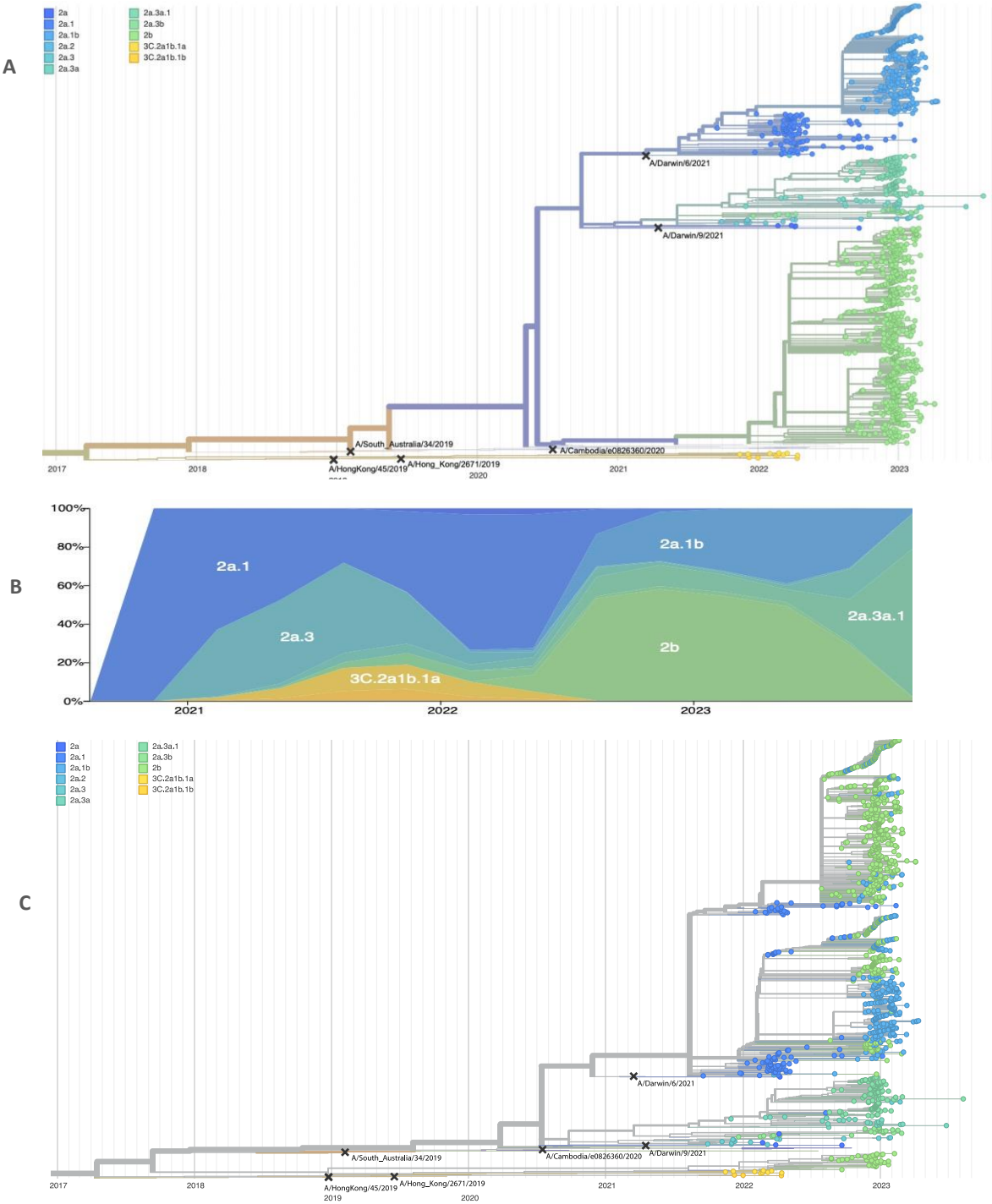


Figure 17 : Diversité des clades des virus A(H3N)2 circulant lors des saisons 2021-22 et 2022-23 en France Métropolitaine. A. Arbre phylogénétique des séquences HA des virus A(H3N2) circulant en 2021-2023. B. Proportion des clades. C. Arbre phylogénétique des séquences NA des virus A(H3N2) circulant en 2021-2023. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine (n=1221) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales des CCOMS (n=105, n=93 pour la période à partir de 2017 ; branches fines masquées). Les souches vaccinales sont indiquées par une croix noire.

A noter que pour de nombreux virus H3N2 on observe l'association d'une HA de clade .2b avec une NA de clade 2a.1 ou 2a.1b. Egalement un virus A/France/ARA-HCL023018539601/2023 avec une HA de clade 2a.3a.1 avec une NA de clade 2a.1b.

- **B Vic** : après une quasi-absence de circulation des virus de type B lors de la saison 2021-22, seuls les virus du clade V1A.3a.2 auquel appartient la souche vaccinale B/Austria/1359417/2021 des vaccins HN 2021-22 et HN 2022-23 a été observée lors de la saison 2022-23 (Figure 18).

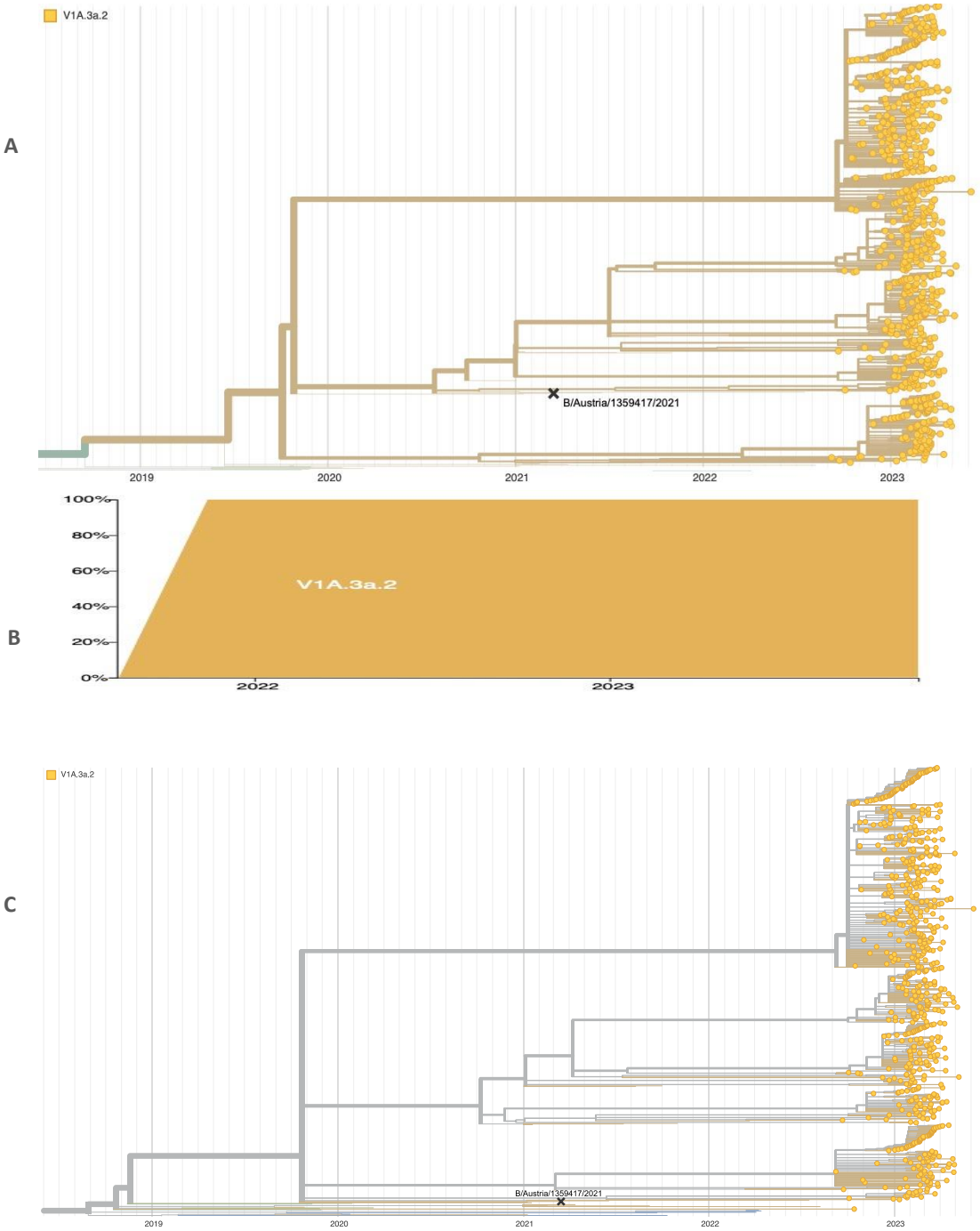


Figure 18 : Diversité des clades des virus B-Vic circulant lors des saisons 2021-22 et 2022-23 en France métropolitaine. A. Arbre phylogénétique des séquences HA des virus B-Vic circulant en 2021-2023. B. Proportion des clades. C. Arbre phylogénétique des séquences NA des virus B-Vic circulant en 2021-2023. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine (n=676) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales des CCOMS (n=35, n=20 pour la période à partir de 2019 ; branches fines masquées). Les souches vaccinales sont indiquées par une croix noire.

3.2.2 Caractéristiques des infections respiratoires pour les virus autres que les virus grippaux

- Répartition par âge des différents virus respiratoires (tableaux 27 et 28)

Tableau 27 : répartition des virus non influenza par groupe d'age Saison 2021-2022

Age	Nb Prlvt	VRS				SARS-CoV-2		hRV/EV		hMPV	Nb Prlv	hPIV	hCoV
		Total	%	A	B	Nb	%	Nb	%				
0-4	371	64	**17,25**	31	34	20	5,39	39	**10,51**	35	190	11	22
5-14	512	6	1,17	2	3	47	9,18	30	5,86	22	252	3	8
15-64	1605	40	2,49	15	22	284	**17,69**	137	8,54	32	745	16	47
≥65	305	12	3,93	6	5	48	**15,74**	27	8,85	21	143	3	10
Total	2 793	122	4,37	54	64	399	14,29	233	8,34	110	1330	33	87

Tableau 28 : répartition des virus non influenza par groupe d'age Saison 2022-2023

Age	Nb Prlvt	VRS				SARS-CoV-2		hRV/EV		hMPV	Nb Prlvt	hPIV	hCoV
		Total	%	A	B	Nb	%	Nb	%	Nb			
0-4	580	92	***15,86***	33	56	11	***1,90***	68	***11,72***	33	225	6	8
5-14	881	34	***3,86***	10	23	26	***2,95***	44	***4,99***	29	365	1	5
15-64	2447	117	***4,78***	39	78	342	***13,98***	228	***9,32***	80	955	15	28
≥65	555	58	***10,45***	9	47	114	***20,54***	63	***11,35***	39	242	7	11
Total	4463	301	*0,07*	91	204	493	*0,11*	403	*0,09*	181	1817	29	52

Comme attendu, la circulation du **VRS** a été la plus intense chez les enfants de moins de 4 ans avec un taux de positivité de 16-17% au cours des 2 hivers. Globalement, pour les autres tranches d'âge la circulation du VRS a été plus importante au cours de la dernière saison, notamment chez les sujets ≥65 ans. Au cours de l'hiver 2021-22 les VRS A et B ont été détectés de façon équivalente alors que l'hiver suivant nous avons observé une dominance du VRS de type B dans toutes les tranches d'âge.

Pour le **SARS-CoV-2** ce sont les sujets de plus de 15-64 ans (18%) avec les ≥ 65 ans (16%) qui ont été les plus touchés au cours de la saison 2021-22. Au cours de la saison 2022-23, les ≥ 65 ans (21%) ont été plus particulièrement touchés et dans une moindre proportion les 15-64 ans (14%).

Les **Rhinovirus/Enterovirus**, détéctés principalement chez les jeunes enfants au cours de la saison 2021-22 (<5 ans : 10.5%), ont touché de façon équivalente les enfants et les sujets ≥65 ans (<5ans : 12% - ≥65 ans : 11%) lors de la saison 2022-23.

Les autres virus respiratoires **Métapneumovirus** humain (4 - 5%), **Parainfluenza virus humains** (1,6 – 2,5%) et **Coronavirus humains** (2,9 – 6,5%) ont été détectés de façon sporadique. La détection de ces virus a été plus importante chez les enfants (<5 ans) au cours de ces 2 saisons.

➢ Répartition du SARS-CoV-2 par âge et selon le statut vaccinal

La détection de **SARS-CoV-2** a été analysée en fonction du statut vaccinal et par tranches d'âge (Tableaux 29A, 29B*, 30A, 30B ci-dessous).

Saison 2021-22 :

Age (ans)	0-4	(%)	5-14	(%)	15-64	(%)	≥65	(%)	Effectif	(%)
Vaccinés	2	*1,17%*	39	*15,85%*	730	*87,53%*	148	*92,50%*	919	65,13%
Non Vaccinés	169	*98,83%*	207	*84,15%*	104	*12,47%*	12	*7,50%*	492	34,87%
Total	**171**	***100,00%***	**246**	***100,00%***	**834**	***100,00%***	**160**	***100,00%***	***1411***	***100,00%***

Tableau 29A

Statut	SARS-CoV-2 +		SARS-CoV-2 -		Effectif	
	Nbre	(%)	Nbre	(%)	Nbre	(%)
Vaccinés	129	*65,15%*	790	*65,13%*	919	*65,13%*
Non Vaccinés	69	*34,85%*	423	*34,87%*	492	*34,87%*
Total	**198**	***100,00%***	**1213**	***100,00%***	**1411**	***100,00%***

*Tableau 29B : Les données présentées pour 2021-22 concernent uniquement le CNR-IPP suite à un problème informatique nous empêchant de récupérer les informations pour le CNR-HCL au sujet de la vaccination SARS-CoV-2.

Saison 2022-23 :

Parmi les sujets prélevés dans le cadre de la surveillance Sentinelles [IRA ou Syndrome grippal], 64-65% des sujets étaient vaccinés. Ce sont les sujets de plus de 64 ans qui étaient le plus vaccinés (92-95%) puis 88% pour les sujets de 15-64 ans.

Age (ans)	0-4	(%)	5-14	(%)	15-64	(%)	≥65	(%)	*Effectif*	(%)
Vaccinés	21	3,95	118	14,44	2008	88,22	497	95,39	2644	63.79
Non Vaccinés	510	96,05	699	85,56	268	11,78	24	4,61	1501	36.21
Total	**531**	***100***	**817**	***100***	**2276**	***100***	**521**	***100***	***4145***	***100***

Tableau 30A

Parmi les sujets prélevés dans le cadre de la surveillance Sentinelles [IRA ou Syndrome grippal], 64% des sujets étaient vaccinés. Ce sont les sujets de plus de 64 ans qui étaient le plus vaccinés (92-95%) puis 88% pour les sujets de 15-64 ans.

Statut	SARS-CoV2 +		SARS-CoV2 -		Effectif	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Vaccinés	339	*73,86*	2306	*62,56*	2645	*63,81*
Non Vaccinés	120	*26,14*	1380	*37,44*	1500	*36,19*
Total	**459**	***100***	**3686**	***100***	**4145**	***100***

Tableau 30B

La détection de SARS-CoV-2 chez les sujets vaccinés était légèrement supérieure au cours de la saison 2022-23 (74%) par rapport à la saison 2021-22 (65%). Cela peut être mis en lien avec une diminution de l'immunité post-vaccinale dans la population en absence de rappel ainsi qu'à un échappement immunitaire accru des variants Omicron BQ.1 et XBB* qui ont émergé en 2022-23 par rapport aux variants anyant circulé précédemment.

- ✓ Caractérisation génomique des SARS-CoV-2

Le variant Delta a circulé en début de la saison 2021-2022 à l'automne 2021. La saison 2021-22 a été marquée par l'émergence du variant Omicron qui a remplcé le variant Delta avec la circulation successive des variants BA.1, BA.2 et BA.5. Lors de la saison 2022-23, le variant BQ.1 a remplacé le variant BA.5 en début de saison. Cette sasion a été marquée par l'émergence des recombinants XBB avec une co-circulation des variants XBB.1.5 et XBB.1.9 (Figure 6).

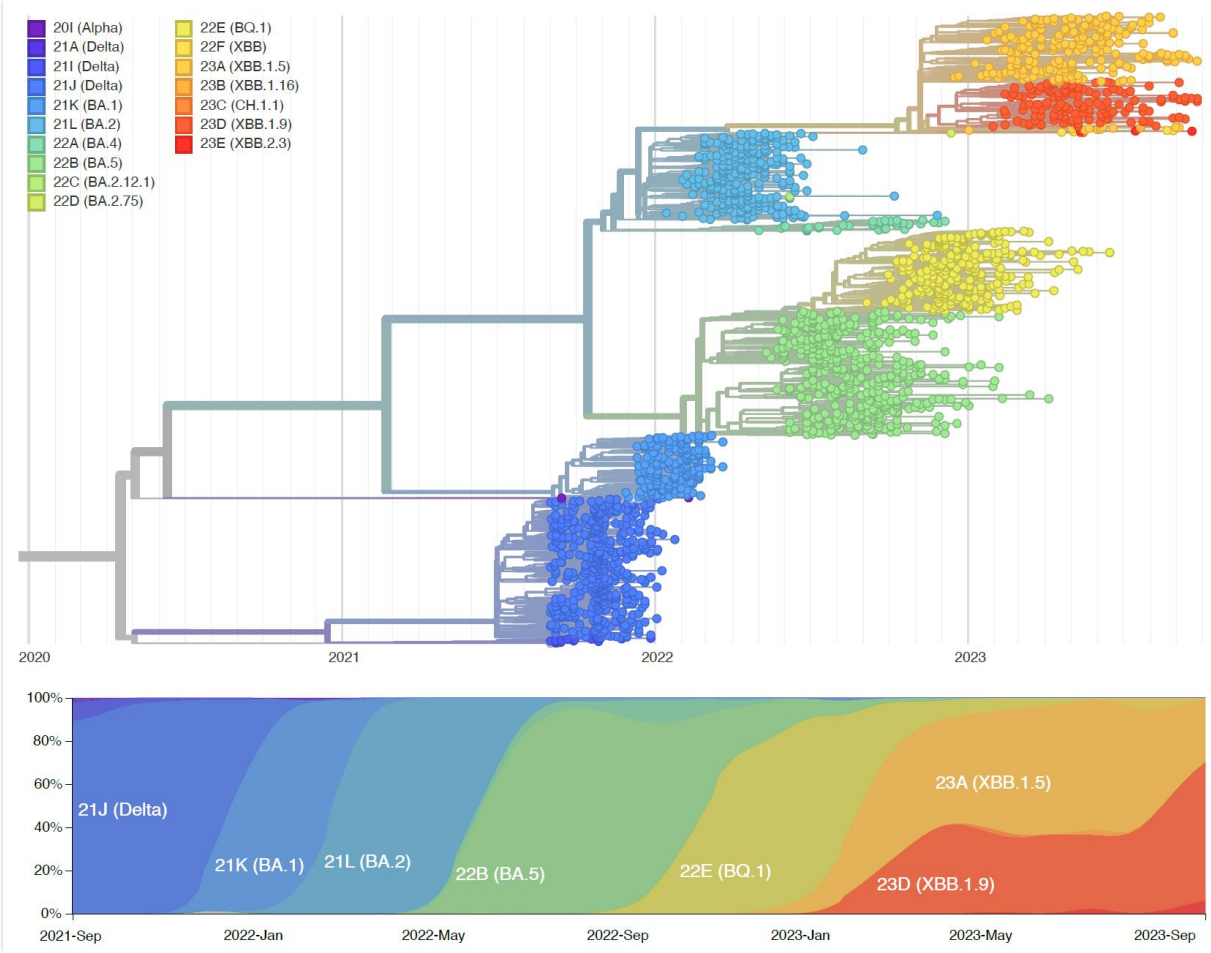


Figure 19 : Diversité des clades des virus SARS-CoV-2 circulant lors des saisons 2021-22 et 2022-23. A. Arbre phylogénétique des séquences d'un échantillon de 2149 séquences de SARS-CoV-2 circulant en 2021-2023 en France métropolitaine. B. Proportion des clades.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Chronologie et distribution géographique du nombre des détections de virus grippaux, de VRS et de Rhinovirus/Enterovirus (RV)

La saisonnalité des Rhinovirus est comme classiquement restée peu marquée, tandis que la circulation épidémique des VRS a précédé la circulation grippale notamment pour la saison 2022-2023. Au sein des VRS, une co-circulation des VRS A et VRS B avec une dominance des VRS A sur les VRS B.

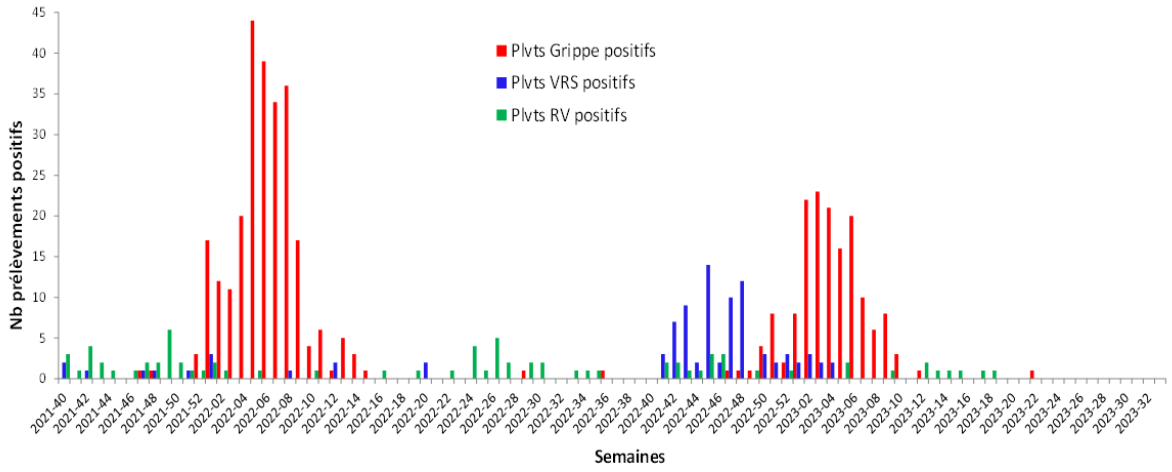


Figure 20 : Détection des virus grippaux, VRS et RV en Guyane – CNRVIR-LA-IPG / S40-2021 à S33-2023

En Guyane, la saison 2021-2022 a été caractérisée par une circulation de virus de type A avec large dominance du virus A(H3N2) associée en fin de saison à une co-circulation de virus A(H1N1)pdm09, tandis qu'en saison 2022-2023 une co-circulation de virus A, majoritairement A(H1N1)pdm09 et de virus B-Victoria a été observée.

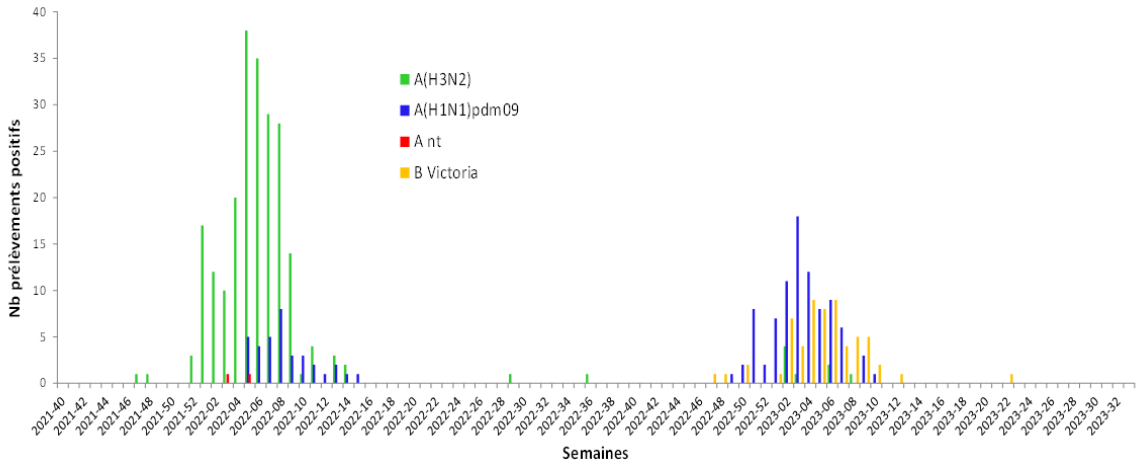


Figure 21 : Détection des virus grippaux, par type et sous-type en Guyane – CNRVIR-LA-IPG / S40-2021 à S33-2023

Aux Antilles après deux saisons de faible circulation des virus grippaux (2020-2021 et 2021-2022), une co-circulation de virus de type A(H1N1)pdm09 et A(H3N2) a été identifiée, supplantée en fin de saison par une prédominance de virus B-VIC.

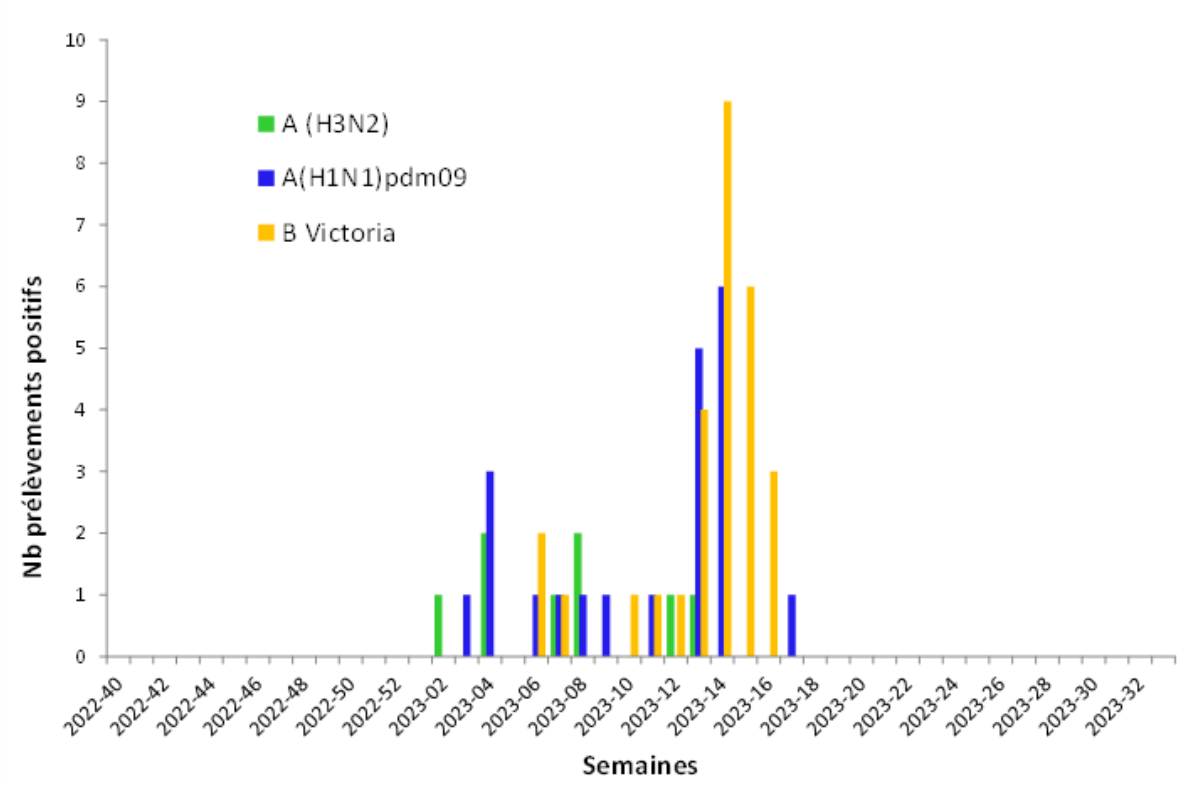


Figure 22 : Détection des virus grippaux, par type et sous-type - réseau sentinelle aux Antilles – CNRVIR-LA-IPG / S40-2022 à S33-2023

Caractérisation antigénique et génétique des virus grippaux – Antilles et Guyane

Le CNRVIR-LA-IPG n'ayant pas accès aux sérums de furet spécifiques, il n'est pas en mesure de réaliser de caractérisation antigénique des virus grippaux. Néanmoins en tant que NIC, le CNRVIR-LA-IPG effectue des envois au CC-OMS régional, le CC-OMS d'Atlanta (CDC) d'échantillons de souches virales des DFA.

En juin 2022, 30 échantillons respiratoires issus des hôpitaux et de la surveillance sentinelle de la Guyane ont été envoyés : 9 A(H1N1)pdm09 et 21 A(H3N2). Parmi les virus caractérisés antigéniquement, 100% des virus A(H1N1)pdm09 (n=7) se sont avérés antigéniquement variants de la souche vaccinale A/WISCONSIN/588/2019 (H1N1)pdm09, tandis que le virus A/DARWIN/6/2021 (H3N2) était antigéniquement proche de la souche vaccinale A/DARWIN/6/2021 (H3N2).

Les clades génétiques HA identifiés étaient 6B.1A pour les virus A(H1N1)pdm09 et 3C.2a1b pour les virus A(H3N2).

En 2023, 2 envois ont été effectués : un en février, avec 21 échantillons respiratoires de Guyane (14 A(H1N1)pdm09 et 2 A(H3N2), et 5 B-VIC) et un en juin 2023 avec 24 échantillons respiratoires (13 de Guyane et 11 des Antilles) : 10 A(H1N1)pdm09, 4 A(H3N2) et 10 B-VIC. Au total pour 2023, l'ensemble des virus caractérisés (n=24) se sont avérés antigéniquement proches des souches vaccinales : A/WISCONSIN/588/2019 (H1N1)pdm09, A/DARWIN/6/2021 (H3N2) et B/AUSTRIA/1359417/2021.

Le séquençage de ces virus a mis en évidence des virus A(H1N1)pdm09 (n=17) appartenant aux clades génétiques HA 6B.1A, 6B.1A.5a.2a et 6B.1A.5a.2a.1 et des virus A(H3N2) (n=3) appartenant aux clades génétiques HA 3C.2a1b.2a.2b et 3C.2a1b.2a.2a.3a.1. Les virus 5 B-VIC séquencés (n=4) appartenaient tous au clade V1A.3a.2.

Distribution par âge des cas de grippe virologiquement confirmés – Antilles et Guyane

L'analyse de la distribution par âge montre comme pour les saisons précédentes que les patients de 15 à 64 ans constituent la majorités des patients prélevés (78,8% et 66.1% pour 2021-2022 et 2022-2023 respectivement) tandis que les pourcentage de positivité les plus élevés sont observés chez les moins de 15 ans (65.7% de positivité pour les moins de 5 ans pour la saison 2021-2022 et 75.7% de positivité pour les 5-14 ans pour la saison 2022-2023 (tableaux 31 et 32).

Saison	Age	Nb prlvt	Nb grippe+	% de + dans la tranche âge	% du groupe d'âge/total	% de + /total de +
2021-2022	0-4	35	23	65,7%	5,4%	8,9%
	5-14	70	31	44,3%	10,8%	12,1%
	15-64	510	192	37,6%	78,8%	74,7%
	>65	32	11	34,4%	4,9%	4,3%
	Total	647	257	39,7%	100,0%	100,0%
2022-2023	0-4	54	31	57,4%	15,5%	15,0%
	5-14	37	28	75,7%	10,6%	13,5%
	15-64	230	134	58,3%	66,1%	64,7%
	>65	27	14	51,9%	7,8%	6,8%
	Total	348	207	59,5%	100,0%	100,0%

Tableau 31 : Distribution par âge des cas de grippe confirmés - CNRVIR-LA-IPG - saisons 2021-22 et 2022-23

Au cours de la saison 2021-2022, toutes les classes d'âge, à l'exception des 0-4 ans, ont été majoritairement touchées par les virus A(H3N2). Au cours de la saison 2022-2023, les virus A(H1N1)pdm09 ont été dominants pour les 0-4 ans et les plus de 65 ans.

Saison	Age	Nb Grippe+	Nb grippe A/H1pdm09	(%)	Nb grippe A/H3	(%)	Nb grippe A non sous typé	(%)	Nb grippe B Vic	(%)
2021-2022	0-4	23	13	56,5%	10	43,5%	0	0,0%	0	0,0%
	5-14	31	5	16,1%	26	83,9%	0	0,0%	0	0,0%
	15-64	192	15	7,8%	175	91,1%	2	1,0%	0	0,0%
	>65	11	2	18,2%	9	81,8%	0	0,0%	0	0,0%
	Total	257	35	13,6%	220	85,6%	2	0,8%	0	0,0%
2022-2023	0-4	31	21	67,7%	1	3,2%	0	0,0%	9	29,0%
	5-14	28	11	39,3%	3	10,7%	0	0,0%	14	50,0%
	15-64	134	66	49,3%	10	7,5%	0	0,0%	58	43,3%
	>65	14	10	71,4%	2	14,3%	0	0,0%	2	14,3%
	Total	207	108	52,2%	16	7,7%	0	0,0%	83	40,1%

Tableau 32 : Distribution par âge et par (sous)-type viral - CNRVIR-LA-IPG - saisons 2021-22 et 2022-23

Comparaison de la circulation de la grippe et du VRS saison 2022-2023 avec la saison 2018-2019 :

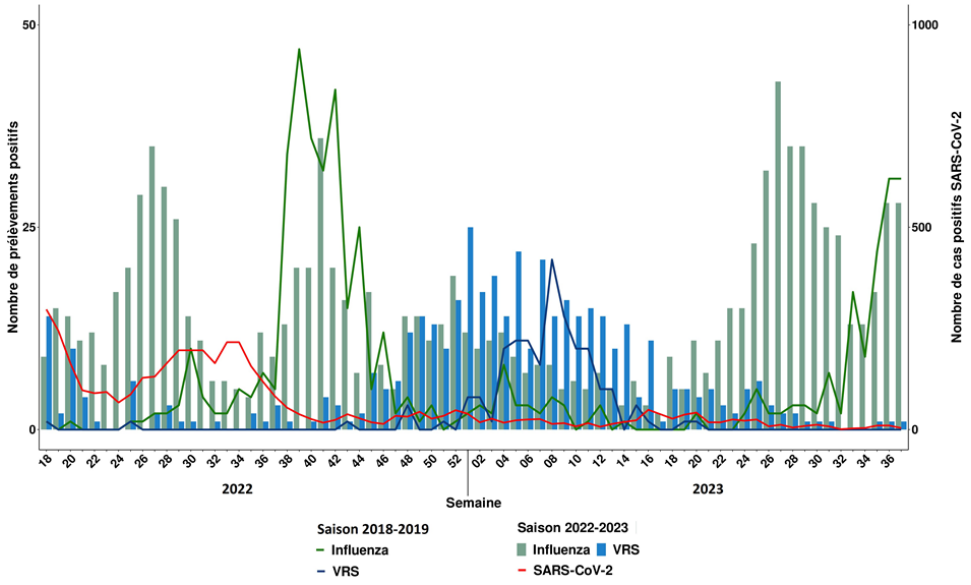


Figure 23 : Circulation de la grippe et du VRS Saison 2018-2019 et de la grippe, du VRS et du SARS-CoV-2 Saison 2022-23.

La circulation saisonnière de la grippe et du VRS antérieure à l'épidémie de covid est représentée par les courbes verte en ligne pleine pour la grippe et bleue pour le VRS de la saison 2018-2019. Classiquement, la grippe circule pendant l'hiver austral avec un pic autour de la semaine 40 en octobre. L'épidémie de VRS débute en plein été vers la fin de décembre avec un pic févier-mars.

Depuis l'épidémie de covid, cette circulation est complètement perturbée. Les causes sont multifactorielles comprenant notamment la mise en œuvre des mesures de confinement, de protection individuelle et de la vaccination. La levée de de toutes ces mesures date du 28 février 2022. Après la dernière vague du variant Omicron BA.5 qui a duré de la semaine 20 à la semaine 40 en 2022, le SARS-CoV-2 circule depuis à bas bruit avec un taux d'incidence inférieur à 25 (PE Réunion – SpF).

En l'absence de la compétition du SARS-CoV-2 sur la circulation des autres virus, il est important d'analyser le profil de circulation des virus de grippe, du VRS et du Rhinovirus si ce profil tend à se rétablir. Nous avons ainsi comparé cette circulation avec la saison 2018-2019 qui représente le profil habituel. En 2022, l 'épidémie de grippe a débuté précocement avec l'apparition des premiers cas en semaine 14 (avril). Nous avons observé un premier pic en semaine 27 (début juillet) suivi d'un second pic semaine 41 correspondant au pic habituel de la grippe. Les trois types de grippe H3N2, H1N1 et B se sont succédés (Figure2). Nous observons que ce phénomène se reproduit en 2023.

L'épidémie de VRS de la saison 2022-2023 est de durée plus longue (Figure 3) comparée à celle de 2018-2019. Elle est plus précoce, débutant en semaine 42 (octobre) et plus longue, se prolongeant jusqu'à la semaine 30 (juillet), avec un bruit de fond le reste de l'année.

La poursuite de la surveillance de la grippe et du VRS est importante, elle permet de renseigner les médecins sur ces changements afin d'ajuster leurs prescriptions.et aux autorités d'adapter la période de vaccination de la grippe et du VRS.

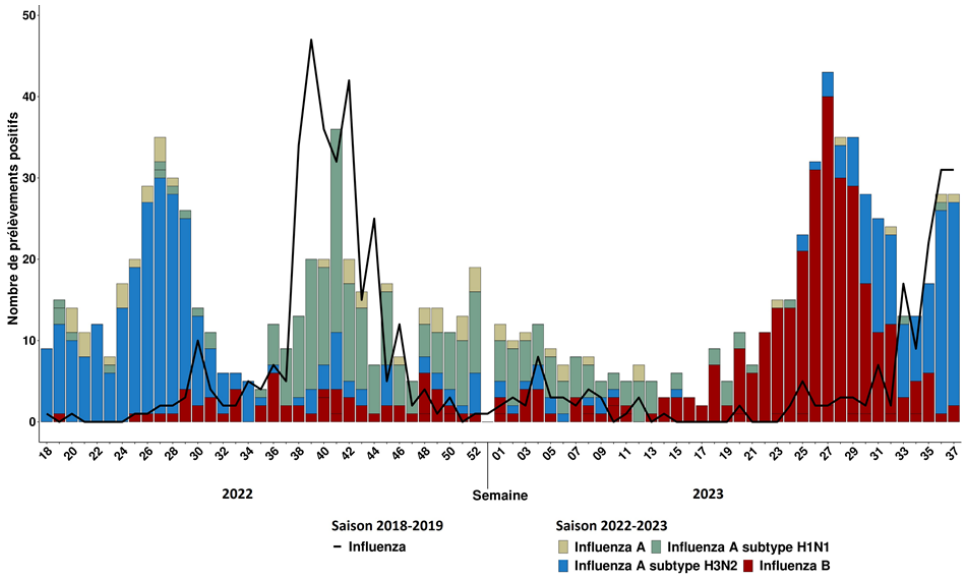


Figure 24 : Circulation du virus Influenza à La Réunion, saisons 2018-2019 et 2022-2023.

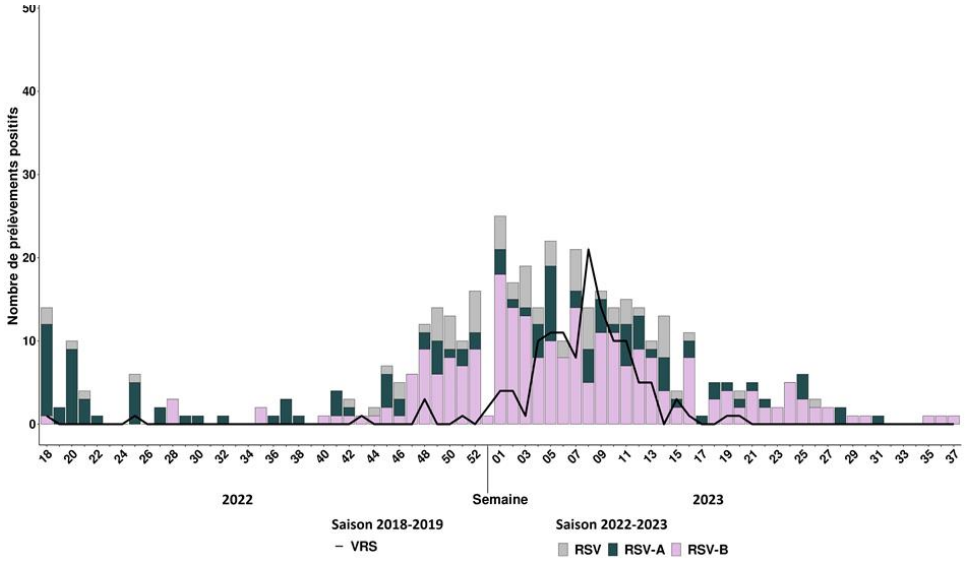


Figure 25 : Circulation du VRS à La Réunion, saisons 2018-2019 et 2022-2023.

<u>Circulation du Rhinovirus</u>

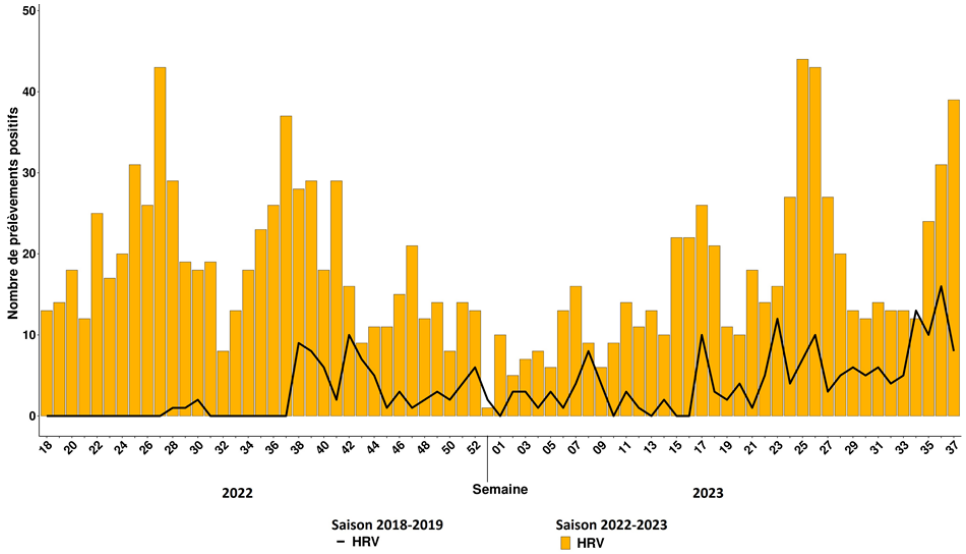


Figure 26 : Circulation du Rhinovirus à La Réunion, saisons 2018-2019 et 2022-2023.

Depuis l'épidémie de SARS-CoV-2, nous observons une circulation de rhinovirus plus intense et tout au long de l'année. Il. Même s'il est connu pour donner les formes moins graves que le VRS, nous pouvons constater qu'il contribue nettement à l'augmentation des passages aux urgences et de l'hospitalisation pour bronchiolite chez les moins de 2 ans (figures 5 et 6).

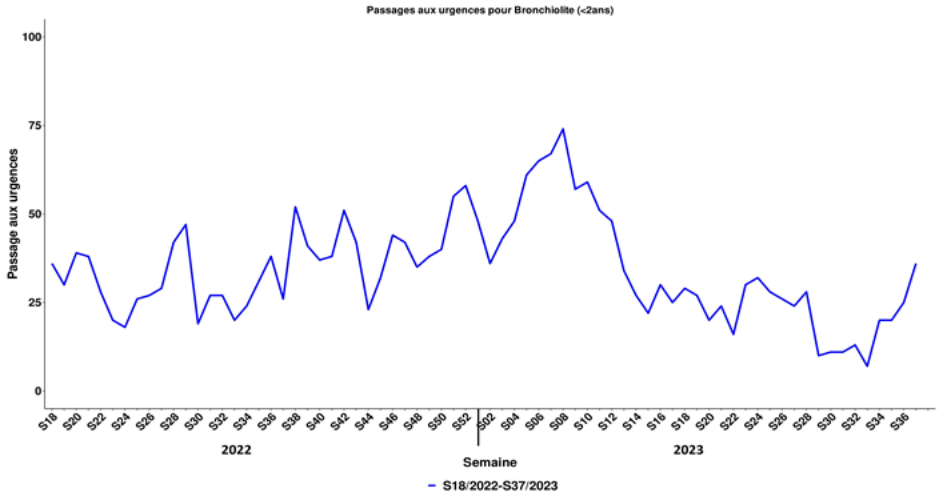


Figure 27 : Nombre de passages aux urgences pour bronchiolite chez les moins de 2 ans

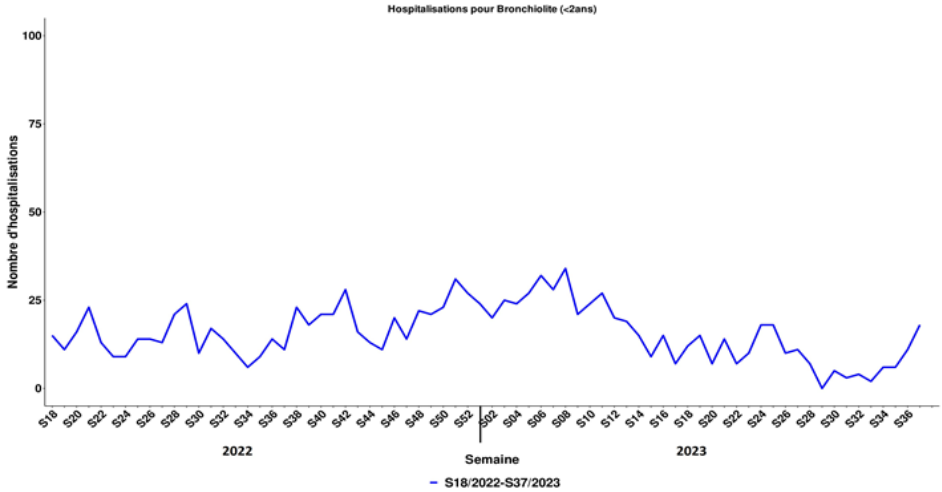


Figure 28 : Nombre d'hospitalisation pour bronchiolite chez les moins de 2 ans

Circulation de l'ensemble des virus respiratoires hormis le SARS-CoV-2 :

Hormis le fait que depuis l'épidémie de Covid, la demande de recherche de virus respiratoires a triplé par rapport à 2018-2019, on constate une augmentation globale de 9 % de positivité en 2022-2023 (figure 7).

	N total	N total positifs	Taux de positivité totale
2018-2019	2465	1030	42%
2022-2023	8495	4315	51%

Tableau 33 : Positivité globale des prélèvements en virus respiratoires hors SARS-CoV-2

Lorsqu'on compare la distribution de la positivité des prélèvements pour l'ensemble des virus respiratoires de la saison 2018-2019 contre celle de 2022-2023, (figures 7 à 10), on note une baisse de la positivité en grippe (44% vs 25% respectivement), moins marquée pour le VRS (12% vs 10%). En revanche, on constate une augmentation pour tous les autres virus. Cette circulation excepté pour le rhinovirus est saisonnière. Cette augmentation est plus

marquée pour le métapneumovirus (3% vs 8%), les para-influenza (5% vs 8%), mais surtout pour le rhinovirus (23% vs 30%). La circulation du rhinovirus s'observe toute l'année, elle accompagne les épidémies de grippe, mais présente une baisse pendant l'épidémie de VRS (figures 9, 10). Il est nécessaire de poursuivre cette analyse et cette surveillance afin de savoir si cette augmentation de ces virus serait liée à un retard d'immunité de certaines populations, ou si ce phénomène est amené à se reproduire.

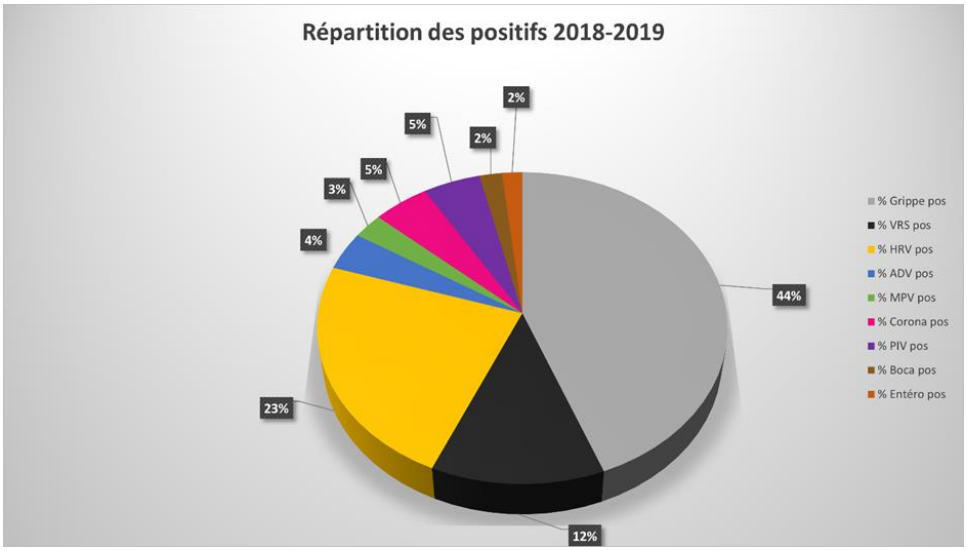


Figure 29 : Répartition des positifs saison 2018-2019

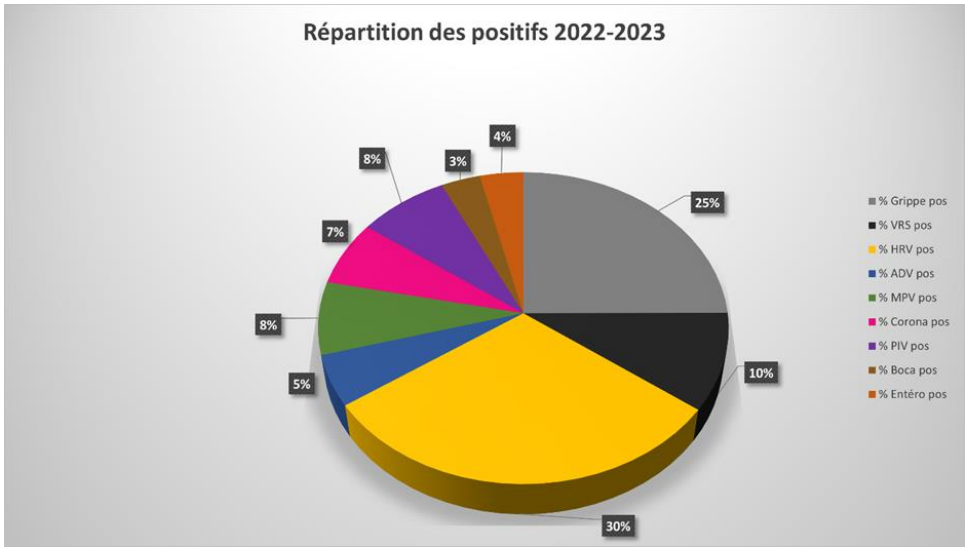


Figure 30 : Répartition des positifs saison 2022-2023

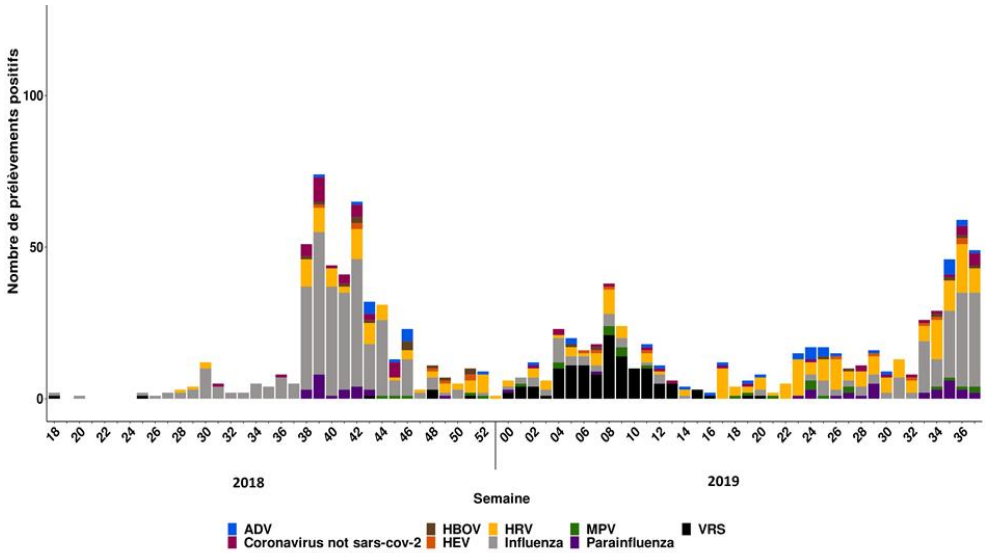


Figure 31 : Circulation de tous les virus respiratoires saison 2018-2019

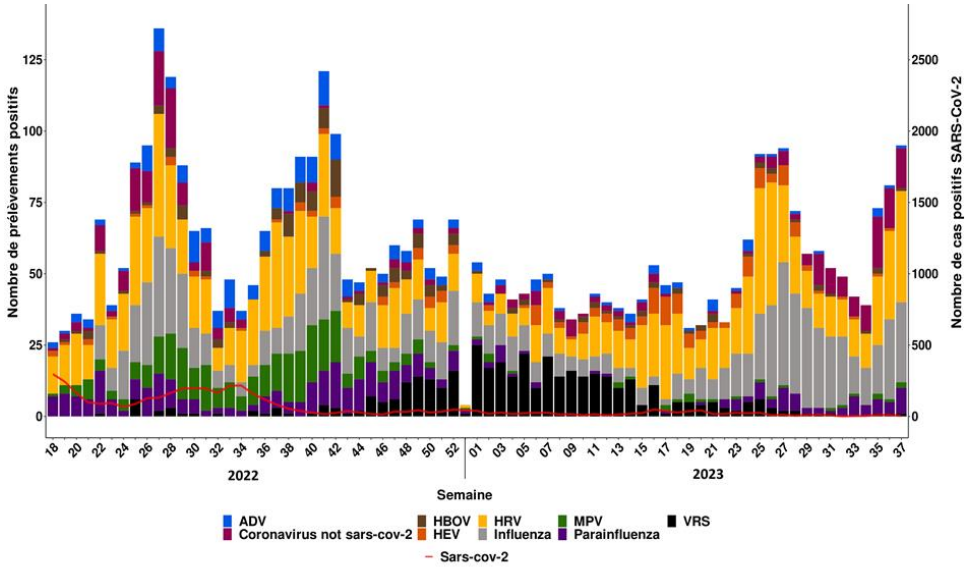


Figure 32 : Circulation de tous les virus respiratoires saison 2022-2023

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

3.3.1 Surveillance de la résistance des virus influenza aux antiviraux

Pour le CNR-HCL, les résultats obtenus grâce au séquençage complet du génome des virus influenza détectés a servi de base pour la surveillance de la résistance aux antiviraux.

Pour la saison 2021-2022, les séquences consensus majoritaires codant pour la protéine M2, la neuraminidase NA et la polymérase acide PA ont été analysées. Depuis la saison 2022-2023, pour chaque échantillon ayant une séquence interprétable, une analyse bioinformatique automatisée des séquences codant pour la protéine M2, la neuraminidase NA et la polymérase acide PA a été réalisée. De plus, afin de vérifier l'impact de cette analyse automatisée pour la saison 2022-2023 les séquences consensus disponibles pour la NA et PA ont été analysées afin de contrôler les résultats générés automatiquement.

Dans les deux cas, l'analyse consiste à détecter la présence éventuelle d'une mutation déjà connue pour conférer une résistance aux antiviraux, d'après les tableaux de l'OMS référencés ci-dessous :

- pour la NA et la résistance aux inhibiteurs de neuraminidase (INAs) :

https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-neuraminidase-(na)-amino-acid-substitutions-associated-with-reduced-inhibition-by-neuraminidase-inhibitors-(nais)

- pour PA et la résistance au baloxavir :

https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-polymerase-acidic-(pa)-protein-amino-acid-substitutions-analysed-for-their-effects-on-baloxavir-susceptibility

Nous ne rapportons dans ce dossier que les mutations potentiellement pertinentes d'après les tableaux de l'OMS.

L'étude de la sensibilité phénotypique par test fluorimétrique aux INAs des virus influenza a été réalisée par le CNR-HCL pour une sélection représentative de chacun des types/sous-types/lignages de virus ainsi que plus spécifiquement, pour certains échantillons détectés comme porteur d'une mutation d'intérêt par l'analyse de la séquence de la NA, après culture des virus choisis en cellules MDCK.

La résistance (ou réduction de la sensibilité) phénotypique est déterminée en fonction des variations des IC_{50} par rapport aux valeurs d'IC_{50} pour les virus de référence sauvages selon les critères de l'OMS.

3.3.1.1 Résistance des virus influenza aux adamantanes

Le séquençage du gène codant M2 pour les virus de type A permet de détecter la présence de mutations conférant une résistance aux adamantanes : L26F, V27A/D, A30T, S31N, G34E.

Au CNR HCL, le nombre de séquences analysées étaient respectivement :

- Saison **2021-22 : A(H1N1)pdm09** (**n=599**), **A(H3N2)** (**n=1094**)
- Saison 2022-23 A(H1N1)pdm09 (n=453), A(H3N2) (n=712)

Pour le **CNR-HCL**, pour les deux saisons **2021-2022 et 2022-23** tous les virus influenza A analysés sur le gène codant la M2 possédaient la mutation **S31N** conférant une **résistance aux adamantanes**.

Quelques particularités peuvent être mentionnées :

- **saison 2021-22** : un virus A(H3N2) muté **S31D** et un virus A(H3N2) était muté en **V27A**.
- **saison 2022-23** : deux virus A(H1N1) présentaient la mutation **L26F**, quatre virus A(H1N1) avaient la mutation **V27A** et deux virus A(H3N2) avaient la mutation **V27A**.

3.3.1.2 Résistance des virus influenza aux inhibiteurs de la neuraminidase

➢ ***Virus influenza A(H1N1)pdm09***

En se basant sur les tableaux de l'OMS, les positions analysées pour N1 des A(H1N1)pdm09 et autres N1 étaient les suivantes:

S110F, I117R/M/V, E119A/D/G/V, Q136K/R, G147R (associée H275Y), D151/E/G/N, R152K, Y155H, D199E/G/Y/N (N associée à H275Y), I223K/L/R/T/V, S247G/N/R, H275Y, R293K, N295S, Q313K (associée à I427T), S334N, I427T, I436N, P458T.

Au CNR HCL, le nombre de séquences analysées étaient respectivement :

- Saison 2021-22, **599 séquences N1**
- Saison 2022-23, **453 séquences N1**.

La mutation de résistance H275Y était la plus fréquemment détectée : **4 virus** au cours de la saison **2021-22** et **3 virus** en **2022-23**.

Nous détaillons ci-dessous les contextes d'émergence de ces virus résistants qui sont classiquement la sélection de virus résistant sous la pression de sélection par l'antiviral dans un contexte d'immunodépression.

- Le virus A/LyonCHU/021210426401_R21.833.42/2021 (NG du 25/11/2021) a été détecté chez un enfant de 13 mois très probablement immunodéprimé ayant reçu de l'oseltamivir (1er prélèvement positif 17/11/2021).

- Le virus A/LyonCHU/022019238901_R22.76.53/2022 (NG du 28/01/2022) a été détecté chez une enfant de 9 mois, présentant une atrésie des voies biliaires à la naissance et pour qui l'opération Kasaï (29/04/2021) a échoué. L'infection grippale (dépistée le 21/01/2022) a entrainé une décompensation oedémato-ascitique nécessitant hospitalisation et transplantation hépatique le 24.02.2022. Le virus muté a émergé suite au traitement par oseltamivir (du 23/01/2022 au 02/02/2022).

- Le virus A/LyonCHU/022066196101_R22.202.7/2022 (LBA du 12/04/2022) a été détecté chez un patient de 60 ans immunodéprimé dans un contexte de myélome multiple traité par chimiothérapie puis par autogreffe le 20/01/2022. Le patient a présenté des signes d'infections respiratoires fin mars 2022, un NG du 25/03/2022 n'a pas permis de détecter de virus influenza mais le LBA du 31/03/2022 était très positif pour le virus A(H1N1). Le patient a été traité par Tamiflu® (probablement du 01 au 05/04/2022). Mais en absence d'amélioration clinique, un nouveau LBA a été réalisé le 12/04/2022. Le patient est décédé dans ce contexte d'infection grippale sur terrain immunodéprimé suite à la surinfection par Pneumocystis et Aspergillose.

- Le virus A/LyonCHU/022083300701_R22.245.8/2022 (NG du 11/05/2022) a été détecté chez une enfant de 2 ans hospitalisée pour LAL; il s'agit très probablement d'une enfant immunodéprimée ayant reçu de l'oseltamivir (1er prélèvement positif 05/05/2022).

- Le virus A/LyonCHU/023014596001/2023 (H1N1) VRES23-069/0058 porteur de la mutation **H275Y (à 79%)** a été détecté sur un écouvillon nasopharyngé du 24/01/2023 chez un homme adulte de 40 ans hospitalisé en service d'hématologie clinique dans un contexte **d'immunodépression** (patient souffrant d'une LAM diagnostiquée en 2017, ayant reçu une allogreffe de CSH en 2019). L'infection par le virus de la grippe A(H1N1)pdm09 a été à l'origine d'une pneumopathie fébrile oxygéno-requérante chez ce patient et s'est compliquée d'une Aspergillose pulmonaire. Le 1er échantillon détecté positif pour le virus A(H1N1) dans notre laboratoire le 16/01/2023 ne portait pas de mutation de résistance. Un traitement par **Oseltamivir (Tamiflu®) a été instauré pour 10 jours**, expliquant l'émergence de la mutation de résistance dans le contexte de forte immunodépression du patient.

- Le virus A/LyonCHU/023032643101/2023 (H1N1)_VRES23-147/0046 porteur de la mutation **H275Y (100%)** a été détecté sur un **LBA** du 22/02/2023 chez un homme adulte de 54 ans souffrant de cirrhose alcoolique non sevrée depuis 2018, dans un contexte d'infection grippale nosocomiale. En effet, le 09/02/2023 la patient consulte aux urgences pour altération de l'état général révélant une décompensation oedémato-ascitique avec hémorragie digestive et dégradation neurologique ; il est hospitalisé en service d'HGE le 11/02/2023. Le 14/02/2023, le patient présente des frissons, une agitation et une dégradation respiratoire nécessitant une augmentation des besoins en oxygène et son transfert en réanimation. Le 1er échantillon détecté pour le virus A(H1N1) au laboratoire date du 16/02/2023 et ne présente pas de mutation de résistance. Un traitement par **Oseltamivir (Tamiflu®) a été instauré pour 5 jours** (du 16 au 21/02/2023), conduisant à l'émergence de la sélection de la mutation de résistance H275Y. Le virus a pu être isolé en culture cellulaire à partir du LBA du 22/02/2023, le test fluorimétrique réalisé sur cet isolat a permis de retrouver des valeurs **d'IC_{50} Oseltamivir : 170,44 nM** (HRI, *Highly Reduced Inhibition*); IC_{50} Zanamivir : 0,64 nM (NI, *Normal Inhibition*) correspondant à ce qui est classiquement observé en présence lorsque la NA est porteuse de la mutation H275Y.

- Le virus A/GrenobleCHU/023028836001/2023 (H1N1)_NOMS23-002/0011 porteur de la mutation **H275Y (100%)** a été détecté sur un écouvillon nasopharyngé du 19/01/2023 provenant d'un homme adulte de 53 ans hospitalisé à Grenoble pour lequel nous n'avons pas reçu d'information particulière.

Un virus A(H1N1) porteur de la mutation I223R a été détecté au cours de la saison **2022-23**.

- Le virus A/LyonCHU/023031721301/2023 (H1N1)_VRES23-143/0096 porteur de la mutation **I223R (100%)** a été détecté sur un écouvillon nasopharyngé du 21/02/2023 chez un homme adulte de 39 ans souffrant de diabète insulino dépendant depuis l'âge de 11 ans et d'insuffisance rénale chronique depuis 2016. Le patient a été transféré en réanimation pour dialyse. Le patient a présenté des signes de syndrome grippal depuis le 19/02/2023. Il n'a pas reçu de traitement antiviral particulier avant le prélèvement du 21/02/2023. A noter que ce même virus a aussi révélé la présence de délétion des AA 198 et 199 dans le gène PA (cf chapitre correspondant plus loin).

Nous n'avons pas testé d'isolat, mais d'après le rapport de l'OMS, les virus A(H1N1) porteurs de la mutation I223R présentent une augmentation des IC_{50} vis-à-vis de l'oseltamivir (13 à 45 fois, RI, *Reduced Inhibition*) et une augmentation modérée des IC_{50} vis-à-vis du zanamivir (8 à 12 fois).

Un virus A(H1N1) porteur de la mutation **S247N** a été détecté en **2022-23**. Cette mutation a peu d'impact sur les IC_{50} de l'oseltamivir (augmentation de 4 à 8 fois, NI, *Normal Inhibition*) et du zanamivir (augmentation de 2 à 5 fois, NI, *Normal Inhibition*).

➢ ***Virus influenza A(H3N2)***

En se basant sur les tableaux de l'OMS, les positions analysées pour N2 étaient les suivantes :
E119D/I/V, Q136K, T148I (associée à E119V), D151A/E/G/V, I222L/V/T (V, T associée à E119V), R224K, N245Y, Délétion 245-248, Délétion 247-250, K249E, E276D, R292K, N294S, N329K/R, S331R, S334R, R371K, Q391K.

Au CNR HCL, le nombre de séquences analysées étaient respectivement :

- Saison 2021-22, **1043 séquences N2**
- Saison 2022-23,**712 séquences N2**.

La **mutation S331R** a été détectée pour **2 virus A(H3N2)** en **2021-22** et pour **3 virus A(H3N2)** en **2022-23.**
Les contextes cliniques, mentionnés ci-dessous, ayant conduit au prélèvement respiratoire ne montrent pas de prise de traitement antiviral avant la détection des virus porteurs des mutations de résistance, les virus étaient donc d'emblée porteurs de cette mutation S331R.
D'après le rapport de l'OMS cette mutation S331R peut conduire à une augmentation variable des IC_{50} vis-à-vis de l'oseltamivir (x 5 à 77, NI à RI) et du zanamivir (x3-30, NI à RI).
L'analyse par fluorimétrie utilisant le substrat MUNANA réalisée au CNR HCL sur les isolats issus de la culture de ces échantillons sur cellules MDCK n'a pas révélé d'augmentation significative des IC_{50} de l'oseltamivir et du zanamivir (cf tableaux 34). La variabilité d'augmentation d'IC_{50} est liée au test phénotypique utilisé ; en effet, la présence de cette mutation entraine une baisse d'affinité de la NA vis-à-vis du substrat MUNANA expliquant la variabilité des résultats phénotypiques observés (Hussain et al., J Gen Virol 2021).

- Le virus A/Lyon/022010581601_101/2022 (NG du 13/01/2022) portant la mutation **S331R** a été détecté chez une patiente de 32 ans (consultation communautaire médecin sentinelle dans la Loire (42)), le virus était d'emblée porteur de la mutation, il n'y a pas eu de traitement par oseltamivir.

- Le virus A/LyonCHU/022043093301_R22.145.78/2022 (NG du 07/03/2022) portant la mutation **S331R** a été détecté chez une patiente de 19 ans ayant consulté aux urgences pour toux sèche mal tolérée et odynophagie mal tolérées. Il s'agissait d'un contexte de co-infection virus influenza A(H3N2) et SARS-CoV-2 (variant Omicron). Le virus A(H3N2) parait d'emblée porteur de la mutation (signes cliniques ayant débuté le 05/03/2022), il n'y a pas de notion de traitement par oseltamivir et il n'y a pas eu de mise en culture compte tenu de la co-infection avec le SARS-CoV-2.

- Le virus A/LyonCHU/022161684701/2023 (H3N2)_VRES22-370/0015, porteur de la mutation **S331R (99%)** a été détecté sur un écouvillon nasopharyngé du 26/09/2022 prélevé chez un homme de 67 ans. Ce patient a présenté un syndrome grippal (toux, asthénie) depuis le 23/09/2022 de retour d'un voyage en Israël. Il n'a pas été traité par Tamiflu® car ses symptômes avaient débuté plus de 48h avant sa prise en charge. Il a été hospitalisé 2 jours en Pneumologie avant retour à domicile.

- Le virus A/LyonCHU/023015805901/2023 (H3N2)_VRES23-075/0076, porteur de la mutation **S331R (99%)** a été détecté sur un écouvillon nasopharyngé du 25/01/2023 prélevé chez une femme de 34 ans ayant consulté aux Urgences pour dyspnée sur syndrome grippal (antécédents d'asthme) dont les symptômes avaient début la veille.

- Le virus A/LyonCHU/023017339201/2023 (H3N2)_VRES23-081/0027, porteur de la mutation **S331R (99%)** a été détecté sur un écouvillon nasopharyngé du 28/01/2023 prélevé chez une femme de 64 ans dans un contexte d'insuffisance rénale chronique (3 séances de dialyse par semaine) sur diabète insulino dépendant de type 2.

La mutation **N329K** a été détectée pour **un virus A(H3N2)** au cours de la saison **2021-22**.
Le contexte clinique pour ce prélèvement est détaillé ci-dessous.

- Le virus A/LyonCHU/022023591301_R22-093-84/2022 (aspiration trachéo bronchique du 04/02/2022) portant la mutation **N329K** a été détecté chez une femme de 67 ans sur un terrain BPCO post tabagique. La patiente a été hospitalisée en réanimation avec sédation, curarisation puis ventilation non invasive. Le virus était d'emblée porteur de la mutation. La patiente a été traitée par Tamiflu® du 04 au 09/02/2022 et a également été traitée par corticothérapie.

➢ ***Virus influenza de type B***

En se basant sur les tableaux de l'OMS, les positions analysées pour les NA des virus influenza B Victoria étaient les suivantes :
H101L, G104E, E105K, G108E, E117A/D/G/V, H134N/Q/Y, Q138R, P139S, G140R, Y142H, G145E/R, T146I/K/P, R150K, N151S, K152M/N, N169S, D197E/G/N/Y, A200T, I221L/N/T/V, G243S, A245T, S246P, G247D, H273Y, R292K, N294S, K360E, I361V, R374K, A395E, G407S, D432G/N, H439P/R, M464T,
T106I+P165L, G140R+N144K, Y142H+G145R, T146P+N169S, K186R +I262T, G247D+I361V

Au CNR HCL, le nombre de séquences analysées étaient respectivement :
- Saison 2021-22, **pas de circulation des virus influenza B**
- Saison 2022-23, **599 séquences NA influenza B**.

Concernant les virus influenza B, nous avons détecté des mutations dans des positions signalées dans les tableaux de l'OMS. Cependant, **ces mutations n'avaient pas d'impact significatif**. En effet, elles concernaient le peramivir qui n'est pas utilisé en France ou étaient soit en % faible, soit seule alors qu'elles doivent être associées à une autre mutation pour conférer une résistance, soit l'acide aminé muté ne correspondait pas à celui dentifié comme à l'origine d'une possible résistance.

Nous avons détecté :
- **11 virus influenza B** porteurs de la mutation **K360E** (>99%) dans la NA. Cette mutation K360E confère un très haut niveau de résistance au peramivir (x 165 IC_{50} du peramivir), mais cet antiviral n'est pas disponible en France. Cette mutation n'a pas d'impact sur la sensibilité à l'oseltamivir et au zanamivir, nous avons pu tester ces IC50 sur deux isolats obtenus à partir des virus détectés porteurs de cette mutation (cf tests fluorimétriques tableau 35).

- 3 virus étaient porteurs de mutations d'intérêt mais en très faible % et sans impact probable:
  - H134Q (6%) associée à **T146P** (8%) et **I221L** (8%);
  - **T146P** (7%) et **I221L** (7%) ;
  - **I221L** (9%).

3.3.1.3 Résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase : tests fluorimétriques

Ce test réalisé en présence de différentes concentrations d'antiviraux permet la mesure de l'IC_{50} (en nM) qui correspond à la concentration d'antiviral capable d'inhiber 50% de l'activité neuraminidase. Ce test nécessite la multiplication du virus sur cellules MDCK.

Saison 2021-2022

Au CNR-HCL, des isolats des différents types et de différentes provenance géographique ont été testés pour effectuer une surveillance globale de la résistance à l'oseltamivir et au zanamivir : virus influenza A(H1N1)pdm09 (N=28), A(H3N2) (N=35). Deux isolats de virus influenza B ont été testés sensibles aux INAs par test fluorimétrique.

Les valeurs moyennes des IC_{50} des isolats A(H1N1) et A(H3N2) étaient proches de celles des virus de référence sensibles.

Pour les isolats des virus A(H1N1)pdm09 (N=28) les résultats moyens étaient :

IC_{50} oseltamivir = 0,47 ± 0,25 nM et IC_{50} zanamivir = 0,51 ± 0,12 nM.

Pour les virus A(H3N2) (N=35) les résultats moyens étaient :

IC_{50} oseltamivir = 0,38 ± 0,12 nM et IC_{50} zanamivir = 0,88 ± 0,25 nM.

Nous avons également évalué par test fluorimétrique l'IC_{50} de l'oseltamivir et du zanamivir pour des isolats obtenus à partir de certains virus identifiés comme porteurs de mutations à des positions d'intérêt (tableau 34). Seuls les virus A(H1N1)pdm09 ont présenté un haut niveau de résistance à l'oseltamivir (ratio entre IC_{50} virus étudié et IC_{50} moyenne des virus sensibles > 100).

Nom du virus (sous-type)	Substitution en AA	IC_{50} oseltamivir (ratio vs moyenne IC_{50} virus sauvages)	IC_{50} zanamivir (ratio vs moyenne IC_{50} virus sauvages)
A(H1N1)			
A/LyonCHU/021210426401_R21.833.42/2021 (H1N1)pdm09	**H275Y**	**209,41 ± 0,90 (446)**	0,54 ± 0,03 (1,06)
A/LyonCHU/022019238901_R22.76.53/2022 (H1N1)pdm09	**H275Y**	**254,85 ± 4,88 (542)**	0,65 ± 0,04 (1,27)
A/LyonCHU/022066196101_R22.202.7/2022 (H1N1)pdm09	**H275Y**	**215,50 ± 35,94 (459)**	0,67 ± 0,02 (1,31)
A(H3N2)			
A/LyonCHU/022023591301_R22-093-84/2022 (H3N2)	**N329K**	0,81 ± 0,08 (2,13)	2,73 ± 0,33 (3,10)
A/Lyon/022010581601_101/2022 (H3N2)	**S331R**	0,79 ± 0,03 (2,08)	2,47 ± 0,71 (2,81)

Tableau 34: Résultats des IC_{50} de l'oseltamivir et du zanamivir obtenu par test fluorimétrique pour les isolats obtenus pour les virus A(H1N1) et A(H3N2) identifiés comme porteur d'une mutation d'intérêt dans la NA (saison 2021-22)

Saison 2022-2023

Au CNR-HCL, des isolats des différents types et de différentes provenance géographique ont été testés pour effectuer une surveillance globale de la résistance à l'oseltamivir et au zanamivir.

Les valeurs moyennes des IC_{50} des isolats A(H1N1), A(H3N2) et virus influenza B étaient proches de celles des virus de référence sensibles.
Pour les isolats des virus A(H1N1)pdm09 (N=9) les résultats moyens étaient :
IC_{50} oseltamivir = 0,47 ± 0,11 nM et IC_{50} zanamivir = 0,69 ± 0,20 nM.
Pour les virus A(H3N2) (N=13) les résultats moyens étaient :
IC_{50} oseltamivir = 0,37 ± 0,11 nM et IC_{50} zanamivir = 1,10 ± 0,48 nM.
Pour les virus B (N=12) les résultats moyens étaient :
IC_{50} oseltamivir = 18,30 ± 4,23 nM et IC_{50} zanamivir = 2,17 ± 0,51 nM.

Nous avons également évalué par test fluorimétrique l'IC_{50} de l'oseltamivir et du zanamivir pour des isolats obtenus à partir de certains virus identifiés comme porteurs de mutations à des positions d'intérêt (cf paragraphe sur les tests génotypiques pour le contexte clinique lié à l'isolement de ces virus). Seul un virus A(H1N1)pdm09 porteur de la mutation H275Y a présenté un haut niveau de résistance à l'oseltamivir (ratio entre IC_{50} virus étudié et IC_{50} moyenne des virus sensibles > 100).

Nom du virus (sous-type)	**Substitution en AA**	**IC_{50} oseltamivir (ratio vs moyenne IC_{50} virus sauvages)**	**IC_{50} zanamivir (ratio vs moyenne IC_{50} virus sauvages)**
A(H1N1)pdm09			
A/LyonCHU/023032643101/2023 (H1N1)_VRES23-147/0046	**H275Y**	**170,44 ± 14,55 (363)**	0,64 (0,92)
A(H3N2)			
A/LyonCHU/022161684701/2023 (H3N2)_VRES22-370/0015	**S331R** *(pas d'impact avec le test utilisant le MUNANA)*	0,75 ± 0,09 (2,03)	0,96 ± 1,32 (0,87)
Influenza B Victoria			
B/LyonRU/023031421001/2023_NRU23-005/0080	**K360E** *(impact que sur peramivir)*	22,90 ± 2,72 (1,25)	2,48 ± 0,66 (1,14)
B/LyonRU/023035703701/2023_NRU23-006/0036	**K360E** *(impact que sur peramivir)*	20,97 ± 2,07 (1,15)	2,33 ± 0,25 (1,07)
B/LyonRU/023010221301/2023_NRU23-002/0047	**T106L** *(pas d'impact attendu, impact si T106I+P165L)*	19,26 ± 0,52 (1,05)	1,05 ± 0,13 (0,48)
B/Grenoble/022210845101/2022_NOMS22-002/0020	**I262T** *(pas d'impact attendu, impact si I262T+K186R)*	20,06 ± 6,80 (1,10)	1,48 ± 0,03 (0,68)

Tableau 35 : Résultats des IC_{50} de l'oseltamivir et du zanamivir obtenu par test fluorimétrique pour les isolats obtenus pour les virus A(H1N1) et A(H3N2) identifiés comme porteur d'une mutation d'intérêt dans la NA (saison 2022-23)

3.3.1.4 Résistance des virus influenza au baloxavir

Le Baloxavir, non encore commercialisé en France, a un mode d'action différent de celui des inhibiteurs de la neuraminidase en ciblant la protéine PA. Cette protéine fait partie du complexe polymérase avec PB2 et PB1 et permet, par son activité endonucléase, de générer des amorces à partir d'ARNm cellulaire et d'initier la transcription de l'ARNm viral.

A ce jour Les mutations dans PA liées à une diminution de sensibilité au Baloxavir sont :
E23G/K/R, L28P, K34R, M34I (type B), A36V, F36V (type B), A37T, I38F/L,M/N/S/T/V/K?, E119D/K?/E?, E120D (type B), E198K, E199D/G, G199R.
Bilan mis à jour d'après le bilan OMS du **07/03/2023** :
https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-polymerase-acidic-(pa)-protein-amino-acid-substitutions-analysed-for-their-effects-on-baloxavir-susceptibility

Arbitrairement, on considère qu'il y a un impact si dans un test phénotypique, le ratio de l'IC_{50} du baloxavir du virus étudié par rapport au virus sauvage est >3.

Pour le **CNR-HCL**, pour la saison 2021-2022, en considérant seulement les séquences consensus complètes interprétables pour la séquence codant PA pour les virus **A(H1N1)** (n= **548**) et **A(H3N2)** (n=**1019**) nous n'avons pas détecté de mutation liée à une résistance au baloxavir.

Pour le **CNR-HCL**, pour la saison 2022-2023, en considérant seulement les séquences consensus complètes interprétables pour la séquence codant PA pour les virus **A(H1N1)** (N=353), **A(H3N2)** (N=584) et influenza B (N= 437**)** nous avons détecté quelques virus A(H1N1) et A(H3N2) porteurs de mutations liées à une résistance au baloxavir. Nous n'avons cependant pas d'isolat pour ces échantillons.

Concernant les virus **A(H1N1)**

- Le virus A/LyonRU/022216396001/2022 (H1N1)_NRU22-009/0063 a été détecté porteur de la mutation **E199G (99%)** sur un écouvillon nasopharyngé du 20/12/2022 prélevé chez une femme de 38 ans, vaccinée contre la grippe dans un contexte communautaire. Cette mutation E199G est décrite comme conférant une augmentation faible de l'IC_{50} du baloxavir (x1-4).
- Le virus A/LyonCHU/023031721301/2023 (H1N1)_VRES23-143/0096 a été détecté comme **délété des acides aminés en position 198 et 199 dans PA**. L'impact de ces délétions sur la sensibilité au baloxavir n'est pas connu. Ce virus est aussi porteur de la mutation **I223R (100%)** dans la NA (cf chapitre précédent). Ce virus a été détecté sur un écouvillon nasopharyngé du 21/02/2023 chez un homme adulte de 39 ans souffrant de diabète insulino dépendant depuis l'âge de 11 ans et d'insuffisance rénale chronique depuis 2016. Le patient a été transféré en réanimation pour dialyse. Le patient a présenté des signes de syndrome grippal depuis le 19/02/2023. Il n'a pas reçu de traitement antiviral particulier avant le prélèvement du 21/02/2023.
- **1 virus A(H1N1)** a été détecté porteur de la mutation **E23K à un % faible de 17%**. La mutation E23K (100%) confère une augmentation de 7à 13 fois de l'IC_{50} du baloxavir.

Concernant les virus **A(H3N2)**

- Le virus A/LyonCHU/023000984201/2023 (H3N2)_VRES23-008/0049 a été détecté porteur de la mutation **E23G (91%)** sur un écouvillon nasopharyngé du 03/01/2023 chez un homme âgé de 87 ans. Cette mutation confère une faible augmentation de 2 à 3 fois de l'IC_{50} du baloxavir.
- **2 virus A(H3N2)** ont été détectés porteurs de la mutation I38V chez une même patiente (bébé de 6 mois) sur des écouvillons nasopharyngés prélevés les 22/01/2023 et 30/01/2023. Cette mutation confère une très faible augmentation de 1 à 2 fois de l'IC_{50} du baloxavir.
- **2 virus A(H3N2)** ont été détectés porteurs d'une délétion de l'acide aminé en position 38. L'impact de cette délétion n'est pas connue.

3.3.2 SARS-CoV-2 et résistance aux antiviraux

Très peu de molécules antivirales sont disponibles pour lutter contre le SARS-CoV-2. En France, seul l'utilisation de Veklury® (remdesivir) et du Paxlovid® (nirmatrelvir (NTV) + ritonavir) est possible. Le Paxlovid® est recommandé en première intention pour les patients présentant un risque d'évolution vers une forme sévère de COVID-19, mais il est également étudié en association avec le remdesivir dans les infections sévères (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3447571/fr/traitement-de-la-covid-19). Le remdesivir est recommandé en seconde intention en cas d'impossibilité d'utilisation du Paxlovid® ou dans les formes graves (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3403611/fr/veklury-remdesivir-covid-19).

Dans ce contexte, le CNR-HCL a mis en place en 2023 une surveillance de la résistance au NTV et continuera le déploiement de cette surveillance en 2024 par l'intégration du remdesivir. Cette surveillance se base sur les résultats obtenus grâce au séquençage complet du génome des virus SARS-CoV-2 ainsi que sur des tests phénotypiques réalisés sur des représentants des souches circulantes ou en cas de suspicion d'échec thérapeutique. L'analyse phénotypique se base sur le développement d'un test de sensibilité mesurant la concentration inhibitrice (IC_{50}) à l'aide d'une nouvelle méthode basée sur l'analyse cellulaire en temps réel (RTCA) (voir paragraphe évolution des techniques).
Pour chaque échantillon analysé en séquençage, les séquences consensus majoritaires codant pour la protéase Mpro (cible du NTV) ont été analysées afin de détecter la présence éventuelle d'une mutation déjà connue pour conférer une résistance aux NTV. La résistance génétique est en effet définie sur la base de la présence de mutations décrites pour impacter les IC_{50}. Il n'existe pas aujourd'hui de consensus concernant les valeurs limites d'augmentation des IC_{50} pour conclure à une résistance. L'évaluation de ces limites est actuellement en cours mais nous considérons comme à risque de résistance toutes augmentations d'au moins un facteur deux par rapport à la moyenne des IC_{50} des souches du même groupe génétique.
La base de données en ligne de Stanford permet le référencement en temps réel des mutations d'intérêt et est accessible publiquement à l'adresse https://covdb.stanford.edu/drms/3clpro/

L'ensemble des séquençages réalisées par la plateforme genEPII du gène codant pour la protéase MPro des virus SARS-CoV-2 ont été analysés et ont permis de détecter :

- 122 mutations T21I. Cette mutation est à l'origine d'une augmentation des IC_{50} d'un facteur 4.
- 5 mutations T45I. Cette mutation est à l'origine d'une augmentation des IC_{50} d'un facteur 4.
- 18 mutations M49I. Cette mutation est à l'origine d'une augmentation des IC_{50} d'un facteur compris entre 2 et 25.
- 43 mutations L50F. Cette mutation est à l'origine d'une augmentation des IC_{50} d'un facteur 4.
- 18 mutations A173T. Cette mutation est à l'origine d'une augmentation des IC_{50} d'un facteur 4.
- 1 mutation A173V. Cette mutation est à l'origine d'une augmentation des IC_{50} d'un facteur 2
- 1 mutation P168del. Cette mutation est à l'origine d'une augmentation des IC_{50} d'un facteur 5.
- 4 mutations P252L. Cette mutation est à l'origine d'une augmentation des IC_{50} d'un facteur 6.
- 12 mutations T304I. Cette mutation est à l'origine d'une augmentation des IC_{50} d'un facteur 5.

L'augmentation des IC_{50} a été obtenus à partir de la littérature et notamment des articles suivants :

- Iketani, S., Mohri, H., Culbertson, B. et al. Multiple pathways for SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir. Nature 613, 558–564 (2023). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05514-2
- Ip JD, Wing-Ho Chu A, Chan WM, Cheuk-Ying Leung R, Umer Abdullah SM, Sun Y, et al. Global prevalence of SARS-CoV-2 3CL protease mutations associated with nirmatrelvir or ensitrelvir resistance. eBioMedicine. 1 mai 2023;91:104559.

Des isolats des différents types et de différentes provenances ont été testés pour effectuer une surveillance globale de la résistance au NTV : virus SARS-CoV-2, clade 21J (N=15), 21K (N=8) et 22B (N=8).
La valeur moyenne d'IC_{50} d'une souche de la souche de référence nous servant de contrôle qualité est de 26 ± 6 nM.
Les valeurs moyennes des IC_{50} des isolats 21J, 21K et 22B étaient proches de celles du virus de référence sensible :

- Pour les isolats des virus 21J (N=15) les résultats moyens étaient : IC_{50} NTV = 39 ± 25 nM.
- Pour les isolats des virus 21K (N=8) les résultats moyens étaient : IC_{50} NTV = 16 ± 9 nM.
- Pour les isolats des virus 22B (N=8) les résultats moyens étaient : IC_{50} NTV = 33 ± 9 nM.

Nous n'avons pas pu évaluer par test phénotypique l'IC_{50} du NTV pour les virus identifiés comme porteurs de mutations à des positions d'intérêt en raison de l'impossibilité d'isoler ces souches provenant d'échantillons majoritairement inactivés.

La mise en place de cette surveillance n'a pas permis d'évaluer précisément l'incidence de circulation de ces résistances ni de détailler les contextes d'émergence de ces virus résistants.
Pour compléter cette surveillance, le CNR-HCL participe à l'étude clinique OPTICOV promu par l'Inserm-ANRS qui a pour objectif d'évaluer si une thérapie antivirale combinant deux antiviraux (nirmatrelvir/r + remdesivir) et/ou une augmentation de la durée du nirmatrelvir/r de 5 à 10 jours améliore l'efficacité antivirale et limite l'apparition de résistance et de rebond virologique post-traitement. Dans ce contexte, le CNR-HCL a pour mission d'évaluer l'émergence de résistance sous traitement.

IPP (Institut Pasteur Paris)

Nous avons utilisé le un pipeline développé au CNR-IPP (cf §2.1) pour rechercher les mutations associées à une réduction de la sensibilité aux antiviraux.

- **Résistance des virus influenza aux adamantane**s.

Le nombre de séquences du gène M2 analysées au CNR-IPP était respectivement :

- Saison **2021-22 :** A(H1N1)pdm09 (n=64), A(H3N2) (n=101)
- Saison **2022-23** : A(H1N1)pdm09 (n=74), A(H3N2) (n=303)

L'analyse des séquences du gène M2 a montré que tous les virus analysés pour les saisons 2021-22 et 2022-23 présentent la mutation **S31N** associée à la résistance aux adamantanes

- **Résistance des virus influenza au baloxavir**

A l'aide du pipeline mis en place, le CNR-IPP a recherché les mutations associées à une réduction de la sensibilité au Baloxavir/Marboxil telles que compilées sur le site de l'OMS (https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-polymerase-acidic-(pa)-protein-amino-acid-substitutions-analysed-for-their-effects-on-baloxavir-susceptibility)

Le nombre de séquences du gène PA analysées au CNR-IPP était respectivement :

- Saison **2021-22 :** A(H1N1)pdm09 (n=60), A(H3N2) (n=78), B-VIC (n=0)
- Saison **2022-23** : A(H1N1)pdm09 (n=67), A(H3N2) (n=267) , B-VIC (n=141)

Les mutations suivantes ont été détectées (Tableau 36).

La mutation E199D pour un virus A(H1N1)pdm09 d'un patient hospitalisé et le mutation G199R pour un virus B-VIC d'un patient vu par le réseau Sentinelles. Ces mutatoins sont connues pour se traduire respectivement par une augmentaton de l'IC50 d'un facteur 3 et 2 et par conséquent avec un impact minime voire négligeable sur la sensibilité à cet antiviral.

Type (clade)	Souche	Mutation	Fold-change IC50 Baloxavir§	Age (ans)	Immunodep	Origine	traitement antiviral
H1N1pdm (6B.1)	A/Le_Mans/15006/2022	E199D	3	54	Pas d'info	Hôpital	Pas d'info
VIC (V1A.3a.2)	B/Bretagne/09136/2023	G199R	2	33	Non	Sentinelles	Pas de traitement antiviral

§: les valeurs sont issues de la base OMS de description des mutations

Tableau 36 : Récapitulatif des mutations identifiées dans la NA des séquences analysées au CNR-IPP pour les saisons 2021-22 et 2022-23 et inforamtions relatives aux patients dont les prélèvements sont issus.

- **Résistance des virus influenza aux inhibiteurs de la neuraminidase**

A l'aide du pipeline mis en place, le CNR-IPP a recherché les mutations associées à une réduction de la sensibilité (RI) ou à une forte réduction de la sensibilité (HRI) aux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) osetamivir et zanamivir telles que compilées sur le site de l'OMS (https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/laboratory-network/quality-assurance/antiviral-susceptibility-influenza/).

Le nombre de séquences du gène NA analysées au CNR-IPP était respectivement :

- Saison **2021-22 :** A(H1N1)pdm09 (n=64), A(H3N2) (n=102), B-VIC (n=0)
- Saison **2022-23** : A(H1N1)pdm09 (n=77), A(H3N2) (n=306) , B-VIC (n=101)

Les mutations suivantes ont été détectées (Tableau 36).

Pour les virus **A(H1N1)pdm09**, 4 virus présentaient la mutation **S47N** associée dans un cas à la mutation **I223V**. Aucune de ces mutations seule n'est associée à une réduction de la sensibilité aux INA.

Pour les virus **A(H3N2)**, détection de mutations associées à forte réduction de la sensibilité à l'oseltamivir ainsi qu'à une réduction de la sensibilité au zanamivir chez deux patients avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ayant développé une résistance sous traitement par oseltamivir puis traités par zanamivir. Pour un premier patient, détection de la mutation **R292K** apparue sous traitement par oseltamivir puis 2 mois plus tard détection de la **délétion 245-248** après une phase de traitement par zanamivir.

Pour le deuxième patient, détecton de la mutation **E119V** associée à une réduction de la sensibilité à l'oseltamivir mais non au zanamivir, pour un prélèvement réalisé après traitement par oseltamivir suivi d'un traitement par zanamivir.

L'isolement viral n'ayant pu être réalisé, la sensibilité phénotypique par test fluorométrique n'a pas pu être testée pour ces deux cas.

Pour les virus **B-ViC**, détection de mutations dans la NA pour 4 prélèvements issus de la surveillance Sentinelles sans notion de traitement antiviral. Il s'agissait de la mutation **K360E** connnue pour être associée à une forte réduction de la sensibilité au peramivir, non disponible en France, de la mutation **T106I** qui seule n'est pas décrite comme mutation associée à une réduction de la sensibilité aux INA mais qui associée à la mutation P165L confère une réduction de la sensibiltié au zanamivir mais non à l'oseltamivir, et dans deux cas de la mutation **I262T** qui seule n'est pas décrite comme mutation associée à une réduction de la sensibilité aux INA mais qui associée à la mutation K186R confère une réduction de la sensibilité au zanamivir mais pas à l'oseltamivir.

Type (clade)	Souche	Mutation	N2 numbering*	Oseltamivir	Fold-change IC50 oseltamivir§	Zanamivir	Fold-change IC50 zanamivir§	Age (ans)	Date prél	Immunodep	Origine	traitement antiviral
H1N1pdm (6B.1)	A/Ile_de_France/59299/2022	**S247N**	246	NI	4–8	NI	2–5	35		Non	Sentinelles	Pas de traitement antiviral
H1N1pdm (6B.1)	A/GARCHES/60651/2022	**S247N**	246	NI	4–8	NI	2–5	22		Non	Hopital	Pas d'info
H1N1pdm (6B.1)	A/PARIS/16713/2023	**I223V+S247N** (1)	222+246	NI:NI	6:4-8	NI:NI	2:2-5	46		Pas d'info	Hopital	pas d'info
H1N1pdm (6B.1)	A/PARIS/59599/2022	**S247N**	246	NI	4–8	NI	2–5	73		Pas d'info	Hopital	pas d'info
H3N2 (3C.2a)	A/PARIS/05459/2023	**R292K**	292	HRI	>10000	NI/RI/HRI	3–134	38	08/02/2023	Greffe de CSH	Hopital	Traitement par Oseltamivir 10 jours en Janvier 2023 et puis par Zanamivir du 06 Mars au 16 Mars 2023.
	A/Ile_de_France/10441/2023*	**Del 245–248**	245–248	HRI	157–222	NI/RI	3-21		05/04/2023			
	A/PARIS/13583/2023*	**Del 245–248**	245–248	HRI	157–222	NI/RI	3-21					
H3N2 (3C.2a)	A/PARIS/01327/2023	**E119V**	119	RI/HRI	18–2057	NI	1–7	49		Greffe de CSH	Hopital	Oseltamivir puis Zanamivir - prélèvement post-traitement
VIC (V1A.3a.2)	B/Champagne_Ardenne/09137/2023	*K186R+***I262T** (2)	*187+263*	*NI*	*3*	*RI*	17	26		Non	Sentinelles	Pas de traitement antiviral
VIC (V1A.3a.2)	B/Centre/08371/2023	**K360E**	358–359i	NI	2	NI	2	69		Non	Sentinelles	Pas de traitement antiviral
VIC (V1A.3a.2)	B/Lorraine/05910/2023	**T106I** *+P165L* (3)	*108+166*	*NI*	*4*	*RI*	14	52		Non	Sentinelles	Pas de traitement antiviral
VIC (V1A.3a.2)	B/Paris/02635/2023	*K186R+***I262T** (2)	*187+263*	*NI*	*3*	*RI*	17	35		Non	Sentinelles	Pas d'info

(1) Non décrit dans la base OMS, les valeurs pour chacune des mutations isolées sont indiquées
(2, 3) Non décrit dans la base OMS isolément mais décrte avec la mutation indiquée en italique. Les valeurs sont celles des doubles mutants.
* : même prélèvement avec historique de congélation différent
§: les valeurs sont issues de la base OMS de description des mutations

Tableau 37 : Récapitulatif des mutations identifiées dans la NA des séquences analysées au CNR-IPP pour les saisons 2021-22 et 2022-23 et inforamtions relatives aux patients dont les prélèvements sont issus.

- **Résistance du SARS-CoV-2 aux antiviraux**

Le CNR-IPP a utilisé le pipeline mis en place (cf §2.1) pour la recherche de mutations du SARS-CoV-2 associées à la résistance aux traitements antiviraux (remdesivir et nirmatrelvir, ..) ou à l'échappement à la neutralisation par les anticorps monoclonaux, telles que décrites dans la bse de données de'Université de Stanford (SARS-CoV-2, https://covdb.stanford.edu/).

Ces analyses ont été plus spécifiquement mises en œuvre pour répondre à des demandes spécifiques adressées au CNR-IPP notamment pour des demandes d'orientation de traitement:

- CH Lons le Saulnier : Infection persistante chez un patient immunodéprimé présentant une forme grave après arrêt du traitement par Paxlovid – absence de mutations dans la séquence de la RdRp (nsp12) et de la protéase
- Cochin : patient immunodéprimé traité par plasma convalescent et remdesivir avec excrétion prolongée – nombreuses mutations sur la Spike réduisant ou abolissant la neutralisation par AcMc
- Necker, St Joseph : patiente transplantée cardiaque immunodéprimée avec infection persistante – identification de mutations majoritaires ou minoritaires T20I, P323L et G671S associées à une réduction modérée de la sensibilité au remdesivir dand la RdRp (nsp12) et accumulation de mutations uniques dans la Spike
- Necker : patiente immunodéprimée en échec de traitement par AcMC – identification d'une mutation P323L dans la RdRp (nsp12) rapportée comme pouvant induire une réduction modérée de la sensibilité au remdesivir, ainsi que d'une mutation majoritaire P132H ainsi que plusieurs autres muatations minoritaires dans la 3LCPro (nsp5) mais qui n'ont pas été décrites comme étant associées à une réduction de la sensibilité au nirmatrelvir. Egalment présence de nombreuses mutations dans la Spike associées à un échappement à la neutralisation par l'ensembe des AcMc disponibles.
- CHU Lille : patient immunodéprimé avec infection persistante – identification de la mutation P132H dans la 3LCPro (nsp5) non décrite comme étant associée à une réduction de la sensibilité au nirmatrelvir, mutations P323L, Y521C et G671S dans la RdRp (nsp12) sans lien avec une réduction de sensibilité au remdesivir ; nombreuses mutations dans la Spile associées à un échappement à la neutralisation par les AcMc à l'esxception du Sotrovimab.
- CH Valenciennes : patient immunodéprimé avec infection persistante - identification de la mutation P132H dans la 3LCPro (nsp5) non décrite comme étant associée à une réduction de la sensibilité au nirmatrelvir et des mutations P323L et G671S dans la RdRp (nsp12) sans lien avec une réduction de sensibilité au remdesivir ; nombreuses mutations dans la Spile associées à un échappement à la neutralisation par les AcMc à l'esxception du Sotrovimab.
- CHI Elbeuf Louviers : patient au stade SIDA avec infection persistante - identification de la mutation P132H dans la 3LCPro (nsp5) non décrite comme étant associée à une réduction de la sensibilité au nirmatrelvir et des mutations D155G et P323L dans la RdRp (nsp12) sans lien avec une réduction de sensibilité au remdesivir ; nombreuses mutations dans la Spile associées à un échappement à la neutralisation par l'ensemble des AcMc disponibles.

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France (échanges de données, périodicité, analyse commune) ou d'autres réseaux nationaux de surveillance le cas échéant ;

Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens (ECDC) : lister les réseaux auxquels le CNR et ses laboratoires associés participent et leur contribution (expertise, envoi de données, de souches, ...)

.

3.4.1 Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France

Pendant la période de surveillance active, les données de la surveillance virologique issue des réseaux Sentinelles et RENAL pour la région Nord et la région Sud sont compilées par le Centre coordonnateur du CNR (CNR-IPP) et transmises de façon hebdomadaire à Santé Publique France. Ces données sont ainsi mises en commun avec les données de surveillance du réseau Sentinelles et les données collectées par SpF (réseau OSCOUR, surveillance des cas graves, etc..). Ces données hebdomadaires sont analysées et font l'objet d'une évaluation des tendances lors d'une discussion téléphonique hebdomadaire dans la perspective de la rédaction du bulletin hebdomadaire de SpF et de la transmission des données au réseau européen EISN/ECDC.

Depuis l'année 2023, les données du réseau SOS Medecin ainsi que les données du réseau de laboratoires privés RELAB sont aussi collectées et analysées par les CNR de l'hexagone. Ces réseaux adresssent a leurs Laboratoires correspondants (organisation CNR nord et CNR sud) des echantillons pour mise en culture des virus respiratoires.

Dans le cadre de la pandémie de COVID-19, les laboratoires du CNR se sont adaptés aux multiples évolutions des modalités de centralisation des données. Des interactions régulières avec SpF concernant la surveillance du SARS-CoV-2 ont été mises en place à partir de juin 2020 de façon hebdomadaire. Suite à l'émergence des variants du SARS-CoV-2 en janvier 2021 et la mise en place du consortium EMERGEN pour le séquençage, des réunions hebdomadaires ont été organisées entre les 4 plateformes publiques de séquençage. Le CNR-HCL a également régulièrement participé aux réunions des laboratoires de l'ANRS AC43 également impliqués dans le séquençage dans le cadre du consortium EMERGEN. Des interactions, notamment via la SFM ont également eu lieu avec les laboratoires publics et privé en charge du diagnostic et du dépistage afin d'harmoniser l'interprétation des résultats des tests de RT-qPCR.

Enfin, la surveillance syndromique Bronchiolite est renforcée, avec la surveillance genomique par séquencage des VRS qui va être réalisée en complément de la surveillance par détection et sous-typage.

Ces données influenza, SARS-CoV-2 et VRS sont colligées pour être envoyées a l'ECDC sur une base hebdomadaire.

3.4.2 Contribution aux réseaux de surveillance européens

Le CNR-IPP et le CNR-HCL font partie du **consortium AURORAe** piloté par l'ECDC et coordonné par le RIVM, Pays-Bas, mis en place en 2022. L'objectif du projet AURORAe est de fournir un soutien aux activités et un renforcement des capacités des laboraroires de l'UE/EEE et de la région OMS-EURO pour les analyses microbiologiques sur le SARS-CoV-2 et les virus influenza.

Le CNR-IPP intervient plus spécifiquement comme co-coordinateur des WP2 et WP3 du consortium. Dans le cadre du WP2 (capacités bioinformatiques), le CNR-IPP a contriibué à l'organisation et l'analyse des résultats d'un EQA bioinformatique visant à évaluer les performances des laboratoires en termes de séquençage et d'analyse bioinformatique des séquences pour les virus influenza et le SARS-CoV-2. Dans le cadre du WP3 (capacités

laboratoire), le CNR-IPP a notamment contribué à la mise en place des procédures pour l'apport d'un soutien pour l'analyse de prélèvements ou de souches virales aux laboratoires qui en feraient la demande et apporté un soutien technique en ligne à un laboratoire.

Le CNR-HCL est associé au RIVM pour la préparation des EQA influenza pour le réseau de l'ECDC ERLI-net, dans le cadre du consortium AURORAe. Ce contrôle de qualité porte sur :

- tests moléculaire de détection typage et sous-typage
- isolement et caractérisation antigénique et génétique
- test de sensibilité aux inhibiteurs de la neuraminidase)

Le CNR-IPP est également intervenu dans ce cadre en 2023 pour la vérification de la sensibilité aux INA pour deux échantillons du panel en amont de sa distribution.

Le CNR-IPP contribue à l'analyse de l'efficacité vaccinale par clade et sous-clade pour les virus influenza et pur le SARS-CoV-2 dans le cadre du projet **iMove/iMove+** puis projet **VEBIS** financés par l'UE puis par l'ECDC.

Réseau GIHSN : le CNR HCL est associé au réseau de surveillance hospitalier international soutenu par la foundation for Influenza reasearch, en lien avec l'OMS. Il coordonne les analyses virologiques réalisées par les laboratoire du reseaun et participe a la mise en place de procédures de séquencage dans les laboratoires participant au réseau (webinaires, et laboratoire de recours).

Le CNR partage les données agrégées du VRS du réseau RENAL avec le RIVM dans le cadre du projet Européen **IMI PROMISE**. L'objectif est la mise en place de l'ossature du système de surveillance du VRS Européen. Ce système une fois mis en place sera pris en charge par l'ECDC à horizon 2024. La France est l'un des principaux pays contributeurs autant en termes de données que d'expertise depuis le début du projet en 2023. Le bulletin est accessible au lien suivant: Electronic Fortnightly Bulletin - Promise (imi-promise.eu). Le groupe de travail se réunit une fois par mois en ligne.

Le CNR participe au Genotype Working Group Européen piloté par RIVM dans le cadre du projet Européen IMI PROMISE. L'objectif est de partager l'expérience, des échantillons et les protocoles de séquençage NGS VRS. Ce groupe de travail se réunit une fois par mois et regroupe les principaux centres européens experts en séquençage du VRS.

3.4.3 Contribution aux réseaux de surveillance de l'OMS et autres réseaux globaux

Les laboratoires du CNR-HCL et -IPP font partie du **Global Influenza Surveillance and Response System** (GISRS) du Global Influenza Program (GIP) de l'OMS. L'OMS a accès aux données du CNR par l'intermédiaire du fichier TESSy pour les CNR-IPP et -HCL.

Les laboratoires du CNR-HCL et -IPP font partie du **Global Influenza Surveillance and Response System** (GISRS) du Global Influenza Program (GIP) de l'OMS. L'OMS a accès aux données du CNR par l'intermédiaire du fichier TESSy pour les CNR-IPP et -HCL.

Les laboratoires du CNR sélectionnent un échantillonnage de souches isolées (IPP, HCL) ou de prélèvements (IPP) d'intérêt (prélèvements ou souches de patients hospitalisés ou vaccinés) mais aussi de prélèvements ou souches représentatifs de la circulation (différentes origines géographiques et différents types et sous-types viraux détectés) au cours de la saison de surveillance. Ceux-ci sont envoyés par les CNR-IPP et -HCL au CCOMS de Londres avant les réunions OMS de détermination de la nouvelle composition vaccinale en février et septembre et par le CNR-IPG au CCOMS d'Atlanta.

Le CNR-HCL a effectué un envoi en décembre 2021 d'une sélection d'isolats du début de la circulation des virus grippaux en métropole et aussi en provenance de La Réunion (1 A H3N2) et de Mayotte (7 A H3N2). Pour les virus isolés en métropole dans la surveillance communautaire et hospitalière la sélection a porté sur 5 isolats A(H3N2)

et 14 isolats A(H1N1)pdm09. Parmi les virus A(H1N1)pdm09 4 virus ont été cultivés sur cellules MDCK et sur œufs de poule embryonnés et les 2 productions ont été envoyées au CCOMS.

Pour la saison 2022/2023 le CNR-HCL a sélectionné des isolats de la surveillance en métropole dont 4 virus A(H1N1)pdm09, 15 virus A H3N2 et 6 virus B-Lignage Victoria. Un des virus A/ H3N2 avait été isolé sur œufs de poule embryonnés. Nous avons également sélectionné des isolats en provenance de La Réunion (2 A-H1N1)pdm09 et 1 A/H3N2) détectés en septembre-octobre 2022. Ces isolats ont été envoyés au CCOMS en décembre 2022.

Le CNR-IPP a efffectué les envois suivants au CCOMS de Londres :

Saison 2021-22

- décembre 2021 : A(H1N1)pdm09 14 prélèvements et 7 isolats ; A(H3N2) 10 prélèvements et 8 isolats
- juillet 2022 : A(H1N1)pdm09 14 prélèvements; A(H3N2) 14 prélèvements ;
- septembre 2022 : A(H3N2) 5 prélèvements et 6 isolats

Saison 2022-23

- novembre 2022 : A(H1N1)pdm09 8 prélèvements et 9 isolats ; A(H3N2) 9+4 prélèvements et 9+2 isolats ; B-Victoria 5 prélèvements et 4 isolats
- juillet 2023 : A(H1N1)pdm09 15 prélèvements et 15 isolats ; A(H3N2) 14 prélèvements et 14 isolats ; B-Victoria 15 prélèvements et 15 isolats

Par ailleurs, les laboratoires du réseau GISRS de l'OMS sont tenus de participer aux contrôles qualité externe organisés par l'OMS depuis 2007.

Le CNR-HCL et le CNR-IPP ont ainsi participé avec succès aux EQAP (External Qulaity Assessment Program) de l'OMS en 2021 pour la détection des virus influenza et du SARS-CoV-2 par RT-PCR (panel 20) ainsi qu'en 2022 pour la détection des virus influenza et du SARS-CoV-2 par RT-PCR et de l'évaluation génotypique et phénotypique de la sensibilité des virus influenza aux antiviraux (panel 21). Le CNR-IPP a également participé en 2021 à l'EQA organisé par l'OMS pour la détection et le typage moléculaire du VRS.

Le CNR-HCL et sa plateforme de séquencage GENEPII joue le role de laboratoire central pour le réseau du Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN) assurant le séquencage et l'intégration des données de séquencage réalisés par les laboratoires du GIHSN. Au cours de l'hiver 22-23, l'analyse des données phylogénétiques des virus détectés dans le réseau pour lesquels une oxygénothérapie a été nécessaire (formes grave) n'a pas pu objectiver de lignage ou de marqueur moléculaire associé a un risque plus élevé de faire une forme sévère. Un rapport d'activité a été transmis a l'OMS préalablement a la réunion pour la décision de la composition vaccinale.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Les résultats des analyses réalisées par le CNRVIR-LA-IPG, sont pour chacun des prélèvements reçus au CNR communiqués par télétransmission, liaison apicrypt, fax voire, messagerie sécurisée Bluefiles au médecin et/ou au laboratoire ayant adressé le prélèvement.

Par ailleurs, chaque semaine pour la Guyane ou dès qu'ils sont disponibles pour les Antilles, les résultats sont adressés aux ARS (ARS Martinique, ARS Guadeloupe ou ARS Guyane) et cellules SpF (Antilles ou Guyane) concernées sous forme de fichier informatique, envoyé par messagerie électronique (en cas de données identifiantes cet envoi est réalisé par messagerie sécurisée Bluefiles).

Comme le CNR-HCL et le CNR-IPP, , le CNRVIR-LA IPG fait partie Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) du Global Influenza Program (GIP) de l'OMS. L'OMS a accès aux données du CNRVIR-LA IPG par l'intermédiaire d'une saisie des données en ligne pour l'IPG.

Dans le cadre de ce réseau, une sélection de souches de virus influenza représentatives et/ou d'intérêt est envoyée de façon au minimum annuelle par chacun des CNR au CC-OMS correspondant :

Le CNRVIR-LA IPG a ainsi envoyé au CC-OMS au CDC d'Atlanta : en juin 2022, 30 échantillons respiratoires en juin 2022 (9 A(H1N1)pdm09 et 21 A(H3N2)) , en février 2023, 21 échantillons respiratoires de Guyane (14 A(H1N1)pdm09 et 2 A(H3N2), et 5 B-VIC) et en juin 2023, 24 échantillons respiratoires (13 de Guyane et 11 des Antilles) : 10 A(H1N1)pdm09, 4 A(H3N2) et 10 B-VIC.

De même les laboratoires NIC sont tenus de participer aux contrôles qualité externe organisé par l'OMS depuis 2007.

Le CNRVIR-LA IPG a ainsi participé avec succès en 2021 au "WHO External Quality Assessment Programme for Detection of Influenza Virus / SARS-CoV-2 by RT-PCR" (EQAP) panel 20 et en 2022 au "WHO External Quality Assessment Programme for Detection of Influenza Virus / SARS-CoV-2 by RT-PCR" (EQAP) panel 21. L'EQAP 2023 panel 22 est en cours.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Transmission hebdomadaire des résultats positifs des virus respiratoires (Multiplex Allplex Seegene : grippe, VRS, rhinovirus, para-influenzae, coronavirus humains, métapneumovirus, Bocavirus, entérovirus, adénovirus, GenExpert grippe/VRS) .

Transmission sur Emergen de nos séquences.

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

IPP (Institut Pasteur Paris)

Le CNR-IPP a analysé les sérums des points de mesure S42-2021 et S11-2022 de l'étude SERPICO réalisée en lien avec SpF ,visant à évaluer l'évolution de la séroprévalence vis-à-vis du SARS-CoV-2 en France au plan de la distribution géographique et en fonction des tranches d'âge. Les analyses par tests LuLISA anti-N et anti S et par pseudoneutralisation on permis d'observer la forte augementation de la séroprévalence suite à lavaccination dans les tranches d'âge éligibles à la vaccination ainsi qu'une progression de la séroprévlaence chez les jeunes enfants entre les semaines S42-2021 et S11-2022 attribuable à une infection suite à la vague de circulation du SARS-CoV-2 liée à l'émergence du variant Omicron.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Impact of SARS-CoV2 and public health measures on seasonal respiratory viruses in Réunion Island. En cours d'écriture.

4. Alertes

HCL (Hospices Civils de Lyon)

4.1 Analyse virologique de cas groupés d'infection respiratoire

Au cours de la saison 2021-22, nous avons été sollicités pour l'investigation de 7 épisodes d'IRA en EHPAD:

* Le Puy en Velay 43000 : Détection Positive de Rhinovirus pour 6 patients.
* Cazaubon 32150 : Détection Positive de Rhinovirus pour 2 patients.

* PEGOMAS 06580 : Détection Positive de Rhinovirus pour 4 patientes.

* St Peray 07130 : Détection Positive de Rhinovirus pour 12 patients.

* THONON-Les BAINS_742002 : Détection Positive de Rhinovirus pour 5 patientes et un cas de co-infection : Rhino+hMPV

Pour ces 5 épisodes la détection de SARS-CoV2, Grippe, VRS et métapneumovirus était négative, à l'exception du cas de double détection à Thonon-les-Bains. Pour les 2 épisodes ci-dessous l'épidémie de grippe a été confirmée.
* Grenoble 38000 : Détection de virus grippal A H3N2 pour les 6 patients.

* Roanne 42300 : Détection de virus grippal A H3N2 pour 6 patients et Rhinovirus pour 1 patient.

Nous avons détecté du virus grippal A (4 virus H1N1 et 1 virus H3N2) au cours d'une épidémie déclarée dans une unité militaire de Côte d'Ivoire.

En mai 2022, une épidémie de grippe A H3N2 sur un navire de l'armée (Brest) a été confirmée. Epidémie de grippe A H3N2, personnel vacciné (formulation 2021-22).

Les 4 isolats sont antigéniquement identiques et sont apparentés à la souche A/Darwin/9/2021 (clade 3C.2a1b.2a2) différente de la souche vaccinale A/Cambodia/e0826360/2020 (clade 3C.2a1b.2a1).

En juillet 2022, nous avons été contactés pour un cluster d'infection respiratoire dans une colonie de vacances avec au total 22 enfants et 7 encadrants malades. Les symptômes décrivent de la fièvre, myalgie, toux grasse, asthénie, maux de gorge, céphalées mais aucun cas grave. Nous avons réceptionné de 11 prélèvements respiratoires (7 enfants dont 2 échantillons pour un des enfants - 3 animateurs).
Il s'agit d'un Cluster de Virus Grippal A H3N2. Le virus a été détecté dans tous les échantillons.
En complément, le virus SARS-CoV2 a bien été retrouvé pour les 2 enfants diagnostiqués soit par PCR soit par test antigénique. Pour ces 2 enfants co-détection de SARS-CoV2 + Virus Grippal A.
Nous avons également recherché les autres virus respiratoires : Rhinovirus – Virus Grippal B – VRS – métapneumovirus – Parainfluenzavirus – coronavirus humain saisonnier. Toutes les recherches sont négatives.

Au cours de l'hiver 2022-23, nous avons investigé 4 épisodes d'IRA en EHPAD. Pour 2 établissements il s'agissait du virus grippal A H3N2 (Marseille et Rennes) pour les 2 autres établissements nous avons mis en évidence du VRS (Lyon) et du Rhinovirus (Tournon).

IPP (Institut Pasteur Paris)

Le CNR-IPP a été sollicité en mars 2023 pour l'analyse des virus dans le cadre d'un cluster de grippe dans le service de néphrologie du CHU de Dijon. Les virus analysés pour 5 prélèvements étaient des virus A(H3N2) du clade 3C.2a1b.2a.2 dominant en France au cours de la saison 2022-23. Les virus des 5 prélèvements étianet identiques enntre eux pour la HA, suggérant très fortement un seul évènement d'introduction du virus dans ce service.

4.2 Analyse virologique des virus émergents

* Coronavirus respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)

2021-22

CNR-HCL : Suspicion chez un patient hospitalisé à ANNECY. Les 2 échantillons respiratoires (prélèvement naso-pharyngé et expectoration) ont été testé à l'aide du Kit de détection syndromique (BioFire). Les résultats étaient négatifs pour l'ensemble des pathogènes.

CNR-IPP : Suspicion chez une patiente hospitalisée de retour du Maroc. Prélèvements négatifs pour l'ensemble des virus respiratoires recherchés.

2022-23

CNR-HCL: Suspicion MERS-CoV chez un patient de retour des Emirats Arabes Unis (Abou Dhabi) hospitalisé à ANNECY. Les résultats du test syndromique (BioFire) ont identifié un virus Grippal A (H1N1)pdm09.

Suspicion MERS-CoV chez un patient de retour de pèlerinage à La Mecque hospitalisé à Oyonnax. Les 2 échantillons respiratoires (prélèvement naso-pharyngé et expectoration) testés étaient négatifs pour l'ensemble des pathogènes (BioFire).

CNR-IPP : aucune demande d'analyse pour suspicion de MERS-CoV

* Virus influenza aviaires

2021-22

CNR-IPP : Suspicions chez deux patients avec un contact avec élevages de volaille contaminés ou des oiseaux - détection d'un virus de grippe saisonnière A(H3N2) pour l'un des cas

2022-23

CNR-IPP : Multiples demandes pour recherche de grippe aviaire chez des patients exposés à des oiseaux domestiques vivants au morts dans le contexte de l'épzootie à virus H5N1 sur le territoire. Les analyses ont porté sur les prélèvements de 9 patients hospitalisés dont certains admis en réanimation, et de 2 patients adressés par des LABM suite à une exposition rapportée. Un virus respiratoire saisonnier (H1N1pdm09, H3N2, hRV) a été détecté dans 3 cas. Pour tous les autres cas les prélèvements testés étaient négatifs pour l'ensemble des virus respiratoires recherchés.

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

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

Bruno Lina

Emerging of SARS-CoV-2 variants and vaccination, 31st EADV Congress, Milan,,7-10 septembre 2022

Annual Presentation of GIHSN Season Results, webinaire Fondation de France – GIHSN, 18 octobre 2022

Quels seront les médicaments de demain ? Forum santé Innovation, Lyon, 8 novembre 2022

Influenza vaccine in the COVID era. ERS Vision LIVE, webinaire, 22 novembre 2022

Surveillance virologique : PCR multiplex, intérêts et limites, 42e RICAI, Paris, 13 decembre 2022

COVID-19, bilan et prespective – produire des connaissances scientifiques en temps de crise, ANR &ANRS-MIE, Paris 2 fevrier 2023

One health, QCMD international advisory meeting, Glasgow, 22 fevrier 2023

COVID-19 – an IV, webinaire SMHP , 17 mars 2023

Grippe, se préparer a la future pandémie, Podcast Zootopique, webinaire, 12 avril 2023

Why PCR should be preferentially used given the low sensitivity of antigen tests, 33rd ECCMID, Copenhague, avril 2023

Adult vaccination strategies : advances in prevention and its challenges, Fundation Bamberg, Berlin, juin 2023

Jean-sébastien Casalegno

Webinar Société Française de Microbiologie, Online. *Les enjeux du diagnostic des infections à VRS Aujourd'hui et demain*. Janvier 2023.

Congrès Société Française de Microbiologie, Montpellier. *Impact de la pandémie de Covid-19 sur l'épidémie de VRS*. Octobre 2022.

GPIP Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, Montpellier. *RSV 21/22 Season what is to be expected ?* Juin 2021.

Sylvie van der Werf Symposium Grippe et Virus respiratoires (18e congrès de la SFM). Chair Session 4 Risque zoonootique, Modératrice. Octobre 2023.

EVA Global Biobanking Course. Quality and examples of viral biobanks, role, organization, sustainability – the example of the NRC for Respiratory Viruses. Septembre 2023.

International Influenza and SARS-CoV-2 Genomic Sequencing Course (WHO-EURO/CDC). Genomic sequencing in the One Health area in support of risk assessment. Août 2023.

EVA Global Biobanking Course. Viral biobanks, role, organization, sustainability – the example of the NRC for Respiratory Viruses. Juin 2022.

Etienne Simon-Loriere

Réunion annuelle des partenaires de la surveillance des IRA en médecine de ville.
Présentation sur la circulation des virus influenza saison 2022-23. Saint-Maurice, 19 juin 2023

Symposium Grippe et Virus respiratoires (18e congrès de la SFM). Évolution des virus influenza depuis la pandémie. Octobre 2023.

Journée influenza de l'académie vétérinaire de France. Le risque zoonotique des virus influenza. Octobre 2023

Marie-Anne Rameix-Welti

2ieme PIP Meeting Pediatric Immunology Program: Workshop on Respiratory Syncytial Virus, Fontenay aux roses – CEA Saclay *"RSV viral factories" Juin 2023*

18e congrès de la SFM, Rennes Nouveaux traitements anti-VRS Octobre 2023

Vincent Enouf

Webinaire_Pasteur_enseignement / COVID-19 : Véritable enjeu de santé publique, Paris, 11 mai 2023

RENAL / Réseau des Laboratoires Hospitaliers. Séminaire scientifique grippe SpF, Saint-Maurice, 21 octobre 2022

Comment valider des tests diagnostiques dans l'urgence d'une pandémie, Pharma Licensing Club France (PLCF), Paris, 30 novembre 2021

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Manuel de prélèvement du CHU (en ligne) pour les recommandations des prélèvements, information CNR

Réunion annuelle avec le réseau sentinelle organisée par SpF.

Présentation à la réunion annuelle du réseau des médecins sentinelle 'Impact du SARS-CoV-2 sur la circulation des virus respiratoires » 3 novembre 2022.

Présentation aux Journées Réunionnaises d'Infectiologie 'Impact du SARS-CoV-2 sur la circulation des virus respiratoires » 19 novembre 2022.

Mise en place des automates d'ID Now de biologie délocalisée dans les services d'urgences du CHU nord et sud. Formation des utilisateurs (médecins, IDE).

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Bruno LINA :
Participation au CS covid-19 de Mars 2020 a Juillet 2022
Participation au COVARS depuis septembre 2022
Expert externe de la Haute Autorité de Santé – vaccins COVID (2022)
Expert externe HAS – Anticorps monoclonaux SARS-CoV-2 (2022)

Jean Sebastien CASALEGNO

Participation au Workshop on RSV surveillance organisé par SSI, RIVM and ECDC, online. 2021.
Objectif : Mise à jour des recommandations pour la surveillance du VRS au sein de l' EU/EEA.
Expert externe HAS - Nirsevimab (Juillet 2023)

Sylvie van der Werf

Membre du Groupe de travail permanent « grippe-coronavirus» de la Commission spécialisée Maladies transmissibles du Haut Conseil de Santé Publique jusqu'au 12/12/2022

Membre du « Groupe Grippe » de la DGS jusqu'au 12/12/2022 : présentation « Bilan virologique grippe saison 2021/2022 », Paris, 7 avril 2022

Expert ponctuel HAS : évaluation des tests antigeniques salivaires pour la detection du SARS-CoV-2, février 2022

Membre du groupe de travail « SARS-CoV-2 virus characterisation » de l'ECDC/WHO Euro

Participation et Présentation : « RSV surveillance in France » au workshop « Next steps for RSV surveillance in Europe » ECDC RESCEU Meeting. Objectif mise à jour des recommandations pour la surveillance du VRS au sein de l' EU/EEA. On-line, 25 October 2021

Directeur du Laboratoire de Référence de l'OMS pour le SARS-CoV-2 jusqu'au 12/12/2022

Directeur du Laboratoire de Référence de l'OMS pour les virus H5 jusqu'au 12/12/2022

Membre du groupe de travail SARS-CoV-2 virus evolution de l'OMS (jusqu'en novembre 2021) puis membre expert du Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus evolution (TAG-VE) de l'OMS

Expert pour l'OMS pour l'évaluation des virus Swine H1 virus 1C lineage (Eurasian avian lineage), Avian H5N1 clade 2.3.4.4b, Avian H3N8 à l'aide de l'outil TIPRA (Tool for the Influenza Pandemic Risk Assessment)

Expert pour l'OMS : Panelist Session 4 "GISRS development and pandemic preparedness" 2nd WHO Global Consultation on the Integrated Sentinel Surveillance of Influenza and SARS-CoV-2 and the Development of GISRS Plus (virtual meeting), On-line, 12-14 October 2021

Expert pour l'OMS : Chair Plenary I and Panelist Moderated discussion Session "Needs and gaps in resilient respiratory virus surveillance". WHO Global Consultation on "Crafting the Mosaic": Resilient surveillance systems for respiratory viruses of pandemic potential, , Geneva, 10-12 May 2022.

Expert pour l'OMS : Panelist Discussion 4 "Technical implications of expanding GISRS" WHO Meeting of the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) - From 70th Anniversary to 100 Years, Belfast, 24-25 September 2022

Etienne Simon-Lorière
Bilan de la campagne de vaccination grippe, Paris, 20 avril 2023.
Présentation sur la circulation des virus influenza saison 2022-23 pour le Bureau Santé des Populations et politique vaccinale, Direction Générale de la Santé.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Le CNRVIR-LA IPG apporte son expertise aux instances de santé publique régionales, nationales voire internationales :

- Activités de conseil et expertise auprès des ARS Martinique, Guadeloupe, Guyane, et des cellules Antilles et Guyane de Santé publique France
- Membre du Comité maladies infectieuses émergentes (CMIE) en Guyane
- Participation à l'Atelier sur le programme commun de veille sanitaire transfrontalière Guyane (France) – Etat fédéral d'Amapa (Brésil) – 02/02/2022

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

Bruno LINA

Nombreuses participation à des reunion publiques de vulgarisation sur le COVID - 19

Intervention devant l'Académie de Medecine (evolution du SARS-CoV-2)

Nombreuses interventions dans les médias (audiovisuel, radio et ecrite) sur le SARS-CoV-2

IPP (Institut Pasteur Paris)

Les membres du CNR-IPP ont régulièrement donné des interviews pour la presse écrite, en ligne et audiovisuelle.

S. van der Werf : Le Monde, Libération, Le Pint, La Tribune, Heidi News, Epsiloon,AFP Fast checking, Notre Temps, France 5 ; ≈170 retombées selon le bilan presse de l'Instiut Pasteur – audience ≈ 10 millions

Vincent Enouf : BFM TV, CNEWS, France Inter, France Info, Le Figaro, Ouest France, Santé Magazine : ≈ 700 retombées selon le bilan presse de l'Instiut Pasteur – audience ≈ 30 millions

Etienne Simon-Lorière : Le Parisiien, Télégramme, Notre Temps, Ouest France, Science et Avenir ; ≈ 80 retombées selon le bilan presse de l'Instiut Pasteur – audience ≈ 4 millions

Marie-Anne Rameix-Welti : BFMTV.com, Le Monde ; 20 retombées selon le bilan presse de l'Instiut Pasteur – audience ≈ 0,4 millions

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Le CNRVIR-LA IPG reçoit des demandes d'informations, de la part de différents médias mais aussi de particuliers.

Participation de D Rousset et A Lavergne sur Guyane la 1ère radio à une émission de « Fo Zot Savé » sur les Emergences virales - Emission 10h -11h le 05/03/2022

D. Rousset : Interview Guyane la 1ère (journal Télévisé + radio) le 05/03/2022 : SARS-CoV-2 situation épidémiologique et évolution génétique

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

CNR – HCL :Les activités de recherche ont éte décrites dans le dossier de renouvellement du CNR.

Lors de l'année en cours, plusieurs projets en collaboration notamment avec l'ANSES ont été mie en place (CovEvol) avec pour but d'analyser la dynamique evolutive comparée des coronavirus responsabels d'infections chez l'animal et chez l'homme. Des pipelines d'analyse (phylodynamique evolutive) appliqués ont été comparés et la dynamique évolutive virale est en cours d'analyse.

CNR-IPP :

Pour la période jusqu'au 31/12/2023, les travaux menés dans l'unité de Génétique Moléculaire des Virus Respiratoires diigée par le Pr Sylvie van der Werf à laquelle le CNR-IPP était rattaché, ont été poursuivi comme décrit dans le rapport pur la période 2019-21.

Les axes de recherche poursuivis ont concerné principalement :

- L'étude des déterminants de restriction dhôte et de transmisison interespèces et l'identification de nouvelles cibles tthérapeutiques par des approches d'interactomique comparée appliquéesaux virus influenza et au SARS-CoV-2.
- L'étude des décencheurs de la réponse innée pour kes virus influenza et les variants du SARS-CoV-2
- Les études sur l'origine du SARS-CoV-2 par l'analyse des caractéristisues de sarbecovirus détectés et/ou isolés chez les chauve-souris.

Par ailleurs, en lien direct avec les activités du CNR, les études ont été poursuivies dans le cadre de différents cohortes cliniques ou de modèes précliniques en termes de :

- Epidémiologie moléculaire
- Evaluation de caractéristiques génétiques ou phénotypiques particulières
- Immunité post-infection, post-vaccinale et évaluation de de la sensibilité aux antiviraux

Les autres activités de recherche menées par Etienne Simon-Lorière et Marie-Anne Rameix-Welti ont été décrites dans le dossier de renouvellement du CNR.

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

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Publications internationales

2023

Barateau V, Peyrot L, Saade C, Pozzetto B, Brengel-Pesce K, Elsensohn MH, Allatif O, Guibert N, Compagnon C, Mariano N, Chaix J, Djebali S, Fassier JB, Lina B, Lefsihane K, Espi M, Thaunat O, Marvel J, Rosa-Calatrava M, Pizzorno A, Maucort-Boulch D, Henaff L, Saadatian-Elahi M, Vanhems P, Paul S, Walzer T, Trouillet-Assant S, Defrance T. Prior SARS-CoV-2 infection enhances and reshapes spike protein-specific memory induced by vaccination. Sci Transl Med. 2023 Mar 15;15(687):eade0550.

Casalegno JS, Bents S, Paget J, Gillet Y, Ploin D, Javouhey E, Lina B, Morfin F, Grenfell BT, Baker RE; VRS study group in Lyon. Application of a forecasting model to mitigate the consequences of unexpected RSV surge: Experience from the post-COVID-19 2021/22 winter season in a major metropolitan centre, Lyon, France. J Glob Health. 2023 Feb 3;13:04007.

Colosi E, Bassignana G, Barrat A, Lina B, Vanhems P, Bielicki J, Colizza V. Minimising school disruption under high incidence conditions due to the Omicron variant in France, Switzerland, Italy, in January 2022. Euro Surveill. 2023 Feb;28(5):2200192.

Teirlinck AC, Johannesen CK, Broberg EK, Penttinen P, Campbell H, Nair H, Reeves RM, Bøås H, Brytting M, Cai W, Carnahan A, Casalegno JS, Danis K, De Gascun C, Ellis J, Emborg HD, Gijon M, Guiomar R, Hirve SS, Jiřincová H, Nohynek H, Oliva JA, Osei-Yeboah R, Paget J, Pakarna G, Pebody R, Presser L, Rapp M, Reiche J, Rodrigues AP, Seppälä E, Socan M, Szymanski K, Trebbien R, Večeřová J, van der Werf S, Zambon M, Meijer A, Fischer TK. New perspectives on respiratory syncytial virus surveillance at the national level: lessons from the COVID-19 pandemic. Eur Respir J. 2023 Apr 3;61(4):2201569.

Author's list

Matuozzo D, Talouarn E, Marchal A, et al, Rare predicted loss-of-function variants of type I IFN immunity genes are associated with life-threatening COVID-19. Genome Med. 2023 Apr 5;15(1):22.

Hocini H, Wiedemann A, Blengio F, Lefebvre C, Cervantes-Gonzalez M, Foucat E, Tisserand P, Surenaud M, Coléon S, Prague M, Guillaumat L, Krief C, Fenwick C, Laouénan C, Bouadma L, Ghosn J, Pantaleo G, Thiébaut R; French COVID cohort study group; Lévy Y. Neutrophil Activation and Immune Thrombosis Profiles Persist in Convalescent COVID-19. J Clin Immunol. 2023 Mar 21:1-12.

Kartsonaki C, Baillie JK, Barrio NG, Baruch J, Beane A, Blumberg L, Bozza F, Broadley T, Burrell A, Carson G, Citarella BW, Dagens A, Dankwa EA, Donnelly CA, Dunning J, Elotmani L, Escher M, Farshait N, Goffard JC, Gonçalves BP, Hall M, Hashmi M, Sim Lim Heng B, Ho A, Jassat W, Pedrera Jiménez M, Laouenan C, Lissauer S, Martin-Loeches I, Mentré F, Merson L, Morton B, Munblit D, Nekliudov NA, Nichol AD, Singh Oinam BC, Ong D, Panda PK, Petrovic M, Pritchard MG, Ramakrishnan N, Ramos GV, Roger C, Sandulescu O, Semple MG, Sharma P, Sigfrid L, Somers EC, Streinu-Cercel A, Taccone F, Vecham PK, Kumar Tirupakuzhi Vijayaraghavan B, Wei J, Wils EJ, Ci Wong X, Horby P, Rojek A, Olliaro PL; ISARIC Clinical Characterisation Group. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600 000 hospitalized patients with COVID-19. Int J Epidemiol. 2023 Feb 28:dyad012.

Lee D, Le Pen J, Yatim A, Dong B, Aquino Y, Ogishi M, Pescarmona R, Talouarn E, Rinchai D, Zhang P, Perret M, Liu Z, Jordan I, Elmas Bozdemir S, Bayhan GI, Beaufils C, Bizien L, Bisiaux A, Lei W, Hasan M, Chen J, Gaughan C, Asthana A, Libri V, Luna JM, Jaffré F, Hoffmann HH, Michailidis E, Moreews M, Seeleuthner Y, Bilguvar K, Mane S, Flores C, Zhang Y, Arias AA, Bailey R, Schlüter A, Milisavljevic B, Bigio B, Le Voyer T, Materna M, Gervais A, Moncada-Velez M, Pala F, Lazarov T, Levy R, Neehus AL, Rosain J, Peel J, Chan YH, Morin MP, Pino-Ramirez RM, Belkaya S, Lorenzo L, Anton J, Delafontaine S, Toubiana J, Bajolle F, Fumadó V, DeDiego ML, Fidouh N, Rozenberg F, Pérez-Tur J, Chen S, Evans T, Geissmann F, Lebon P, Weiss SR, Bonnet D, Duval X; CoV-Contact Cohort§; COVID Human Genetic Effort¶; Pan-Hammarström Q, Planas AM, Meyts I, Haerynck F, Pujol A, Sancho-Shimizu V,

Dalgard CL, Bustamante J, Puel A, Boisson-Dupuis S, Boisson B, Maniatis T, Zhang Q, Bastard P, Notarangelo L, Béziat V, Perez de Diego R, Rodriguez-Gallego C, Su HC, Lifton RP, Jouanguy E, Cobat A, Alsina L, Keles S, Haddad E, Abel L, Belot A, Quintana-Murci L, Rice CM, Silverman RH, Zhang SY, Casanova JL. Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. Science. 2023 Feb 10;379(6632):eabo3627.

2022 (21)

Pizzorno A, Padey B, Dulière V, Mouton W, Oliva J, Laurent E, Milesi C, Lina B, Traversier A, Julien T, Trouillet-Assant S, Rosa-Calatrava M, Terrier O. Interactions Between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication and Major Respiratory Viruses in Human Nasal Epithelium. J Infect Dis. 2022 Dec 13;226(12):2095-2104.

Wilkinson DA, Mercier A, Turpin M, Simbi MA, Turpin J, Lebarbenchon C, Cesari M, Jaffar-Bandjee MC, Josset L, Yemadje-Menudier L, Lina B, Mavingui P. Genomic evolution of SARS-CoV-2 in Reunion Island. Infect Genet Evol. 2022 Dec;106:105381.

Bal A, Simon B, Destras G, Chalvignac R, Semanas Q, Oblette A, Quéromès G, Fanget R, Regue H, Morfin F, Valette M, **Lina B**, Josset L. Detection and prevalence of SARS-CoV-2 co-infections during the Omicron variant circulation in France. Nat Commun. 2022 Oct 23;13(1):6316.

Díez-Domingo J, Torcel-Pagnon L, Carmona A, Launay O, Dos Santos G, Rizzo C, Haag M, Stuurman A, Nauta J, Vannacci A, de Lusignan S, Del Rey E, Levi M, Lina B, Bellino S, Nye S, Neels P, Nohynek H, Mahé C; DRIVE consortium. The value of public-private collaborative real-world evidence platforms to monitor vaccine performance post authorization: DRIVE - a European initiative. Expert Rev Vaccines. 2022 Dec;21(12):1701-1710.

Receveur M, Ottmann M, Reynes JM, Eleouet JF, Galloux M, Receveur A, Ploin D, Fiorini S, Rivat N, Valette M, Lina B, Casalegno JS. Level of maternal antibodies against respiratory syncytial virus (RSV) nucleoprotein at birth and risk of RSV very severe lower respiratory tract infection. Influenza Other Respir Viruses. 2022 Oct 17. doi: 10.1111/irv.13025. Online ahead of print.

Lina B, Bauer J. SARS-CoV-2 genetic diversity: Its impact on vaccine efficacy. Infect Dis Now. 2022 Nov;52(8S):S2-S3.

Lefrançois T*, Malvy D*, Atlani-Duault L, Benamouzig D, Druais PL, Yazdanpanah Y, Delfraissy JF, **Lina B**. After two years of pandemic it is urgent to translate One Health into action. Lancet. 2022 Oct 21:S0140-6736(22)01840-2.

Saade C, Brengel-Pesce K, Gaymard A, Trabaud MA, Destras G, Oriol G, Cheynet V, Debombourg M, Mokdad B, Billaud G, Oblette A, Créhalet H, Giannoli JM, Garrigou C, Generenaz L, Compagnon C, Boibieux A, Lina B, Morfin F, Pozzetto B, Josset L, Touillet-Assant S, Bal A, On Behalf Of Lyon Covid Study Group A. Dynamics of viral shedding during ancestral or Omicron BA.1 SARS-CoV-2 infection and enhancement of pre-existing immunity during breakthrough infections. Emerg Microbes Infect. 2022 Sep 13:1-31.

Quéromès G, Frobert E, Bouscambert-Duchamp M, Oblette A, Valette M, Billaud G, Escuret V, Lina B, Morfin F, Gaymard A. Rapid and reliable inactivation protocols for the diagnostics of emerging viruses: The example of SARS-CoV-2 and monkeypox virus. J Med Virol. 2022 Sep 11:10.1002/jmv.28126.

Nour D, Rafei R, Lamarca AP, de Almeida LGP, Osman M, Ismail MB, Mallat H, Berry A, Burfin G, Semanas Q, Josset L, Hassan H, Dabboussi F, Lina B, Colson P, Vasconcelos ATR, Hamze M. The Role of Lebanon in the COVID-19 Butterfly Effect: The B.1.398 Example. Viruses. 2022 Jul 27;14(8):1640.

Destras G, Bal A, Simon B, Lina B, Josset L.Sotrovimab drives SARS-CoV-2 omicron variant evolution in immunocompromised patients. Lancet Microbe. 2022 Aug;3(8):e559.

Sentis C, Billaud G, Bal A, Frobert E, Bouscambert M, Destras G, Josset L, Lina B, Morfin F, Gaymard A, The Covid-Diagnosis Hcl Study Group. SARS-CoV-2 Omicron Variant, Lineage BA.1, Is Associated with Lower Viral Load in Nasopharyngeal Samples Compared to Delta Variant. Viruses. 2022 Apr 28;14(5):919.

Jourdain M, Benchaib M, Ploin D, Gillet Y, Javouhey E, Horvat C, Massoud M, Butin M, Claris O, Lina B, Casalegno JS, On Behalf Of The Vrs Study Group In Lyon. Identifying the Target Population for Primary Respiratory Syncytial Virus Two-Step Prevention in Infants: Normative Outcome of Hospitalisation Assessment for Newborns (NOHAN). Vaccines (Basel). 2022 May 6;10(5):729.

Quéromès G, Frobert E, Burtseva E, Drăgănescu A, Koul PA, Komissarov A, Laguna-Torres VA, Leblanc J, López-Labrador FX, Medić S, Mironenko A, Otieno NA, Ruiz-Palacios GM, Md T, Ngs Team-Lyon, Gihsn Collaborators,

Josset L, Lina B. Clinical and phylogenetic influenza dynamics for the 2019-20 season in the global influenza hospital surveillance network (GIHSN) - Pilot study. J Clin Virol. 2022 May 14;152:105184.

Amour S, Bénet T, Regis C, Robert O, Fontana L, Lina B, Pozzetto B, Berthelot P, Vanhems P. Effect of influenza vaccination among healthcare workers on hospital-acquired influenza in short-stay hospitalized patients: A multicenter pilot study in France. Infect Control Hosp Epidemiol. 2022 Apr 6:1-5.

Colosi E, Bassignana G, Contreras DA, Poirier C, Boëlle PY, Cauchemez S, Yazdanpanah Y, Lina B, Fontanet A, Barrat A, Colizza V. Screening and vaccination against COVID-19 to minimise school closure: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2022 Apr 1:S1473-3099(22)00138-4.

Bal A, Destras G, Simon B, Giannoli JM, Morfin F, Lina B, Josset L; IVAC study group. Investigation of vaccine breakthrough infections by vaccination scheme during the Delta variant wave in France. Clin Microbiol Infect. 2022 Mar 11:S1198-743X(22)00111-2.

Alizon S, Selinger C, Sofonea MT, Haim-Boukobza S, Giannoli JM, Ninove L, Pillet S, Thibault V, de Rougemont A, Tumiotto C, Solis M, Stephan R, Bressollette-Bodin C, Salmona M, L'Honneur AS, Behillil S, Lefeuvre C, Dina J, Hantz S, Hartard C, Veyer D, Delagrèverie HM, Fourati S, Visseaux B, Henquell C, **Lina B**, Foulongne V, Burrel S; SFM COVID-19 study group. Epidemiological and clinical insights from SARS-CoV-2 RT-PCR crossing threshold values, France, January to November 2020. Euro Surveill. 2022 Feb;27(6):2100406.

Participation à publication – Liste de publiants (11)

Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, Merson L, Ibáñez-Prada ED, Rello J, Fuentes YV, Martin-Loeches I, Bozza F, Duque S, Taccone FS, Fowler RA, Kartsonaki C, Gonçalves BP, Citarella BW, Aryal D, Burhan E, Cummings MJ, Delmas C, Diaz R, Figueiredo-Mello C, Hashmi M, Panda PK, Jiménez MP, Rincon DFB, Thomson D, Nichol A, Marshall JC, Olliaro PL; ISARIC Characterization Group. Respiratory support in patients with severe COVID-19 in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection (ISARIC) COVID-19 study: a prospective, multinational, observational study.Crit Care. 2022 Sep 13;26(1):276.

Patrier J, Villageois-Tran K, Szychowiak P, Ruckly S, Gschwind R, Wicky PH, Gueye S, Armand-Lefevre L, Marzouk M, Sonneville R, Bouadma L, Petitjean M, Lamara F, de Montmollin E, Timsit JF, Ruppé E; French COVID Cohort Study Group. Oropharyngeal and intestinal concentrations of opportunistic pathogens are independently associated with death of SARS-CoV-2 critically ill adults. Crit Care. 2022 Oct 3;26(1):300.

Helfferich J, Roodbol J, de Wit MC, Brouwer OF, Jacobs BC; 2016 Enterovirus D68 Acute Flaccid Myelitis Working Group and the Dutch Pediatric GBS Study Group. Acute flaccid myelitis and Guillain-Barré syndrome in children: A comparative study with evaluation of diagnostic criteria. Eur J Neurol. 2022 Feb;29(2):593-604.

Maisa A, Spaccaferri G, Fournier L, Schaeffer J, Deniau J, Rolland P, Coignard B; regional COVID-19 investigation team; EMERGEN consortium. First cases of Omicron in France are exhibiting mild symptoms, November 2021-January 2022. Infect Dis Now. 2022 Feb 12:S2666-9919(22)00036-7.

Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, Madhi SA, Omer SB, Simões EAF, Campbell H, Pariente AB, Bardach D, Bassat Q, **Casalegno JS**, Chakhunashvili G, Crawford N, Danilenko D, Do LAH, Echavarria M, Gentile A, Gordon A, Heikkinen T, Huang QS, Jullien S, Krishnan A, Lopez EL, Markić J, Mira-Iglesias A, Moore HC, Moyes J, Mwananyanda L, Nokes DJ, Noordeen F, Obodai E, Palani N, Romero C, Salimi V, Satav A, Seo E, Shchomak Z, Singleton R, Stolyarov K, Stoszek SK, von Gottberg A, Wurzel D, Yoshida LM, Yung CF, Zar HJ; Respiratory Virus Global Epidemiology Network, Nair H; RESCEU investigators. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022 May 19:S0140-6736(22)00478-0.

Saker K, Pozzetto B, Bal A, Valette M, Fassier JB, Saade C, Trabaud MA, Trouillet-Assant S; COVID SER Study Group.Are Anti-Receptor-Binding Domain Antibodies Still a Relevant Proxy for Monitoring SARS-CoV-2 Neutralizing Activity in the Omicron Era? Clin Chem. 2022 Jul 3;68(7):984-986.

Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Mentré F, Burdet C; DisCoVeRy Study Group. Final results of the DisCoVeRy trial of remdesivir for patients admitted to hospital with COVID-19. Lancet Infect Dis. 2022 Jun;22(6):764-765.

Planchais C, Fernández I, Bruel T, de Melo GD, Prot M, Beretta M, Guardado-Calvo P, Dufloo J, Molinos-Albert LM, Backovic M, Chiaravalli J, Giraud E, Vesin B, Conquet L, Grzelak L, Planas D, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Hieu T, Boullé M, Cervantes-Gonzalez M, Ungeheuer MN, Charneau P, van der Werf S, Agou F; French COVID

Cohort Study Group; CORSER Study Group, Dimitrov JD, Simon-Lorière E, Bourhy H, Montagutelli X, Rey FA, Schwartz O, Mouquet H. Potent human broadly SARS-CoV-2-neutralizing IgA and IgG antibodies effective against Omicron BA.1 and BA.2. J Exp Med. 2022 Jul 4;219(7):e20220638.

Tallarico RT, Deniau B, Fong N, Ghosn J, Legrand M; French-COVID and the FROG-ICU Investigators. Differences in HADS and SF-36 scores 1 year after critical illness in COVID-19 patients. Intensive Care Med. 2022 Sep;48(9):1245-1247.

Zhang Q, Pizzorno A, Miorin L, Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Bizien L, Manry J, Rosain J, Philippot Q, Goavec K, Padey B, Cupic A, Laurent E, Saker K, Vanker M, Särekannu K; COVID Human Genetic Effort; Etablissement Français du Sang Study Group; Constances Cohort; 3C-Dijon Study; Cerba HealthCare Group; Lyon Antigrippe Working Group; REIPI INF Working Group, García-Salum T, Ferres M, Le Corre N, Sánchez-Céspedes J, Balsera-Manzanero M, Carratala J, Retamar-Gentil P, Abelenda-Alonso G, Valiente A, Tiberghien P, Zins M, Debette S, Meyts I, Haerynck F, Castagnoli R, Notarangelo LD, Gonzalez-Granado LI, Dominguez-Pinilla N, Andreakos E, Triantafyllia V, Rodríguez-Gallego C, Solé-Violán J, Ruiz-Hernandez JJ, Rodríguez de Castro F, Ferreres J, Briones M, Wauters J, Vanderbeke L, Feys S, Kuo CY, Lei WT, Ku CL, Tal G, Etzioni A, Hanna S, Fournet T, Casalegno JS, Queromes G, Argaud L, Javouhey E, Rosa-Calatrava M, Cordero E, Aydillo T, Medina RA, Kisand K, Puel A, Jouanguy E, Abel L, Cobat A, Trouillet-Assant S, García-Sastre A, Casanova JL. Autoantibodies against type I IFNs in patients with critical influenza pneumonia. J Exp Med. 2022 Nov 7;219(11):e20220514.

ISARIC Clinical Characterization Group, Garcia-Gallo E, Merson L, Kennon K, Kelly S, Citarella BW, Fryer DV, Shrapnel S, Lee J, Duque S, Fuentes YV, Balan V, Smith S, Wei J, Gonçalves BP, Russell CD, Sigfrid L, Dagens A, Olliaro PL, Baruch J, Kartsonaki C, Dunning J, Rojek A, Rashan A, Beane A, Murthy S, Reyes LF. ISARIC-COVID-19 dataset: A Prospective, Standardized, Global Dataset of Patients Hospitalized with COVID-19. Sci Data. 2022 Jul 30;9(1):454.

Publications nationales

Lina B. The different phases of molecular and antigenic evolution of SARS-CoV-2 viruses during the 20 months following its emergence. Bull Acad Natl Med. 2022 Jan;206(1):87-99.

Livres et chapitres de livres

2021 (2)

Lina B. (2021) Management of Influenza Virus Infections (Orthomyxoviridae). In: Bamford, D.H. and Zuckerman, M. (eds.) Encyclopedia of Virology, 4th Edition, vol. 5, pp. 160174. Oxford: Academic Press.

Natacha Tessier, Eric Truy, Sophie Alain, Bruno Lina (eds). Les virus en ORL. Rapport de la Société Français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, 2021, Elsevier Masson SAS

Escuret V., Aussedat C. (2021) Virus Influenza : Grippe. In Les Virus en ORL. Société Française d'ORL et de Chirurgie de la Face et du Cou. Edited by Elsevier Masson, 2021.

Invitations pour communication

Lina B. antiviraux actifs contre les virus repiratoires (grippe), RICAI, Paris, 11-12 decembre 2022,

Lina B. Surveillance intégrée des virus respiratoires : PCR multiplex, interets et limites. RICAI, Paris, 11-12 decembre 2022

Lina B. Update on the RSV situation in France, Joint WHO Europe/ECDC Laboratory Network call, 7 decembre 2022

Lina B. Coronavirus 2 ans après : quelles leçons ? XXXVe Journée d'Urgences Pédiatriques, Lyon, 3 decembre 2022

Lina B. COVID-19, stratégie vaccinale chez l'enfant. XXXVe Journée d'Urgences Pédiatriques, Lyon, 3 decembre 2022

Lina B. Emerging of SARS-CoV-2 variants and vaccination. EADV congress, Milan, 7-11 septembre 2022

Lina B. Teaching in emergency context: Transmission of scientific information during the COVID crisis, AMEE Lyon 2022, Lyon, 27-31 aout 2022

Lina B. Political decisions and scientific decisions: interactions or Interferneces? STATE meeting Aix-en-provence, 4-8 juillet 2022

IPP (Institut Pasteur Paris)

Publications nationales

2023

Bernard-Stoecklin S, Equipes de surveillance de la grippe*. Surveillance dela grippe en France, saison 2022-2023. 2023. BEH 19 :381-397**.**

* **Santé publique France** : Joséphine Cazaubon, Christine Campèse, Thibault Boudon, Anne Fouillet, Bernadette Verrat, Cécile Forgeot, Isabelle Parent du Châtelet, Sibylle Bernard-Stoecklin (Saint-Maurice) et l'ensemble des épidémiologistes des cellules régionales de Santé publique France ; **Centre national de référence des virus des infections respiratoires** (dont la grippe), Centre coordonnateur, Unité de génétique moléculaire des virus à ARN, UMR 3568 CNRS, Université Paris Cité, Institut Pasteur, Paris : Vincent Enouf, Naël Zemali, Sylvie van der Werf, G5 Génomique évolutive des virus à ARN, Université Paris Cité, Institut Pasteur, Paris : Vincent Thonier, Etienne Simon-Lorière ; **Centre national de référence des virus des infections respiratoires** (dont la grippe), Laboratoire associé, Centre de biologie & pathologie Nord, Lyon : Martine Valette, Maud Bouscambert, Laurence Josset, Bruno Lina ; **Réseau Sentinelles**, UMR S 1136 Inserm UPMC, Paris : Aubane Renard, Titouan Launay, Ana-Maria Vilcu, Noémie Sève, Thierry Blanchon, Caroline Guerrisi **EA 7310 Université de Corse**, Corte : Alessandra Falchi, Ornella Carta, Marie Chazelle, Shirley Masse.

2022

Bernard-Stoecklin S, Equipes de surveillance de la grippe*. Surveillance dela grippe en France, saison 2021-2022. 2022. BEH 21 :362-375**.**

* **Santé publique France :** Joséphine Cazaubon, Christine Campèse, Sibylle Bernard-Stoecklin, Anne Fouillet, Cécile Forgeot, Isabelle Parent du Châtelet, Yann Savitch (Saint-Maurice) et l'ensemble des épidémiologistes des cellules régionales de Santé publique France ; **Centre national de référence des virus des infections respiratoires** (dont la grippe), Centre coordonnateur, Unité de génétique moléculaire des virus à ARN, UMR 3568 CNRS, Université Paris Cité, Institut Pasteur, Paris : Sylvie Behillil, Vincent Enouf, Sylvie van der Werf ; **Centre national de référence des virus des infections respiratoires** (dont la grippe), Laboratoire associé, Centre de biologie & pathologie Nord, Lyon : Bruno Lina, Martine Valette ; **Réseau Sentinelles**, UMR S 1136 Inserm UPMC, Paris : Hayat Benamar, Camille Bonnet, Thierry Blanchon, Titouan Launay, Ana-Maria Vilcu ; **EA 7310 Université de Corse**, Corte : Alessandra Falchi, Shirley Masse, Julie Sevila.

Publications internationales

2023 (n=19)

Saunders N, Fernandez I, Planchais C, Michel V, Rajah MM, Baquero Salazar E, Postal J, Porrot F, Guivel-Benhassine F, Blanc C, Chauveau-Le Friec G, Martin A, Grzelak L, Oktavia RM, Meola A, Ahouzi O, Hoover-Watson H, Prot M, Delaune D, Cornelissen M, Deijs M, Meriaux V, Mouquet H, Simon-Lorière E, van der Hoek L, Lafaye P, Rey F, Buchrieser J, Schwartz O. TMPRSS2 is a functional receptor for human coronavirus HKU1. Nature. 2023 Oct 25. doi: 10.1038/s41586-023-06761-7. Epub ahead of print. PMID: 37879362.

Bruel T, Vrignaud LL, Porrot F, Staropoli I, Planas D, Guivel-Benhassine F, Puech J, Prot M, Munier S, Bolland WH, Soulié C, Zafilaza K, Lusivika-Nzinga C, Meledge ML, Dorival C, Molino D, Péré H, Yordanov Y, Simon-Lorière E, Veyer D, Carrat F, Schwartz O, Marcelin AG, Martin-Blondel G; ANRS 0003S CoCoPrev Study Group. Sotrovimab therapy elicits antiviral activities against Omicron BQ.1.1 and XBB.1.5 in sera of immunocompromised patients. Med. 2023 Oct 13;4(10):664-667. doi: 10.1016/j.medj.2023.07.007. PMID: 37837962.

Wasniewski M, Boué F, Richomme C, Simon-Lorière E, van der Werf S, Donati F, Enouf V, Blanchard Y, Beven V, Leperchois E, Leterrier B, Corbet S, Le Gouil M, Monchatre-Leroy E, Picard-Meyer E. Investigations into SARS-CoV-2 and other coronaviruses on mink farms in France late in the first year of the COVID-19 pandemic. PLoS One. 2023 Aug 25;18(8):e0290444. doi: 10.1371/journal.pone.0290444. PMID: 37624818; PMCID: PMC10456147.

de Melo GD, Perraud V, Alvarez F, Vieites-Prado A, Kim S, Kergoat L, Coleon A, Trüeb BS, Tichit M, Piazza A, Thierry A, Hardy D, Wolff N, Munier S, Koszul R, Simon-Lorière E, Thiel V, Lecuit M, Lledo PM, Renier N, Larrous F, Bourhy H. Neuroinvasion and anosmia are independent phenomena upon infection with SARS-CoV-2 and its variants. Nat Commun. 2023 Jul 26;14(1):4485. doi: 10.1038/s41467-023-40228-7. PMID: 37495586; PMCID: PMC10372078.

Touret F, Giraud E, Bourret J, Donati F, Tran-Rajau J, Chiaravalli J, Lemoine F, Agou F, Simon-Lorière E, van der Werf S, de Lamballerie X. Enhanced neutralization escape to therapeutic monoclonal antibodies by SARS-CoV-2 omicron sub-lineages. iScience. 2023 Apr 21;26(4):106413. doi: 10.1016/j.isci.2023.106413. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36968074; PMCID: PMC10015083.

Planas D, Bruel T, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Porrot F, Maes P, Grzelak L, Prot M, Mougari S, Planchais C, Puech J, Saliba M, Sahraoui R, Fémy F, Morel N, Dufloo J, Sanjuán R, Mouquet H, André E, Hocqueloux L, Simon-Loriere E, Veyer D, Prazuck T, Péré H, Schwartz O. Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6, and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. Nat Commun. 2023 Feb 14;14(1):824. doi: 10.1038/s41467-023-36561-6. PMID: 36788246; PMCID: PMC9926440.

Chauvin C, Levillayer L, Roumier M, Nielly H, Roth C, Karnam A, Bonam SR, Bourgarit A, Dubost C, Bousquet A, Le Burel S, Mestiri R, Sene D, Galland J, Vasse M, Groh M, Le Marchand M, Vassord-Dang C, Gautier JF, Pham-Thi N, Verny C, Pitard B, Planchais C, Mouquet H, Paul R, Simon-Loriere E, Bayry J, Gilardin L, Sakuntabhai A. Tocilizumab-treated convalescent COVID-19 patients retain the cross-neutralization potential against SARS-CoV-2 variants. iScience. 2023 Mar 17;26(3):106124. doi: 10.1016/j.isci.2023.106124. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36776936; PMCID: PMC9894676.

Temmam S, Tu TC, Regnault B, Bonomi M, Chrétien D, Vendramini L, Duong TN, Phong TV, Yen NT, Anh HN, Son TH, Anh PT, Amara F, Bigot T, Munier S, Thong VD, van der Werf S, Nam VS, Eloit M. Genotype and Phenotype Characterization of Rhinolophus sp. Sarbecoviruses from Vietnam: Implications for Coronavirus Emergence. Viruses. 2023 Sep 8;15(9):1897. doi: 10.3390/v15091897. PMID: 37766303; PMCID: PMC10536463.

Marc A, Marlin R, Donati F, Prague M, Kerioui M, Hérate C, Alexandre M, Dereuddre-Bosquet N, Bertrand J, Contreras V, Behillil S, Maisonnasse P, Van Der Werf S, Le Grand R, Guedj J. Impact of variants of concern on SARS-CoV-2 viral dynamics in non-human primates. PLoS Comput Biol. 2023 Aug 9;19(8):e1010721. doi: 10.1371/journal.pcbi.1010721. PMID: 37556476; PMCID: PMC10441782.

Hérate C, Marlin R, Touret F, Dereuddre-Bosquet N, Donati F, Relouzat F, Junges L, Galhaut M, Dehan O, Sconosciuti Q, Nougairède A, de Lamballerie X, van der Werf S, Le Grand R. Sotrovimab retains activity against SARS-CoV-2 omicron variant BQ.1.1 in a non-human primate model. Heliyon. 2023 Jun;9(6):e16664. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16664. Epub 2023 May 30. PMID: 37287613; PMCID: PMC10228175.

Woudenberg T, Pinaud L, Garcia L, Tondeur L, Pelleau S, De Thoisy A, Donnadieu F, Backovic M, Attia M, Hozé N, Duru C, Koffi AD, Castelain S, Ungeheuer MN, Fernandes Pellerin S, Planas D, Bruel T, Cauchemez S, Schwartz O, Fontanet A, White M. Estimated protection against COVID-19 based on predicted neutralisation titres from multiple antibody measurements in a longitudinal cohort, France, April 2020 to November 2021. Euro Surveill. 2023 Jun;28(25):2200681. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.25.2200681. PMID: 37347417; PMCID: PMC10288827.

Picard G, Fournier L, Maisa A, Grolhier C, Chent S, Huchet-Kervalla C, Sudour J, Pretet M, Josset L, Behillil S, Schaeffer J; Laboratory group; COVID-19 Investigation Group; Members of the Laboratory group; Members of the COVID-19 Investigation group. Emergence, spread and characterisation of the SARS-CoV-2 variant B.1.640 circulating in France, October 2021 to February 2022. Euro Surveill. 2023 Jun;28(22):2200671. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.22.2200671. PMID: 37261732; PMCID: PMC10236926.

Teirlinck AC, Johannesen CK, Broberg EK, Penttinen P, Campbell H, Nair H, Reeves RM, Bøås H, Brytting M, Cai W, Carnahan A, Casalegno JS, Danis K, De Gascun C, Ellis J, Emborg HD, Gijon M, Guiomar R, Hirve SS, Jiřincová H, Nohynek H, Oliva JA, Osei-Yeboah R, Paget J, Pakarna G, Pebody R, Presser L, Rapp M, Reiche J, Rodrigues AP, Seppälä E, Socan M, Szymanski K, Trebbien R, Večeřová J, van der Werf S, Zambon M, Meijer A, Fischer TK. New perspectives on respiratory syncytial virus surveillance at the national level: lessons from the COVID-19 pandemic. Eur Respir J. 2023 Apr 3;61(4):2201569.

Coulongeat M, Marlet J, Aidoud A, Donati F, Jamard S, Van Der Werf S, Debacq C, Leroy V, Lemaignen A, Munier S, Fougère B. Impact of influenza immunity on the mortality among older adults hospitalized with COVID-19: a retrospective cohort study. Clin Exp Med. 2023 Oct 31. doi: 10.1007/s10238-023-01203-0. Epub ahead of print. PMID: 37906387.

Briand FX, Souchaud F, Pierre I, Beven V, Hirchaud E, Hérault F, Planel R, Rigaudeau A, Bernard-Stoecklin S, Van der Werf S, Lina B, Gerbier G, Eterradossi N, Schmitz A, Niqueux E, Grasland B. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Clade 2.3.4.4b Virus in Domestic Cat, France, 2022. Emerg Infect Dis. 2023 Aug;29(8):1696-1698. doi: 10.3201/eid2908.230188. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37379514; PMCID: PMC10370847.

Chen KY, Karuppusamy J, O'Neill MB, Opuu V, Bahin M, Foulon S, Ibanez P, Quintana-Murci L, Ozawa T, van der Werf S, Nghe P, Naffakh N, Griffiths A, Isel C. High-throughput droplet-based analysis of influenza A virus genetic reassortment by single-virus RNA sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Feb 7;120(6):e2211098120. doi: 10.1073/pnas.2211098120. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36730204; PMCID: PMC9963642.

Kissling E, Pozo F, Martínez-Baz I, Buda S, Vilcu AM, Domegan L, Mazagatos C, Dijkstra F, Latorre-Margalef N, Kurečić Filipović S, Machado A, Lazar M, Casado I, Dürrwald R, van der Werf S, O'Donnell J, Linares Dopido JA, Meijer A, Riess M, Višekruna Vučina V, Rodrigues AP, Mihai ME, Castilla J, Goerlitz L, Falchi A, Connell J, Castrillejo D, Hooiveld M, Carnahan A, Ilić M, Guiomar R, Ivanciuc A, Maurel M, Omokanye A, Valenciano M; I-MOVE study team. Influenza vaccine effectiveness against influenza A subtypes in Europe: Results from the 2021-2022 I-MOVE primary care multicentre study. Influenza Other Respir Viruses. 2023 Jan;17(1):e13069. doi: 10.1111/irv.13069. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36702797; PMCID: PMC9835407.

Temmam S, Montagutelli X, Herate C, Donati F, Regnault B, Attia M, Baquero Salazar E, Chretien D, Conquet L, Jouvion G, Pipoli Da Fonseca J, Cokelaer T, Amara F, Relouzat F, Naninck T, Lemaitre J, Derreudre-Bosquet N, Pascal Q, Bonomi M, Bigot T, Munier S, Rey FA, Le Grand R, van der Werf S, Eloit M. SARS-CoV-2-related bat virus behavior in human-relevant models sheds light on the origin of COVID-19. EMBO Rep. 2023 Apr 5;24(4):e56055. doi: 10.15252/embr.202256055. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36876574; PMCID: PMC10074129.

Gbaguidi GN, Aubert L, Schaeffer J, Fagour L, Dubremetz A, Enouf V, Glaudon-Louveau de la Guigneraye MH, Nestour F, Rosine J, Dos Santos G. Emergence and evolution of the Omicron SARS-CoV-2 variant in the island of Martinique. Infect Dis Now. 2023 Jun;53(4):104690. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104690. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36868476; PMCID: PMC9977121.

Participation à publication – Liste de publiants (n=6)

Kissling E, Maurel M, Emborg HD, Whitaker H, McMenamin J, Howard J, Trebbien R, Watson C, Findlay B, Pozo F, Bolt Botnen A, Harvey C, Rose A; European IVE group; Members of the European IVE group. Interim 2022/23 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2022 to January 2023. Euro Surveill. 2023 May;28(21):2300116. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.21.2300116. PMID: 37227299; PMCID: PMC10283457.

Matuozzo D, Talouarn E, Marchal A, et al, Rare predicted loss-of-function variants of type I IFN immunity genes are associated with life-threatening COVID-19. Genome Med. 2023 Apr 5;15(1):22.

Cho SM, White N, Premraj L, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Bassi GL, Fraser J, Robba C, Griffee M, Singh B, Citarella BW, Merson L, Solomon T, Thomson D; ISARIC Clinical Characterisation Group. Neurological manifestations of COVID-19 in adults and children. Brain. 2023 Apr 19;146(4):1648-1661. doi: 10.1093/brain/awac332. PMID: 36087305; PMCID: PMC9494397.

Hocini H, Wiedemann A, Blengio F, Lefebvre C, Cervantes-Gonzalez M, Foucat E, Tisserand P, Surenaud M, Coléon S, Prague M, Guillaumat L, Krief C, Fenwick C, Laouénan C, Bouadma L, Ghosn J, Pantaleo G, Thiébaut R; French COVID cohort study group; Lévy Y. Neutrophil Activation and Immune Thrombosis Profiles Persist in Convalescent COVID-19. J Clin Immunol. 2023 Mar 21:1-12.

Kartsonaki C, Baillie JK, Barrio NG, Baruch J, Beane A, Blumberg L, Bozza F, Broadley T, Burrell A, Carson G, Citarella BW, Dagens A, Dankwa EA, Donnelly CA, Dunning J, Elotmani L, Escher M, Farshait N, Goffard JC, Gonçalves BP, Hall M, Hashmi M, Sim Lim Heng B, Ho A, Jassat W, Pedrera Jiménez M, Laouenan C, Lissauer S, Martin-Loeches I, Mentré F, Merson L, Morton B, Munblit D, Nekliudov NA, Nichol AD, Singh Oinam BC, Ong D, Panda PK, Petrovic M, Pritchard MG, Ramakrishnan N, Ramos GV, Roger C, Sandulescu O, Semple MG, Sharma P, Sigfrid L, Somers EC, Streinu-Cercel A, Taccone F, Vecham PK, Kumar Tirupakuzhi Vijayaraghavan B, Wei J, Wils EJ, Ci Wong X, Horby P, Rojek A, Olliaro PL; ISARIC Clinical Characterisation Group. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600 000 hospitalized patients with COVID-19. Int J Epidemiol. 2023 Feb 28:dyad012.

Lee D, Le Pen J, Yatim A, Dong B, Aquino Y, Ogishi M, Pescarmona R, Talouarn E, Rinchai D, Zhang P, Perret M, Liu Z, Jordan I, Elmas Bozdemir S, Bayhan GI, Beaufils C, Bizien L, Bisiaux A, Lei W, Hasan M, Chen J, Gaughan C, Asthana A, Libri V, Luna JM, Jaffré F, Hoffmann HH, Michailidis E, Moreews M, Seeleuthner Y, Bilguvar K, Mane S, Flores C, Zhang Y, Arias AA, Bailey R, Schlüter A, Milisavljevic B, Bigio B, Le Voyer T, Materna M, Gervais A, Moncada-Velez M, Pala F, Lazarov T, Levy R, Neehus AL, Rosain J, Peel J, Chan YH, Morin MP, Pino-Ramirez RM, Belkaya S, Lorenzo L, Anton J, Delafontaine S, Toubiana J, Bajolle F, Fumadó V, DeDiego

ML, Fidouh N, Rozenberg F, Pérez-Tur J, Chen S, Evans T, Geissmann F, Lebon P, Weiss SR, Bonnet D, Duval X; CoV-Contact Cohort§; COVID Human Genetic Effort¶; Pan-Hammarström Q, Planas AM, Meyts I, Haerynck F, Pujol A, Sancho-Shimizu V, Dalgard CL, Bustamante J, Puel A, Boisson-Dupuis S, Boisson B, Maniatis T, Zhang Q, Bastard P, Notarangelo L, Béziat V, Perez de Diego R, Rodriguez-Gallego C, Su HC, Lifton RP, Jouanguy E, Cobat A, Alsina L, Keles S, Haddad E, Abel L, Belot A, Quintana-Murci L, Rice CM, Silverman RH, Zhang SY, Casanova JL. Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. Science. 2023 Feb 10;379(6632):eabo3627.

2022 (n=35)

Planchais C, Fernández I, Bruel T, de Melo GD, Prot M, Beretta M, Guardado-Calvo P, Dufloo J, Molinos-Albert LM, Backovic M, Chiaravalli J, Giraud E, Vesin B, Conquet L, Grzelak L, Planas D, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Hieu T, Boullé M, Cervantes-Gonzalez M, Ungeheuer MN, Charneau P, van der Werf S, Agou F; French COVID Cohort Study Group; CORSER Study Group, Dimitrov JD, Simon-Lorière E, Bourhy H, Montagutelli X, Rey FA, Schwartz O, Mouquet H. Potent human broadly SARS-CoV-2-neutralizing IgA and IgG antibodies effective against Omicron BA.1 and BA.2. J Exp Med. 2022 Jul 4;219(7):e20220638.

Pipoli da Fonseca J, Kornobis E, Turc E, Enouf V, Lemée L, Cokelaer T, Monot M. Capturing SARS-CoV-2 from patient samples with low viral abundance: a comparative analysis. Sci Rep. 2022 Nov 11;12(1):19274. doi: 10.1038/s41598-022-23422-3. PMID: 36369470; PMCID: PMC9652350.

Tegally H, San JE, Cotten M, Moir M, Tegomoh B, Mboowa G, Martin DP, Baxter C, Lambisia AW, Diallo A, Amoako DG, Diagne MM, Sisay A, Zekri AN, Gueye AS, Sangare AK, Ouedraogo AS, Sow A, Musa AO, Sesay AK, Abias AG, Elzagheid AI, Lagare A, Kemi AS, Abar AE, Johnson AA, Fowotade A, Oluwapelumi AO, Amuri AA, Juru A, Kandeil A, Mostafa A, Rebai A, Sayed A, Kazeem A, Balde A, Christoffels A, Trotter AJ, Campbell A, Keita AK, Kone A, Bouzid A, Souissi A, Agweyu A, Naguib A, Gutierrez AV, Nkeshimana A, Page AJ, Yadouleton A, Vinze A, Happi AN, Chouikha A, Iranzadeh A, Maharaj A, Batchi-Bouyou AL, Ismail A, Sylverken AA, Goba A, Femi A, Sijuwola AE, Marycelin B, Salako BL, Oderinde BS, Bolajoko B, Diarra B, Herring BL, Tsofa B, Lekana-Douki B, Mvula B, Njanpop-Lafourcade BM, Marondera BT, Khaireh BA, Kouriba B, Adu B, Pool B, McInnis B, Brook C, Williamson C, Nduwimana C, Anscombe C, Pratt CB, Scheepers C, Akoua-Koffi CG, Agoti CN, Mapanguy CM, Loucoubar C, Onwuamah CK, Ihekweazu C, Malaka CN, Peyrefitte C, Grace C, Omoruyi CE, Rafaï CD, Morang'a CM, Erameh C, Lule DB, Bridges DJ, Mukadi-Bamuleka D, Park D, Rasmussen DA, Baker D, Nokes DJ, Ssemwanga D, Tshiabuila D, Amuzu DSY, Goedhals D, Grant DS, Omuoyo DO, Maruapula D, Wanjohi DW, Foster-Nyarko E, Lusamaki EK, Simulundu E, Ong'era EM, Ngabana EN, Abworo EO, Otieno E, Shumba E, Barasa E, Ahmed EB, Ahmed EA, Lokilo E, Mukantwari E, Philomena E, Belarbi E, Simon-Loriere E, Anoh EA, Manuel E, Leendertz F, Taweh FM, Wasfi F, Abdelmoula F, Takawira FT, Derrar F, Ajogbasile FV, Treurnicht F, Onikepe F, Ntoumi F, Muyembe FM, Ragomzingba FEZ, Dratibi FA, Iyanu FA, Mbunsu GK, Thilliez G, Kay GL, Akpede GO, van Zyl GU, Awandare GA, Kpeli GS, Schubert G, Maphalala GP, Ranaivoson HC, Omunakwe HE, Onywera H, Abe H, Karray H, Nansumba H, Triki H, Kadjo HAA, Elgahzaly H, Gumbo H, Mathieu H, Kavunga-Membo H, Smeti I, Olawoye IB, Adetifa IMO, Odia I, Ben Boubaker IB, Muhammad IA, Ssewanyana I, Wurie I, Konstantinus IS, Halatoko JWA, Ayei J, Sonoo J, Makangara JC, Tamfum JM, Heraud JM, Shaffer JG, Giandhari J, Musyoki J, Nkurunziza J, Uwanibe JN, Bhiman JN, Yasuda J, Morais J, Kiconco J, Sandi JD, Huddleston J, Odoom JK, Morobe JM, Gyapong JO, Kayiwa JT, Okolie JC, Xavier JS, Gyamfi J, Wamala JF, Bonney JHK, Nyandwi J, Everatt J, Nakaseegu J, Ngoi JM, Namulondo J, Oguzie JU, Andeko JC, Lutwama JJ, Mogga JJH, O'Grady J, Siddle KJ, Victoir K, Adeyemi KT, Tumedi KA, Carvalho KS, Mohammed KS, Dellagi K, Musonda KG, Duedu KO, Fki-Berrajah L, Singh L, Kepler LM, Biscornet L, de Oliveira Martins L, Chabuka L, Olubayo L, Ojok LD, Deng LL, Ochola-Oyier LI, Tyers L, Mine M, Ramuth M, Mastouri M, ElHefnawi M, Mbanne M, Matsheka MI, Kebabonye M, Diop M, Momoh M, Lima Mendonça MDL, Venter M, Paye MF, Faye M, Nyaga MM, Mareka M, Damaris MM, Mburu MW, Mpina MG, Owusu M, Wiley MR, Tatfeng MY, Ayekaba MO, Abouelhoda M, Beloufa MA, Seadawy MG, Khalifa MK, Matobo MM, Kane M, Salou M, Mbulawa MB, Mwenda M, Allam M, Phan MVT, Abid N, Rujeni N, Abuzaid N, Ismael N, Elguindy N, Top NM, Dia N, Mabunda N, Hsiao NY, Silochi NB, Francisco NM, Saasa N, Bbosa N, Murunga N, Gumede N, Wolter N, Sitharam N, Ndodo N, Ajayi NA, Tordo N, Mbhele N, Razanajatovo NH, Iguosadolo N, Mba N, Kingsley OC, Sylvanus O, Femi O, Adewumi OM, Testimony O, Ogunsanya OA, Fakayode O, Ogah OE, Oludayo OE, Faye O, Smith-Lawrence P, Ondoa P, Combe P, Nabisubi P, Semanda P, Oluniyi PE, Arnaldo P, Quashie PK, Okokhere PO, Bejon P, Dussart P, Bester PA, Mbala PK,

Kaleebu P, Abechi P, El-Shesheny R, Joseph R, Aziz RK, Essomba RG, Ayivor-Djanie R, Njouom R, Phillips RO, Gorman R, Kingsley RA, Neto Rodrigues RMDESA, Audu RA, Carr RAA, Gargouri S, Masmoudi S, Bootsma S, Sankhe S, Mohamed SI, Femi S, Mhalla S, Hosch S, Kassim SK, Metha S, Trabelsi S, Agwa SH, Mwangi SW, Doumbia S, Makiala-Mandanda S, Aryeetey S, Ahmed SS, Ahmed SM, Elhamoumi S, Moyo S, Lutucuta S, Gaseitsiwe S, Jalloh S, Andriamandimby SF, Oguntope S, Grayo S, Lekana-Douki S, Prosolek S, Ouangraoua S, van Wyk S, Schaffner SF, Kanyerezi S, Ahuka-Mundeke S, Rudder S, Pillay S, Nabadda S, Behillil S, Budiaki SL, van der Werf S, Mashe T, Mohale T, Le-Viet T, Velavan TP, Schindler T, Maponga TG, Bedford T, Anyaneji UJ, Chinedu U, Ramphal U, George UE, Enouf V, Nene V, Gorova V, Roshdy WH, Karim WA, Ampofo WK, Preiser W, Choga WT, Ahmed YA, Ramphal Y, Bediako Y, Naidoo Y, Butera Y, de Laurent ZR; Africa Pathogen Genomics Initiative (Africa PGI)‡; Ouma AEO, von Gottberg A, Githinji G, Moeti M, Tomori O, Sabeti PC, Sall AA, Oyola SO, Tebeje YK, Tessema SK, de Oliveira T, Happi C, Lessells R, Nkengasong J, Wilkinson E. The evolving SARS-CoV-2 epidemic in Africa: Insights from rapidly expanding genomic surveillance. Science. 2022 Oct 7;378(6615):eabq5358. doi: 10.1126/science.abq5358. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36108049; PMCID: PMC9529057.

Bagaria J, Jansen T, Marques DF, Hooiveld M, McMenamin J, de Lusignan S, Vilcu AM, Meijer A, Rodrigues AP, Brytting M, Mazagatos C, Cogdale J, van der Werf S, Dijkstra F, Guiomar R, Enkirch T, Valenciano M; I-MOVE-COVID-19 study team. Rapidly adapting primary care sentinel surveillance across seven countries in Europe for COVID-19 in the first half of 2020: strengths, challenges, and lessons learned. Euro Surveill. 2022 Jun;27(26):2100864. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.26.2100864. PMID: 35775429; PMCID: PMC9248262.

Van Elslande J, Kerckhofs F, Cuypers L, Wollants E, Potter B, Vankeerberghen A, Cattoir L, Holderbeke A, Behillil S, Gorissen S, Bloemen M, Arnout J, Van Ranst M, Van Weyenbergh J, Maes P, Baele G, Vermeersch P, André E, On Behalf Of The Cog-Belgium Consortium. Two Separate Clusters of SARS-CoV-2 Delta Variant Infections in a Group of 41 Students Travelling from India: An Illustration of the Need for Rigorous Testing and Quarantine. Viruses. 2022 May 31;14(6):1198. doi: 10.3390/v14061198. PMID: 35746671; PMCID: PMC9229483.

Rybak A, Levy C, Angoulvant F, Auvrignon A, Gembara P, Danis K, Vaux S, Levy-Bruhl D, van der Werf S, Béchet S, Bonacorsi S, Assad Z, Lazzati A, Michel M, Kaguelidou F, Faye A, Cohen R, Varon E, Ouldali N. Association of Nonpharmaceutical Interventions During the COVID-19 Pandemic With Invasive Pneumococcal Disease, Pneumococcal Carriage, and Respiratory Viral Infections Among Children in France. JAMA Netw Open. 2022 Jun 1;5(6):e2218959. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.18959. PMID: 35763298; PMCID: PMC9240903.

Kissling E, Hooiveld M, Martínez-Baz I, Mazagatos C, William N, Vilcu AM, Kooijman MN, Ilić M, Domegan L, Machado A, de Lusignan S, Lazar M, Meijer A, Brytting M, Casado I, Larrauri A, Murray JK, Behillil S, de Gier B, Mlinarić I, O'Donnell J, Rodrigues AP, Tsang R, Timnea O, de Lange M, Riess M, Castilla J, Pozo F, Hamilton M, Falchi A, Knol MJ, Kurečić Filipović S, Dunford L, Guiomar R, Cogdale J, Cherciu C, Jansen T, Enkirch T, Basile L, Connell J, Gomez V, Sandonis Martín V, Bacci S, Rose AM, Pastore Celentano L, Valenciano M; I-MOVE-COVID-19 and ECDC primary care study teams; I-MOVE-COVID-19 and ECDC primary care study team (in addition to authors above). Effectiveness of complete primary vaccination against COVID-19 at primary care and community level during predominant Delta circulation in Europe: multicentre analysis, I-MOVE-COVID-19 and ECDC networks, July to August 2021. Euro Surveill. 2022 May;27(21):2101104. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.21.2101104. PMID: 35620997; PMCID: PMC9137272.

Miliu A, Lavergne A, Succo T, Laizé C, Andrieu A, Enfissi A, Enouf V, Van der Werf S, Blanchet D, Demar M, Carod JF, Carage T, Flamand C, Tirera S, Simon-Lorière E, Rousseau C, Rousset D. Dynamics of SARS-CoV-2 lineages in French Guiana in 2020-2021: 4 epidemic waves with cross-influences from Europe and South America. Infect Genet Evol. 2022 Nov;105:105370. doi: 10.1016/j.meegid.2022.105370. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36184049; PMCID: PMC9529336.

Kouamen AC, Da Cruz H, Hamidouche M, Lamy A, Lloyd A, Castro Alvarez J, Roussel M, Josset L, Enouf V, Felici C, Dos Santos G, Schaeffer J, Maisa A; Regional COVID-19 Investigation Group; Laboratory Group. Rapid investigation of BA.4/BA.5 cases in France. Front Public Health. 2022 Oct 10;10:1006631. doi: 10.3389/fpubh.2022.1006631. PMID: 36311621; PMCID: PMC9610104.

Delaunay-Moisan A, Guilleminot T, Semeraro M, Briand N, Bader-Meunier B, Berthaud R, Morelle G, Quartier P, Galeotti C, Basmaci R, Benoist G, Gajdos V, Lorrot M, Rifai M, Crespin M, M'Sakni Z, Padavia F, Savetier-Leroy C, Lorenzi M, Maurin C, Behillil S, de Pontual L, Elenga N, Bouazza N, Moltrecht B, van der Werf S, Leruez-Ville

M, Sermet-Gaudelus I. Saliva for molecular detection of SARS-CoV-2 in pre-school and school-age children. Environ Microbiol. 2022 Oct;24(10):4725-4737. doi: 10.1111/1462-2920.16151. Epub 2022 Aug 12. PMID: 36065993; PMCID: PMC9538513.

Marlin R, Desjardins D, Contreras V, Lingas G, Solas C, Roques P, Naninck T, Pascal Q, Behillil S, Maisonnasse P, Lemaitre J, Kahlaoui N, Delache B, Pizzorno A, Nougairede A, Ludot C, Terrier O, Dereuddre-Bosquet N, Relouzat F, Chapon C, Ho Tsong Fang R, van der Werf S, Rosa Calatrava M, Malvy D, de Lamballerie X, Guedj J, Le Grand R. Antiviral efficacy of favipiravir against Zika and SARS-CoV-2 viruses in non-human primates. Nat Commun. 2022 Aug 30;13(1):5108. doi: 10.1038/s41467-022-32565-w. PMID: 36042198; PMCID: PMC9427089.

Bruel T, Pinaud L, Tondeur L, Planas D, Staropoli I, Porrot F, Guivel-Benhassine F, Attia M, Pelleau S, Woudenberg T, Duru C, Koffi AD, Castelain S, Fernandes-Pellerin S, Jolly N, De Facci LP, Roux E, Ungeheuer MN, Van Der Werf S, White M, Schwartz O, Fontanet A. Neutralising antibody responses to SARS-CoV-2 omicron among elderly nursing home residents following a booster dose of BNT162b2 vaccine: A community-based, prospective, longitudinal cohort study. EClinicalMedicine. 2022 Jul 22;51:101576. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101576. PMID: 35891947; PMCID: PMC9307278.

Vabret N, Najburg V, Solovyov A, Gopal R, McClain C, Šulc P, Balan S, Rahou Y, Beauclair G, Chazal M, Varet H, Legendre R, Sismeiro O, Sanchez David RY, Chauveau L, Jouvenet N, Markowitz M, van der Werf S, Schwartz O, Tangy F, Bhardwaj N, Greenbaum BD, Komarova AV. Y RNAs are conserved endogenous RIG-I ligands across RNA virus infection and are targeted by HIV-1. iScience. 2022 Jun 11;25(7):104599. doi: 10.1016/j.isci.2022.104599. PMID: 35789859; PMCID: PMC9250025.

Bagaria J, Jansen T, Marques DF, Hooiveld M, McMenamin J, de Lusignan S, Vilcu AM, Meijer A, Rodrigues AP, Brytting M, Mazagatos C, Cogdale J, van der Werf S, Dijkstra F, Guiomar R, Enkirch T, Valenciano M; I-MOVE-COVID-19 study team. Rapidly adapting primary care sentinel surveillance across seven countries in Europe for COVID-19 in the first half of 2020: strengths, challenges, and lessons learned. Euro Surveill. 2022 Jun;27(26):2100864. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.26.2100864. PMID: 35775429; PMCID: PMC9248262.

Znaidia M, Demeret C, van der Werf S, Komarova AV. Characterization of SARS-CoV-2 Evasion: Interferon Pathway and Therapeutic Options. Viruses. 2022 Jun 8;14(6):1247. doi: 10.3390/v14061247. PMID: 35746718; PMCID: PMC9231409.

Subissi L, von Gottberg A, Thukral L, Worp N, Oude Munnink BB, Rathore S, Abu-Raddad LJ, Aguilera X, Alm E, Archer BN, Attar Cohen H, Barakat A, Barclay WS, Bhiman JN, Caly L, Chand M, Chen M, Cullinane A, de Oliveira T, Drosten C, Druce J, Effler P, El Masry I, Faye A, Gaseitsiwe S, Ghedin E, Grant R, Haagmans BL, Herring BL, Iyer SS, Kassamali Z, Kakkar M, Kondor RJ, Leite JA, Leo YS, Leung GM, Marklewitz M, Moyo S, Mendez-Rico J, Melhem NM, Munster V, Nahapetyan K, Oh DY, Pavlin BI, Peacock TP, Peiris M, Peng Z, Poon LLM, Rambaut A, Sacks J, Shen Y, Siqueira MM, Tessema SK, Volz EM, Thiel V, van der Werf S, Briand S, Perkins MD, Van Kerkhove MD, Koopmans MPG, Agrawal A. An early warning system for emerging SARS-CoV-2 variants. Nat Med. 2022 Jun;28(6):1110-1115. doi: 10.1038/s41591-022-01836-w. PMID: 35637337.

Decarreaux D, Pouquet M, Souty C, Vilcu AM, Prévot-Monsacre P, Fourié T, Villarroel PMS, Priet S, Blanché H, Sebaoun JM, Deleuze JF, Turbelin C, Werner A, Kochert F, Grosgogeat B, Rabiega P, Laupie J, Abraham N, Guerrisi C, Noël H, Van der Werf S, Carrat F, Hanslik T, Charrel R, De Lamballerie X, Blanchon T, Falchi A. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies and Factors Associated with SARS-CoV-2 IgG Neutralizing Activity among Primary Health Care Workers 6 Months after Vaccination Rollout in France. Viruses. 2022 May 3;14(5):957. doi: 10.3390/v14050957. PMID: 35632699; PMCID: PMC9148144.

Kissling E, Hooiveld M, Martínez-Baz I, Mazagatos C, William N, Vilcu AM, Kooijman MN, Ilić M, Domegan L, Machado A, de Lusignan S, Lazar M, Meijer A, Brytting M, Casado I, Larrauri A, Murray JK, Behillil S, de Gier B, Mlinarić I, O'Donnell J, Rodrigues AP, Tsang R, Timnea O, de Lange M, Riess M, Castilla J, Pozo F, Hamilton M, Falchi A, Knol MJ, Kurečić Filipović S, Dunford L, Guiomar R, Cogdale J, Cherciu C, Jansen T, Enkirch T, Basile L, Connell J, Gomez V, Sandonis Martín V, Bacci S, Rose AM, Pastore Celentano L, Valenciano M; I-MOVE-COVID-19 and ECDC primary care study teams; I-MOVE-COVID-19 and ECDC primary care study team (in addition to authors above). Effectiveness of complete primary vaccination against COVID-19 at primary care and community level during predominant Delta circulation in Europe: multicentre analysis, I-MOVE-COVID-19 and ECDC networks, July to August 2021. Euro Surveill. 2022 May;27(21):2101104. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.21.2101104. PMID: 35620997; PMCID: PMC9137272.

Molino D, Durier C, Radenne A, Desaint C, Ropers J, Courcier S, Vieillard LV, Rekacewicz C, Parfait B, Appay V, Batteux F, Barillot E, Cogné M, Combadière B, Eberhardt CS, Gorochov G, Hupé P, Ninove L, Paul S, Pellegrin I, van der Werf S, Lefebvre M, Botelho-Nevers E, Ortega-Perez I, Jaspard M, Sow S, Lelièvre JD, de Lamballerie X, Kieny MP, Tartour E, Launay O. A comparison of Sars-Cov-2 vaccine platforms: the CoviCompare project. Nat Med. 2022 May;28(5):882-884. doi: 10.1038/s41591-022-01785-4. PMID: 35513532.

Mac Kain A, Maarifi G, Aicher SM, Arhel N, Baidaliuk A, Munier S, Donati F, Vallet T, Tran QD, Hardy A, Chazal M, Porrot F, OhAinle M, Carlson-Stevermer J, Oki J, Holden K, Zimmer G, Simon-Lorière E, Bruel T, Schwartz O, van der Werf S, Jouvenet N, Nisole S, Vignuzzi M, Roesch F. Identification of DAXX as a restriction factor of SARS-CoV-2 through a CRISPR/Cas9 screen. Nat Commun. 2022 May 4;13(1):2442. doi: 10.1038/s41467-022-30134-9. PMID: 35508460; PMCID: PMC9068693.

Galmiche S, Fernandes-Pellerin S, Ungeheuer MN, Schwartz O, Attia M, Hoen B; CORSER-2A study group. High negative predictive value of RT-PCR in patients with high likelihood of SARS-CoV-2 infection. Infect Dis Now. 2022 Feb;52(1):52-53. doi: 10.1016/j.idnow.2021.11.005. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838774; PMCID: PMC8610841.

Bratuleanu BE, Temmam S, Munier S, Chrétien D, Bigot T, van der Werf S, Savuta G, Eloit M. Detection of Phenuiviridae, Chuviridae Members, and a Novel Quaranjavirus in Hard Ticks From Danube Delta. Front Vet Sci. 2022 Apr 13;9:863814. doi: 10.3389/fvets.2022.863814. PMID: 35498749; PMCID: PMC9044029.

Bastard J, Taisne B, Figoni J, Mailles A, Durand J, Fayad M, Josset L, Maisa A, van der Werf S, Parent du Châtelet I, Bernard-Stoecklin S. Impact of the Omicron variant on SARS-CoV-2 reinfections in France, March 2021 to February 2022. Euro Surveill. 2022 Mar;27(13):2200247. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.13.2200247. PMID: 35362406; PMCID: PMC8973013.

Sulbaran G, Maisonnasse P, Amen A, Effantin G, Guilligay D, Dereuddre-Bosquet N, Burger JA, Poniman M, Grobben M, Buisson M, Dergan Dylon S, Naninck T, Lemaître J, Gros W, Gallouët AS, Marlin R, Bouillier C, Contreras V, Relouzat F, Fenel D, Thepaut M, Bally I, Thielens N, Fieschi F, Schoehn G, van der Werf S, van Gils MJ, Sanders RW, Poignard P, Le Grand R, Weissenhorn W. Immunization with synthetic SARS-CoV-2 S glycoprotein virus-like particles protects macaques from infection. Cell Rep Med. 2022 Jan 24;3(2):100528. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100528. PMID: 35233549; PMCID: PMC8784613.

Bonnet C, Masse S, Benamar H, Vilcu AM, Swital M, Hanslik T, van der Werf S, Duval X, Carrat F, Falchi A, Blanchon T. Is the Alpha Variant of SARS-CoV-2 Associated with a Higher Viral Load than the Historical Strain in Saliva Samples in Patients with Mild to Moderate Symptoms? Life (Basel). 2022 Jan 21;12(2):163. doi: 10.3390/life12020163. PMID: 35207451; PMCID: PMC8879902.

Maisonnasse P, Poynard T, Sakka M, Akhavan S, Marlin R, Peta V, Deckmyn O, Ghedira NB, Ngo Y, Rudler M, van der Werf S, Marot S, Thabut D, Sokol H, Housset C, Combes A, Le Grand R, Cacoub P. Validation of the Performance of A1HPV6, a Triage Blood Test for the Early Diagnosis and Prognosis of SARS-CoV-2 Infection. Gastro Hep Adv. 2022;1(3):393-402. doi: 10.1016/j.gastha.2021.12.009. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35174366; PMCID: PMC8818442.

Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, Munier S, Bonomi M, Regnault B, Douangboubpha B, Karami Y, Chrétien D, Sanamxay D, Xayaphet V, Paphaphanh P, Lacoste V, Somlor S, Lakeomany K, Phommavanh N, Pérot P, Dehan O, Amara F, Donati F, Bigot T, Nilges M, Rey FA, van der Werf S, Brey PT, Eloit M. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. Nature. 2022 Apr;604(7905):330-336. doi: 10.1038/s41586-022-04532-4. Epub 2022 Feb 16. Erratum in: Nature. 2022 Jul;607(7920):E19. PMID: 35172323.

Montagutelli X, van der Werf S, Rey FA, Simon-Loriere E. SARS-CoV-2 Omicron emergence urges for reinforced One-Health surveillance. EMBO Mol Med. 2022 Mar 7;14(3):e15558. doi: 10.15252/emmm.202115558. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35083854; PMCID: PMC8899904.

Di Gioacchino A, Legendre R, Rahou Y, Najburg V, Charneau P, Greenbaum BD, Tangy F, van der Werf S, Cocco S, Komarova AV. sgDI-tector: defective interfering viral genome bioinformatics for detection of coronavirus subgenomic RNAs. RNA. 2022 Mar;28(3):277-289. doi: 10.1261/rna.078969.121. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34937774; PMCID: PMC8848934.

Singh M, Chazal M, Quarato P, Bourdon L, Malabat C, Vallet T, Vignuzzi M, van der Werf S, Behillil S, Donati F, Sauvonnet N, Nigro G, Bourgine M, Jouvenet N, Cecere G. A virus-derived microRNA targets immune response

genes during SARS-CoV-2 infection. EMBO Rep. 2022 Feb 3;23(2):e54341. doi: 10.15252/embr.202154341. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34914162; PMCID: PMC8811647.

Fillâtre P, Dufour MJ, Behillil S, Vatan R, Reusse P, Gabellec A, Velmans N, Montagne C, Geffroy Du Coudret S, Droumaguet E, Merour V, Enouf V, Buzelé R, Valence M, Guillotel E, Gagnière B, Baidaliuk A, Zhukova A, Tourdjman M, Thibault V, Grolhier C, Pronier C, Lescure FX, Simon-Loriere E, Costagliola D, Van Der Werf S, Tattevin P, Massart N. A new SARS-CoV-2 variant with high lethality poorly detected by RT-PCR on nasopharyngeal samples: an observational study. Clin Microbiol Infect. 2022 Feb;28(2):298.e9-298.e15. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.035. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34627988; PMCID: PMC8496927.

Alizon S, Selinger C, Sofonea MT, Haim-Boukobza S, Giannoli JM, Ninove L, Pillet S, Thibault V, de Rougemont A, Tumiotto C, Solis M, Stephan R, Bressollette-Bodin C, Salmona M, L'Honneur AS, Behillil S, Lefeuvre C, Dina J, Hantz S, Hartard C, Veyer D, Delagrèverie HM, Fourati S, Visseaux B, Henquell C, Lina B, Foulongne V, Burrel S; SFM COVID-19 study group. Epidemiological and clinical insights from SARS-CoV-2 RT-PCR crossing threshold values, France, January to November 2020. Euro Surveill. 2022 Feb;27(6):2100406. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.6.2100406. PMID: 35144725; PMCID: PMC8832522.

Vaux S, Viriot D, Forgeot C, Pontais I, Savitch Y, Barondeau-Leuret A, Smadja S, Valette M, Enouf V, Parent du Chatelet I. Bronchiolitis epidemics in France during the SARS-CoV-2 pandemic: The 2020-2021 and 2021-2022 seasons. Infect Dis Now. 2022 Sep;52(6):374-378. doi: 10.1016/j.idnow.2022.06.003. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35753628; PMCID: PMC9222408.

Kaleta T, Kern L, Hong SL, Hölzer M, Kochs G, Beer J, Schnepf D, Schwemmle M, Bollen N, Kolb P, Huber M, Ulferts S, Weigang S, Dudas G, Wittig A, Jaki L, Padane A, Lagare A, Salou M, Ozer EA, Nnaemeka N, Odoom JK, Rutayisire R, Benkahla A, Akoua-Koffi C, Ouedraogo AS, Simon-Lorière E, Enouf V, Kröger S, Calvignac-Spencer S, Baele G, Panning M, Fuchs J. Antibody escape and global spread of SARS-CoV-2 lineage A.27. Nat Commun. 2022 Mar 3;13(1):1152. doi: 10.1038/s41467-022-28766-y. PMID: 35241661; PMCID: PMC8894356.

Gransagne M, Aymé G, Brier S, Chauveau-Le Friec G, Meriaux V, Nowakowski M, Dejardin F, Levallois S, Dias de Melo G, Donati F, Prot M, Brûlé S, Raynal B, Bellalou J, Goncalves P, Montagutelli X, Di Santo JP, Lazarini F, England P, Petres S, Escriou N, Lafaye P. Development of a highly specific and sensitive VHH-based sandwich immunoassay for the detection of the SARS-CoV-2 nucleoprotein. J Biol Chem. 2022 Jan;298(1):101290. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101290. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34678315; PMCID: PMC8526496.

Participation à publication – Liste de publiants (n=6)

Durier C, Ninove L, Lefebvre M, Radenne A, Desaint C, Ropers J, Bauer R, Lebbah S, Carette D, Lachatre M, Lecompte AS, Deplanque D, Botelho-Nevers E, Conrad A, Dussol B, Maakaroun-Vermesse Z, Melica G, Nicolas JF, Verdon R, Kiladjian J, Loubet P, Schmidt-Mutter C, Dualé C, Ansart S, Priet S, Levier A, Molino D, Vieillard LV, Parfait B, Lelièvre JD, Tartour E, de Lamballerie X, Launay O; ANRS0002S CoviCompareP Group; AP-HP CoviCompareM Group; Biological resource centers; Laboratories; Trial coordination; Sponsor; Scientific Committee. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants following mRNA booster vaccination in adults older than 65 years. Sci Rep. 2022 Nov 27;12(1):20373. doi: 10.1038/s41598-022-24409-w. PMID: 36437298; PMCID: PMC9701678.

Patrier J, Villageois-Tran K, Szychowiak P, Ruckly S, Gschwind R, Wicky PH, Gueye S, Armand-Lefevre L, Marzouk M, Sonneville R, Bouadma L, Petitjean M, Lamara F, de Montmollin E, Timsit JF, Ruppé E; French COVID Cohort Study Group. Oropharyngeal and intestinal concentrations of opportunistic pathogens are independently associated with death of SARS-CoV-2 critically ill adults. Crit Care. 2022 Oct 3;26(1):300. doi: 10.1186/s13054-022-04164-0. PMID: 36192756; PMCID: PMC9527714.

Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, Merson L, Ibáñez-Prada ED, Rello J, Fuentes YV, Martin-Loeches I, Bozza F, Duque S, Taccone FS, Fowler RA, Kartsonaki C, Gonçalves BP, Citarella BW, Aryal D, Burhan E, Cummings MJ, Delmas C, Diaz R, Figueiredo-Mello C, Hashmi M, Panda PK, Jiménez MP, Rincon DFB, Thomson D, Nichol A, Marshall JC, Olliaro PL; ISARIC Characterization Group. Respiratory support in patients with severe COVID-19 in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection (ISARIC) COVID-19 study: a prospective,

multinational, observational study. Crit Care. 2022 Sep 13;26(1):276. doi: 10.1186/s13054-022-04155-1. PMID: 36100904; PMCID: PMC9469080.

ISARIC Clinical Characterization Group; Garcia-Gallo E, Merson L, Kennon K, Kelly S, Citarella BW, Fryer DV, Shrapnel S, Lee J, Duque S, Fuentes YV, Balan V, Smith S, Wei J, Gonçalves BP, Russell CD, Sigfrid L, Dagens A, Olliaro PL, Baruch J, Kartsonaki C, Dunning J, Rojek A, Rashan A, Beane A, Murthy S, Reyes LF. ISARIC-COVID-19 dataset: A Prospective, Standardized, Global Dataset of Patients Hospitalized with COVID-19. Sci Data. 2022 Jul 30;9(1):454. doi: 10.1038/s41597-022-01534-9. PMID: 35908040; PMCID: PMC9339000.

Maisa A, Spaccaferri G, Fournier L, Schaeffer J, Deniau J, Rolland P, Coignard B; regional COVID-19 investigation team; EMERGEN consortium. First cases of Omicron in France are exhibiting mild symptoms, November 2021-January 2022. Infect Dis Now. 2022 May;52(3):160-164. doi: 10.1016/j.idnow.2022.02.003. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35167979; PMCID: PMC9194534.

Sett S, Dos Santos Ribeiro C, Prat C, Haringhuizen G; European Virus Archive principal investigators; Scholz AH. Access and benefit-sharing by the European Virus Archive in response to COVID-19. Lancet Microbe. 2022 Apr;3(4):e316-e323. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00211-1. Epub 2021 Nov 16. Erratum in: Lancet Microbe. 2022 Jan;3(1):e8. PMID: 34806057; PMCID: PMC8594928.

Conférences et Modération sessions sur invitation

van der Werf S. Laboratory challenges with handling SARS-CoV-2. ECOVID-LabNet Meeting (ECDC/WHO-EURO). On-line, June 2023.

van der Werf S. Treatment or prevention? Global and public health perspectives of guideline development. Symposium ESGREV & ISIRV – Tackling influenza and RSV management in the post-COVID era , 33rd ECCMID.. Avril 2023.

van der Werf S. Genomic epidemiology and seroprevalence. Abu Dhabi Public Health Center-Institut Pasteur Infectious Disease Symposium. On-line, 3 October 2022.

van der Werf S. I-MOVE primary care seroepidemiological study. I-MOVE 14th Annual Meeting, Veyrier-du-Lac, 20 Juin 2022.

van der Werf S. Du H5N1 au SARS-CoV-2 : quelles avancées pour les futures pandémies ? Journées Francophones de Virologie, Strasbourg, 11 avril 2022.

van der Werf S. Update on B.1.640 and Omicron variants in France. ECOVID-LabNet Meeting (ECDC/WHO EURO). On-line, Janvier 2022.

van der Werf S. Update on B.1.640 variant. WHO TAG-VE. On-line, 5 January 2022.

van der Werf S. Update on B.1.640 and Omicron variants in France. ECOVID-LabNet. On-line, 5 January 2022.

van der Werf S. Update on Delta-Omicron recombinant in France. WHO TAG-VE. On-line, 7 March 2022.

van der Werf S. Update on AY.4-BA.1 recombinant. WHO/ECDC country meeting on variants. On-line, 10 March 2022.

van der Werf S. Update on Delta-Omicron (XD) recombinant in France. ECDC/WHOEuro virus characterization group. On-line, 29 March 2022.

van der Werf S. Chair Plenary I and Panelist Moderated discussion Session “Needs and gaps in resilient respiratory virus surveillance”. WHO Global Consultation on “Crafting the Mosaic”: Resilient surveillance systems for respiratory viruses of pandemic potential, , Geneva, 10-12 May 2022.

van der Werf S. La Covid-19 : virologie, traitements, vaccins. Salon des Seniors, Paris, 9 Octobre 2021.

van der Werf S. Influenza viruses and SARS-CoV-2 virus-host interplay Meeting Institut Microb’UP, Faculté de Médecine Université Paris Cité, Paris, 3 December 2021.

van der Werf S. Variant Omicron – aspects virologiques. HCSP-Commission des maladies infectieuses et émergentes. Virtuel, 10 décembre 2021.

van der Werf S. Surveillance strategies for SARS-CoV-2 variant detection. ACDx Webinar, 15 September 2021.

van der Werf S. Introduction: Vaccination in a COVID-19 era. Preparing for COVID-19, RSV disease and Influenza concomittant outbreaks ESWI Webinar Series. On-line, 20 September 2021

van der Werf S. Coronaviruses from bats with a SARS-CoV-2-like RBD isolated from bats in Laos. WHO Virus evolution working group. On-line, 27 September 2021

van der Werf S. Chair session “viral evolution and perspectives”. COVID-19: advances and remaining challenges. International Conference Institut Pasteur-ANRS-MIE. Institut Pasteur, Paris, 29-30 September and 1 October 2021

van der Werf S. Panelist Session 4 “GISRS development and pandemic preparedness” 2nd WHO Global Consultation on the Integrated Sentinel Surveillance of Influenza and SARS-CoV-2 and the Development of GISRS Plus (virtual meeting), On-line, 12-14 October 2021

van der Werf S. RSV surveillance in France. Next steps for RSV surveillance in Europe ECDC RESCEU Meeting. On-line, 25 October 2021

van der Werf S. Respiratory viruses: future epidemic and pandemic threats. I4ID Immunotherapies and Innovations for Infectious Diseases Prediction of future infectious outbreaks. Lyon, 15 November 2021

van der Werf S. Chair Session “Late breakers” ESWI 8th Influenza Conference. On-line, 4-7 December 2021

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Publications nationales

Epelboin L, Abboud P, Abdelmoumen K, About F, Adenis A, Blaise T, Blaizot R, Bonifay T, Bourne-Watrin M, Boutrou M, Carles G, Carlier PY, Carod JF, Carvalho L, Couppie P, De Toffol B, Delon F, Demar M, Destoop J, Douine M, Droz JP, Elenga N, Enfissi A, Franck YK, Fremery A, Gaillet M, Kallel H, Kpangon AA, Lavergne A, Le Turnier P, Maisonobe L, Michaud C, Mutricy R, Nacher M, Naldjinan-Kodbaye R, Oberlis M, Odonne G, Osei L, Pujo J, Rabier S, Roman-Laverdure B, Rousseau C, Rousset D, Sabbah N, Sainte-Rose V, Schaub R, Sylla K, Tareau MA, Tertre V, Thorey C, Vialette V, Walter G, Zappa M, Djossou F, Vignier N. Panorama des pathologies infectieuses et non infectieuses de Guyane en 2022. MTSI-Revue 2023 Vol 3, N°1. https://doi.org/10.48327/mtsi.v3i1.2023.308

Publications internationales

-A Miliu, A Lavergne, T Succo, C Laizé, A Andrieu, A Enfissi, V Enouf, S Van der Werf, D Blanchet, M Demar, JF Carod, T Carage, C Flamand, S Tirera, E Simon-Lorière, C Rousseau, D Rousset. Dynamics of SARS-CoV-2 lineages in French Guiana in 2020-2021: 4 epidemic waves with cross-influences from Europe and South America. *Infection, Genetics and Evolution*, 2022 Sep 30;105:105370. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105370

- A. Maisa, G. Spaccaferri, L. Fournier, J. Schaeffer, J. Deniau, et al. First cases of Omicron in France are exhibiting mild symptoms, November 2021–January 2022. *Infectious Diseases Now*, Elsevier, 2022, https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.02.003

-Epelboin L, Succo T, Michaud C, Oberlis M, Bidaud B, Naudion P, Dudognon L, Fernandes C, Cochet C, Caspar C, Jacoud E, Teissier S, Douine M, Rousset D, Flamand C, Djossou F, Nacher M, Rousseau C, Vignier N, Gaillet M. Covid-19 epidemic in remote areas of the French Amazon March 2020 to May 2021: Another reality. Rev Soc Bras Med Trop. 2022 Apr 29;55:e02742021. https://doi.org/10.1590/0037-8682-0274-2021

Communications

Journée scientifique COVID et société – Guyane- Antilles Cayenne le 25/03/2022 – modération de la session épidémiologie -D Rousset

Séminaire scientifique IPG le 11/03/2022 - Dynamics of SARS-CoV-2 linéages in French Guiana – D Rousset , A Miliu

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Prognosis of patients with acute respiratory failure due to the SARS-CoV-2 501Y.V2 variant: a multicenter retrospective matched cohort study. Puech B, Legrand A, Simon O, Combe C, Jaffar-Bandjee MC, Caron M, Vidal C, Mavingui P, Blonde R, Boue Y, Berguigua H, Allyn J, Bruneau L, Ferdynus C, Allou N.Sci Rep. 2022 May 24;12(1):8747.

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

Coopération / Sté animale

Dans le contexte de l'extension de **l'épizootie aviaire par les virus A(H5N1)** de clade 2.3.4.4b avec une adaptation aux mammifères (plus de 40 espèces touchées), le CNR s'est organisé pour disposer d'outils permettant de détecter d'éventuels cas de transmission humaine par ces virus. Le LNR influenza aviaire (Dr Béatrice Grasland, Dr Eric Niqueux, Pr Nicolas Eterradossi, ANSES Ploufragan) a partagé des réactifs et des outils avec le CNR (IPP et HCL).

- de l'ARN issu d'échantillon positif chez la volaille ?
- du virus infectieux influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) A/chicken/France/D2107428/2021 (H5N1) (génotype FR2) amplifié à partir d'un virus détecté chez le poulet fin 2021 (Numéro d'accession dans GISAID : EPI1949887 à EPI1949894)
- des sérums de poulet préparés à partir de l'antigène homologue

Les échanges ont été fait dans le cadre d'un accord de « material transfert agreement »; chaque laboratoire CNR (HCL et IPP) a reçu 2 cryotubes de virus infectieux et 2 cryotubes de sérum de poulet préparés à partir de l'antigène homologue.

De plus; le LNR (Dr Béatrice Grasland) a communiqué au CNR HCL (Dr Vanessa Escuret) les procédures utilisées pour la détection des virus aviaires porteurs d'une H5. Ces outils ont été adaptés aux procédures, réactifs et matériels disponibles au CNR HCL.

Le CNR HCL a pu vérifier que ces outils de détection par RT-PCR (ciblant M FluA universelle, H5 et N1) sont bien performants pour la détection du virus A(H5N1) fourni. L'outil H5 mis en place a aussi permis de détecter des virus porteurs de H5 dans les EQA auxquels le CNR a participé.

Le CNR-IPP a également vérifié que les RT-qPCR mises en place au prélable pour la détection des virus H5N1 aviaires sont bien performantes pour la détection du virus H5N1 de clade 2.3.4.4b reponsable de ll'épizootie en France.

Le virus A/chicken/France/D2107428/2021 H5N1) a été amplifié avec succès sur œufs en laboratoire L3. Par contre la production en cellules MDCK n'a pas abouti malgré plusieurs tentatives, suggérant que ce virus aviaire A(H5N1) reste bien avant tout un virus aviaire non porteur de mutation d'adaptation à des cellules de mammifères.

Au CNR-IPP le virus A/chicken/France/D2107428/2021 (H5N1) a pu être amplifié et titré sur cellules MDCK, de même que le virus A/chicken/France/D005400/2020 (H5N8) précédemment fourni par le LNR influenza aviaire (ANSES, Ploufragan).

Suite à la confirmation en décembre 2022 de l'infection par un virus influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) H5N1 du clade 2.3.4.4b d'un chat domestique vivant à proximité d'un élevage de canards infecté par ce même virus dans les Deux-Sèvres, Nouvelle Aquitaine, les personnes exposées à l'élevage de canards ainsi que les personnes exposées au chat domestique ont fait l'objet de prélèvements de sérum pour recherche d'anticorps dirigés contre le virus H5N1cl2.3.4.4b. L'analyse a été réalisée au CNR-IPP qui est également Centre de référence OMS our les virus H5.

Des tests d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) ont été réalisés vis-à-vis des virus de grippe saisonnière H3N2 et H1N1pdm 09 récents. A présence d'anticorps vis-à-vis des virus A(H1N1pdm09 ont été retrouvés uniquement pour un des sujets vacciné qui présentait également des niveaux d'anticorps vis-à-vis des virus A(H3N2) compatibles avec la vaccination. Pour les autres sujets, cerains présentaient des niveaux d'anticorps compatibles avec une infection antérieure plus ou mins récent avec un virus A(H3N2). Les sérums ont également été analysés par test IHA en présence de globules rouges de dinde et par test de microneutralisation en cellules MDCK vis-à-vis des virus A/chicken/France/D2107428/2021 (H5N1cl 2.3.4.4b), A/chicken/France/D005400/2020 (H5N8), ainsi que vis-à-vis du virus A/Vietnam/94/04 (H5N1) et A/FPV/Rostock/1934 (H7N1) et A/Seal/Masschussets/1/80 issus de la collection de virus du CNR-IPP. Pour l'ensemble des sujets exposés au chat ou à l'élevage de canrds infectés, les analyses ne sont pas en faveur d'une infection récente par le virus H5N1cl2.3.4.4b.

A noter que bruno LINA est membre du Conseil Scientifique de l'ANSES depuis 2019.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Coopération avec le CIRAD, le laboratoire Vétérinaire Départemental de la Réunion dans le cas d'investigation de cas humain de grippe aviaire.

8. Programme d'activité pour les années suivantes

Réseau RELAB

La mise en place de ce nouveau réseau basé sur les laboratoires communautaires doit permettre un recueil large de l'épidémiologie des virus respiratoires en prolongeant et approfondissant les collaborations scientifiques et techniques mises en place pendant la gestion de la crise COVID-19.

Ce réseau contribuera ainsi au suivi des épidémies virales SARS-CoV-2 et influenza, mais aussi de l'ensemble des autres virus respiratoires dont le suivi épidémiologique est de plus en plus important en raison de l'amélioration des techniques diagnostiques (multiplexage), de l'évolution des connaissances sur la sévérité des infections respiratoires virales hors-influenza et du développement vaccinal et thérapeutiques (vaccins à RNA dirigés contre de nombreux virus respiratoires, anticorps et chimiothérapie anti-VRS, etc…).

Pour ce faire, le réseau doit permettre de générer de nouvelles données issues de résultats des LBM membres de ce réseau et des échanges scientifiques qui viendront renforcer les capacités du CNR et du réseau sentinelles.

Les principales contributions seront les suivantes :

- Mise à disposition des données des tests respiratoires (pour analyses influenza, VRS, COVID) fait dans le cadre du soin par les laboratoires partenaires. Ces données iront enrichir celles du réseau RENAL pour les tests prescrit dans un contexte hospitalier et les données Sentinelles pour les tests prescrit en milieu communautaire.
- Réalisation de tests supplémentaires en milieu communautaires pour assurer une couverture uniforme de l'ensemble du territoire et un typage des souches influenza en quasi-temps réel.
- La mise à disposition d'échantillons nasopharyngés pour des études phénotypiques ou génotypiques

Le réseau permettra une couverture encore plus large et précise de l'étude de la circulation des virus respiratoires en milieux hospitalier et communautaire. Il visera en effet à assurer une couverture géographique plus large que le CNR pourra réguler en fonction de l'évolution des besoins de surveillance. Le réseau envoie ses données sur le nombre et les résultats des tests respiratoires, les types de tests utilisés ainsi que des informations cliniques (âge, statut vaccinal, présence de symptômes). Le rythme des remontés de données est hebdomadaire et pourra être adapté en fonction des besoins.

Ce réseau est aujourd'hui constitué de deux groupements de deux laboratoires : Cerballaince et Biogroup. Ces deux groupements permettent dès aujourd'hui de couvrir largement l'ensemble du territoire français métropolitain (figures 1 à 3) et une partie des DOM-TOM (la Réunion, Mayotte). D'autres groupements de laboratoires privés seront invités à rejoindre le réseau par la suite pour augmenter encore la couverture et l'exhaustivité des informations.

Figure 36. Distribution des laboratoires Biogroup au sein des régions de la métropole

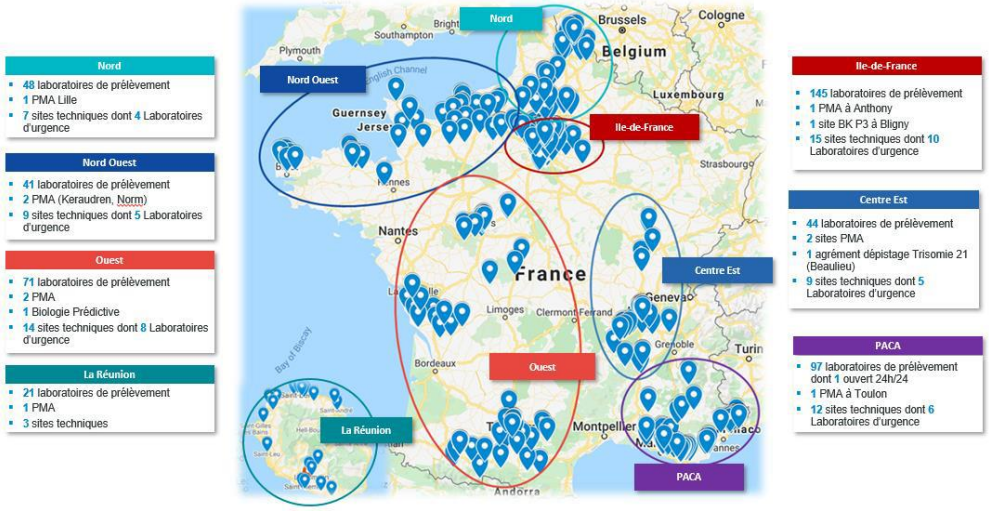


Figure 37. Distribution des laboratoires Cerballiance au sein des régions de la métropole et à la Réunion

Le nombre de test, par semaine et région d'intérêt, sera fixé par le CNR et pourra être adapté, dans la mesure du possible, en fonction des besoins de surveillance de leurs évolutions.

Pour chaque participant inclus, le recueil de la non-opposition et l'information aux patients seront réalisés par le laboratoire.

Point d'avancement au 01/11/2023

- Conformité MR004, étude inscrite au registre CNIL sous le numéro 23-5039
- Avis favorable du Comité Scientifique et Ethique des Hospices Civils de Lyon 23-5039
- Contrats tripartites (biogroup, cerballiance, HCL, IPP) signés
- 187 000 fiches patients dans la base
- 185 prélèvements positifs reçus (VRS et Grippe) depuis la semaine 40

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Surveillance des résistances aux antiviraux

La mise en place de la surveillance des résistances aux NTV décrites dans le paragraphe ??? sera poursuivie avec une évaluation de la sensibilité basale des souches ayant circulées depuis 2020. Cette étude facilitera l'interprétation des futurs tests en permettant d'évaluer précisément la variabilité intrinsèque de sensibilité aux seins des différents variants.

Nous pourrons ainsi définir des seuils permettant le classement des souches de SARS-CoV-2 de sensibilité normale, diminué ou très diminué.

Enfin cette surveillance génomique et phénotypique sera mise en place pour d'autres molécules antivirales tel que le remdesivir.

Analyses sérologiques

Le CNR-HCL évaluera la possibilité de développement de méthodologies haut débit moins consommatrices de sérum et de temps pour l'ensemble des viroses respiratoires. Comme pour les antivirogrammes des techniques utilisant le RTCA seront explorées pour obtenir des résultats de séroneutralisation pour la grippe mais également pour le SARS-CoV-2.

Coordination d'un EEQ national pour le séquençage du génome complet VRS.

Une vingtaine de laboratoires de virologie souhaite mettre en place en place le séquençage VRS d'ici fin 2024 dans le cadre de la campagne d'administration du nirsevimab. Nous allons coordonner un EEQ pour valider les performances de ces différents laboratoires. L'EEQ sera constitué de 6 prélèvements préalablement caractérisés au CNR.

IPP (Institut Pasteur Paris) :

L'activité du CNR doit évoluer pour répondre à deux tendances majeures :

L'état de l'art permet aujourd'hui de produire des séquences complètes de virus rapidement, non seulement dans les CNR, mais aussi dans les hôpitaux, et autres plateformes. Ces séquences sont partagées à des fins de surveillance et d'alerte quasiment en temps réel que ce soit au niveau national ou international. En conséquence, le CNR se doit réaliser une veille constante sur les séquences partagées et doit adapter son approche de tri et d'analyse des prélèvements positifs reçus. En particulier, il faut définir une organisation selon laquelle les tests phénotypiques de caractérisation sont réalisés sur la base de l'analyse des résultats du séquençage et non l'inverse. Cette approche est encore à définir et optimiser pour les prochaines années.

Le VRS nécessite à présent une surveillance similaire à ce qui a été mis en place pour la grippe dans le passé. En effet, la combinaison de l'arrivée sur le marché de moyens thérapeutiques nouveaux, et des possibilités de détection et d'analyse accrues, crée de nouvelles exigences et nécessite d'adapter les services et analyses proposés par le CNR.

Pour répondre à ces défis il est aussi nécessaire de repenser pour les CNR les flux d'examens, d'analyses et d'information dans un environnement où il est possible d'automatiser et moderniser beaucoup d'étapes encore manuelles.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Pour l'année à venir, le CNRVIR-LA-IPG prévoit de mettre l'accent sur :

- La poursuite des efforts de restructuration du système de surveillance (ville comme hôpital) pour améliorer le recrutement des prélèvements et leur représentativité
- La mise en place des techniques de séquençage complet technique NGS par technologie Oxford Nanopore (MinION), pour les virus VRS et pour les virus influenza

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

N+1 : Finaliser la mise en place du CNR Associé :

- Finaliser la mise en place de la biothèque
- Séquençage du VRS
- Mise en culture cellulaire des virus

1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

Rappelez ici les informations suivantes (pour la plupart déjà disponibles dans votre dossier de candidature) en les mettant si nécessaire à jour :

1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Les 4 laboratoires du Centre National de Référence Virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2) ont en charge la surveillance des épidémies associées aux virus respiratoires.

Dans le cadre de leur mission de santé publique, les CNR HCL IPP et IPG, réalisent avec le CNR FG la surveillance virologique de la circulation des virus grippaux et autres virus respiratoires responsables d'Infections Respiratoires Aiguës (IRA) en France et dans les territoires ultramarins, à la fois dans la population et en milieu hospitalier. Ils assurent également le suivi en termes d'ampleur et d'impact de la circulation du SARS-CoV-2, ainsi que des épidémies de grippe saisonnière ou liées à d'autres virus respiratoires tels que le Virus Respiratoire Syncytial (VRS), le metapneumovirus humain (hMPV) et les rhino-entérovirus (hRV) en s'appuyant sur le réseau Sentinelles pour la surveillance en médecine de ville et le Réseau National des Laboratoires (RENAL) pour la surveillance à l'hôpital

A partir de la surveillance de 2023-2024, deux réseaux additionnels vont compéter la surveillance épidémiologique et virologique : le réseau SOS médecins et le réseau de laboratoire priivés RELAB. Dans le cadre du réseau Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS), les laboratoires du CNR vont contribuer à la surveillance antigénique et génétique des virus grippaux afin notamment d'évaluer l'adéquation de la composition vaccinale avec les virus grippaux circulants.

Les laboratoires du CNR ont également eu pour objectif d'apprécier l'évolution de la résistance naturelle aux antiviraux, ou toute autre évolution des caractéristiques phénotypiques des virus.

En pratique, l'ensemble des activités de surveillance et de référence était réparti géographiquement sur le territoire : en métropole, région nord pour le CNR-hexagone Nord (Unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN, Institut Pasteur, Paris) et région sud pour le CNR-hexagone Sud (Laboratoire de Virologie Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon) et dans les territoires ultramarins par le CNR-IPG, Cayenne (antilles-guyanne) et le CNR-FG pour l'ocean Indien.

Le mandat 2017-2022 a été marqué par l'émergence du SARS-CoV-2 fin 2019 et la pandémie de COVID-19.Les laboratoires du CNR ont été mobilisés pour le suivi de l'évolution virale au plan génétique, par séquençage à grande échelle dans le cadre du consortium EMERGEN, à la mise en place duquel il a largement contribué. Le CNR restera associé aux travaux du consortium EMERGEN, en maintenant l'effort de séquencage (au dela du SARS-CoV-2), afin d'améliorer la surveillance des virus respiratoires.

Dans le contexte d'un risque pandémique lié aux virus respiratoires à potentiel zoonotique (notamment les virus influenza aviaires et porcins), les laboratoires du CNR vont continuer à apporter leur expertise. Comme précédemment, ils ont contribué à l'analyse virologique des prélèvements en cas de suspicion d'infection par le MERS-CoV ou par des virus influenza d'origine animale. Concernant les virus influenza aviaires, Dans un contexte de diffusion large de virus A(H5Nx) dans les élevages et la faune sauvage en Europe et sur le territoire métropolitain, et de la survenue au plan international de cas d'infection chez l'homme par différents sous-types, de virus influenza aviaires, A(H5N1), A(H5N6), A(H5N8), A(H7N9), A(H10N3), A(H3N8), le CNR va travailler en étroite collaboration avec les LNR concernés (grippe aviaire et grippe porcine) de l'ANSES à Ploufragan.

Tout au long de son mandat les laboratoires du CNR vont assurer les missions d'information, d'alerte et de conseil auprès des autorités sanitaires nationales (SpF et DGS) et internationales (ECDC, OMS). Ils vont continuer à participer aux groupes de travail et d'experts pour différentes les instances nationales et internationales.

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

HCL (Hospices Civils de Lyon)

IAI – CNR Virus Respiratoires

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON

CNR Virus Respiratoires
UF 24840
Bruno LINA
Martine VALETTE
Cadre de santé L. TRISTAN

Biologistes
Martine VALETTE
Bruno LINA
Maude BOUSCAMBERT
Vanessa ESCURET
Alexandre GAYMARD
Laurence JOSSET
Jean-Sébastien CASALEGNO

Techniciens
Gwendolyne BURFIN
Remi FANGET
Nomin OMBOODOI-LAFAYE
Clio SOCRATOUS
Lucie ROBIN

Ingénieur
Antoine OBLETTE

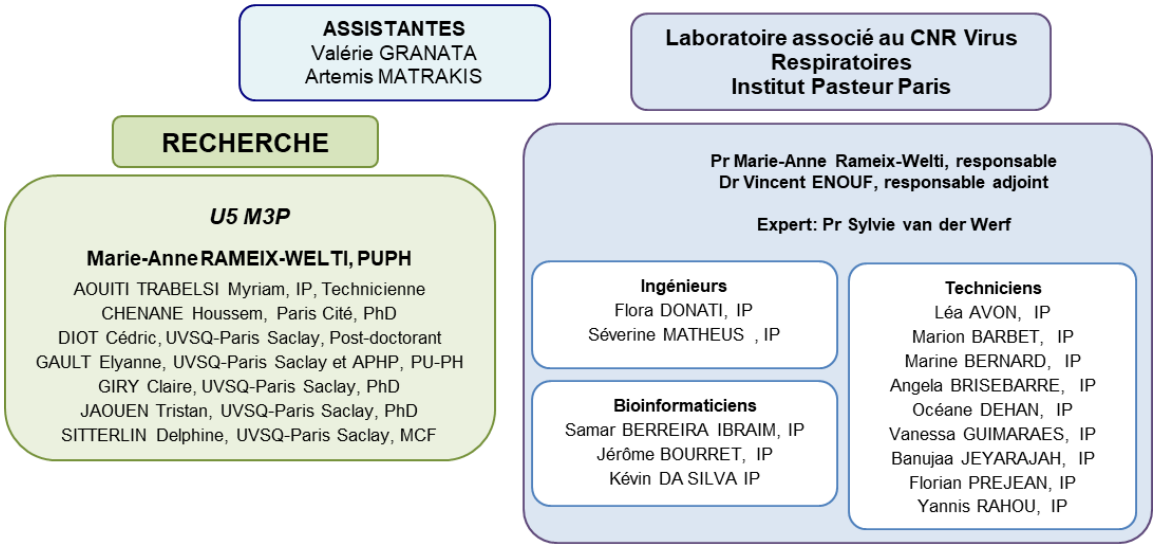
Cheffe de Projet
Nathalie BERGAUD

Extrait du document « Organigramme IAI » NE-RH-DE-012-16

Noms et Prénoms	Qualifications	ETPT	Organisme Payeur
LINA Bruno	Biologiste (PU-PH)	0,30	HCL
VALETTE Martine	Biologiste (PA)	0,80	HCL
BOUSCAMBERT Maude	Biologiste (PH)	0,40	HCL
ESCURET Vanessa	Biologiste (MCU-PH)	0,10	HCL
JOSSET Laurence	Biologiste (MCU-PH)	0,05	HCL
CASALEGNO Jean-Sébastien	Biologiste (MCU-PH)	0,20	HCL
GAYMARD Alexandre	Biologiste (PHU)	0,20	HCL
OBLETTE Antoine	Ingénieur	1,00	HCL
THOMAS Céline	Secrétaire	0,40	HCL
BERTHOT Géraldine/ TRISTAN Lionel	FF Cadre de santé	0,25	HCL

BERGAUD Nathalie	Chef de projet	0,60	HCL
FANGET Rémi	Technicien	1,00	HCL
SOCRATOUS Clio	Technicienne	0,90	HCL
OMBOODOI-LAFAYE Nomin	Technicienne	1,00	HCL
ROBIN Lucie	Technicien	1,00	HCL
BURFIN Gwendolyne	Technicienne	0,90	HCL
REGUE Hadrien	Bioinformaticien	0,50	HCL

IPP (Institut Pasteur Paris)



Mouvements de personnels au 01/09/2021 au 30/09/2023

De multiples mouvements de personnels sont intervenus au cours de la période au CNR-IPP.

Changements de responsable : Sylvie van der Werf jusqu'au 31/12/2022 puis Etienne Simon-Lorière dans le cadre du nouveau mandat du 01/01/2023 au 30/09/2023, puis Marie-Anne Rameix-Welti à compter du 01/10/2023.

Changements multiples de responsable-adjoint depuis le départ de Sylvie Behillil

Départs et recrutements d'ingénieurs et renforcement de l'équipe du CNR avec le recrutement de 2 Bio-informaticiens

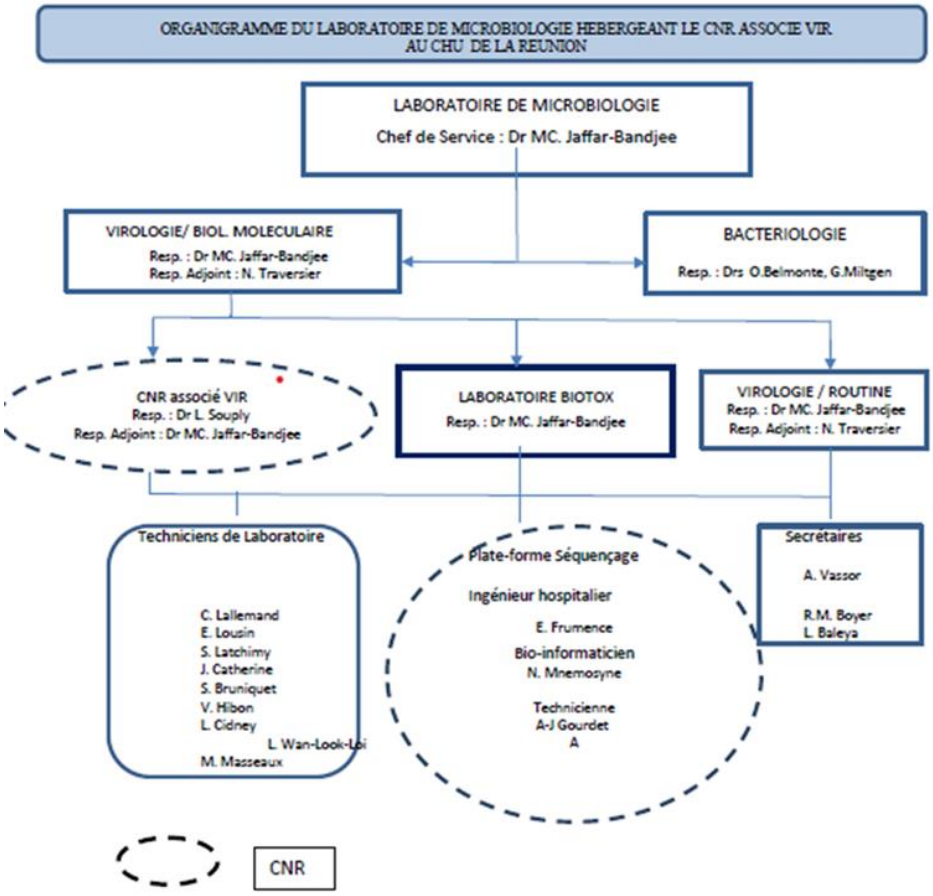
Départ d'un ingénieur technique logistique

Départs et recrutements de techniciens supérieurs de Recherche

Remplacement d'une Assistante

Noms et Prénoms	Fonction	ETPT	au 01/10/2023
SIMON LORIERE Etienne	Responsable	0,40	0,15
THONIER Vincent	Responsable adjoint	0,75	0,80
ENOUF Vincent	Responsable adjoint	0,50	0,60
RAMEIX-WELTI Marie-Anne	Responsable médicale	0,40	0,50
DONATI Flora	Ingénieure	0,75	0,75
MATHEUS Séverine	Ingénieure	0,80	0,80
STURMACH Chloé	Ingénieure	0,80	0,80
DEHAN Océane	Technicienne de laboratoire	0,90	0,90
BRISEBARRE Angela	Technicienne de laboratoire	0,90	0,90
BARBET Marion	Technicienne de laboratoire	0,90	0,90
BERNARD Marine	Technicienne de laboratoire	0,90	0,90
JEYARAJAH Banujaa	Technicienne de laboratoire	0,90	0,90
RAHOU Yannis	Technicienne de laboratoire	0,90	0,90
AVON Léa	Technicienne de laboratoire	0,90	0,90
PRéJEAN Florian	Technicienne de laboratoire	0,90	0,90
PENRU Margot / BEZOT Emma	Technicienne de laboratoire	0,90	0,90
BOURRET Jérôme	Bio-informaticien	1,00	1,00
DA SILVA Kévin	Bio-informaticien	1,00	1,00
GRANATA Valérie	Assistante	0,40	0,40
MATRAKIS Artemis	Assistante	0,90	0,90
TOTAL ETP		**15,80**	**15,80**

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion



Nom	Prénom	Fonction	Qualification	Organisme Payeur	ETP CNR VIR
Souply	Laurent	Responsable	Pharm D	CHU	0.05
Jaffar-Bandjee	M-Christine	Responsable adjoint	MD, PhD	CHU	0,00
M'nemosyme	Nicolas	Bioinformaticien	Master 2	CHU	0.80
Gourde	Anne-Julie	Technicienne	BTS	CHU	0.00

1.4 Collections de matériel biologique

- **Collections de Prélèvements et Souches virales**

Les 4 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 et comprend les informations cliniques associées permettant des études rétrospectives si nécessaire.

Les 4 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. Les cultures ont été réalisées sur cellules spécifiques Vero E6 TMPRSS2. 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 historiques et les variants récents.

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 et pour les variants d'intérêt en circulation. Les laboratoires du CNR disposent également de sérums de sujets vaccinés (une ou 2 doses) par différents vaccins.

- **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).

Conditions de mise à disposition des collections

Les 4 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 4 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 4 laboratoires du CNR :

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.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Nos échantillons proviennent d'une part des patients hospitalisés ou vus aux urgences, et d'autre part du réseau des médecins sentinelles. Nous pouvons aussi recevoir des prélèvements des autres laboratoires privés et public.

La collection biologique CNR des échantillons positifs comprend :

- La biothèque spécifique des positifs en virus respiratoires hormis le SARS-Co 2 mise en place depuis le 30 juin 2023 :

- La biothèque des positifs SARS-CoV 2 (Ct < 31) des prélèvements externes est hébergée au plateau de séquençage. Les prélèvements hospitaliers (Ct<31) est hébergée dans la biothèque générale du laboratoire de Virologie/Biologie moléculaire. Ce dispositif est voué à fusionner avec celui des virus respiratoires.

- Les échantillons sont conservés à -80°C.

1.5 Démarche qualité du laboratoire

Participation aux EEQ pour le CNR IPP et HCL

2022

QCMD

- QCMD 2022 **SARS-CoV-2** EQA Programme (SCV2_22) (Février 2022)

Panel Détection moléculaire:

SC2_22C1A-01 SARS-CoV2 Delta Variant, B.1.617.2
SC2_22C1A-02 SARS-CoV2 Lineage B.1
SC2_22C1A-03 SARS-CoV2 Delta Variant B.1.617.2
SC2_22C1A-04 SARS-CoV2 Delta Variant B.1.617.2

SC2_23C1A-05 SARS-CoV2 Lineage B.1

WHO

- World Health Organization External Quality Assessment Programme for the **Detection of SARS-CoV-2** by RT-PCR (Juillet 2022)

2022-1	SARS-CoV2 (Omicron BA.2)
2022-2	SARS-CoV2 (Omicron BA.1)
2022-3	Influenza B-Lignage Yamagata
2022-4	Human Coronavirus OC43
2022-5	SARS-CoV2(Delta)

- World Health Organization External Quality Assessment Programme for the **Detection of Influenza** Viruses by RT-PCR and **Phenotypic/genotypic antiviral susceptibility testing** (Août 2022)

Panel Détection Moléculaire :

V01-2022	Influenza A / H9N2
V02-2022	Influenza B-Lignage Victoria
V03-2022	Influenza A / (H1N1)pdm09
V04-2022	Negatif
V05-2022	Influenza A / H9N2
V06-2022	Influenza B-Lignage Yamagata
V07-2022	Influenza A / H3N2
V08-2022	Influenza A /H5N8
V09-2022	Influenza A /H7N9
V10-2022	SARS-CoV2

Panel Sensibilité aux antiviraux :

NAI01G-2022 (Flu A/H1N1pdm09) Mutation NA-H275Y / Résisiatnce Oseltamivir

NAI02G-2022 (Flu A/H3N2) Mutation NA-E119V / Résisitance Oseltamivir

NAI03G-2022 (Flu A/H3N2) Absence of mutation in NA; mutation PA-I38M / Résistance Baloxavir

2023

ECDC

- **Participation au Pretesting Protocol en** Janvier 2023 - 10 échantillons -

European External **Influenza virus** molecular detection, isolation and antiviral susceptibility EQA Programme for the assessment of quality of surveillance methodologies for Molecular Detection, Virus Isolation & Antigenic and Genetic Characterization, and Genotypic and Phenotypic Antiviral Susceptibility Determination

- SARS-CoV-2 and Influenza Bioinformatics External Quality Assessment 2023
- **Testing Protocol en** Avril 2023
- EISN 2023 **Influenza Virus Molecular Detection** and Typing EQA Programme (EISN_INF_MD23) Challenge 1 – 8 échantillons

- EISN 2023 **Influenza Virus Isolation & Characterisation** EQA Programme (EISN_INF_VI23) Challenge 1 - 8 échantillons
- EISN 2023 **Influenza Virus Antiviral Susceptibility** EQA Programme (EISN_INF_AV23) Challenge 1 - 3 échantillons test phénotypique - 3 échantillons test génotypique

QCMD

- QCMD 2023 SARS-CoV-2 EQA Programme (SCV2_23) (Février 2023)

Panel Détection moléculaire:

SC2_23C1A-01 SARS-CoV2 Omicrom Variant, sublineage BA.5
SC2_23C1A-02 SARS-CoV2 Omicrom Variant, sublineage BA.2
SC2_23C1A-03 SARS-CoV2 Omicrom Variant, sublineage BA.5
SC2_23C1A-04 Negative
SC2_23C1A-05 SARS-CoV2 Omicrom Variant, sublineage BA.4

- QCMD 2023 SARS-CoV-2 EQA Programme (SCV2_23) (Août 2023)

WHO

- World Health Organization External Quality Assessment Programme for the **Detection of Influenza** Viruses and **Phenotypic/genotypic antiviral susceptibility testing** / **SARS-CoV-2** by RT-PCR (2023)

Panel Détection Moléculaire :

V01-2023	H1pdm09
V02-2023	Influenza B
V03-2023	Negatif
V04-2023	SARS-CoV-2
V05-2023	SARS-CoV-2
V06-2023	H3N2
V07-2023	H7
V08-2023	SARS-CoV-2
V09-2023	Negatif
V10-2023	H5
V11-2023	H9
V12-2023	SARS-CoV-2
V13-2023	Influenza B
V14-2023	H5
V15-2023	H1N1pdm09

Panel Sensibilité aux antiviraux :

NAI01G-2023 (Flu A/H1N1pdm09) Mutation NA-H275Y / Résisiatnce Oseltamivir
NAI02G-2023 (Flu A/H1N1pdm09) Wild type
NAI03G-2023 (Flu A/H1N1pdm09) Mixture of wild type and Mutation NA-H275Y / **Résisiatnce Oseltamivir**
NAI04G-2023 (Flu B/Victoria)

<u>Participation aux EEQ pour le CNR</u> CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

EEQ QCMD NGS SARS-CoV-2 : SCV 222 :

- challenge n°1 : score : 8 « conforme » /8
- Challenge n°2 : score : 4 « conforme »/7, 3 « presque conforme »/7 seul le variant majoritaire a été rendu dans ces 3 EEQ contenant 2 variants

EEQ QCMD Grippe/VRS

2022 : 10 “conforme”/10

2023 : 5 “conforme”/5

Rapport d’évaluation N° SH-21-0469-1 V00 du 10/08/2022

4 écarts non critiques :
DMT4 : vérification de l’intégrité de la sauvegarde des automates
AAC1 : évaluation des formations du personnel médical
AAC3 : affichage documentaire non référencée
AAC4 : existence de documents qualité non applicables

Prochain audit du pôle Biologie : 25 septembre au 6 octobre

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
- 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 aviaires 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)

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

-

➢ **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)
- Détection rapide de la présence de la mutation H275Y dans la NA des virus influenza A(H1N1)pdm09 conférant la résistance à l'oseltamivir (CNR-IPP)
- Détction rapide du Métapneumovirus humain (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

2.1.2 Techniques d'isolement

- isolement du SARS-CoV-2 en cellules Vero E6 TMPRSS2, 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 allantoique (CNR-IPP, -HCL)

2.1.3 Techniques d'identification des virus Influenza

- inhibition d'hemagglutination (IHA)
- microneutralisation
- test de suivi de l'activité enzymatique de la neuraminidae (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

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Diagnostic :

- Kit Allplex Seegene RP1 (accrédité), RP2 et RP3
- GenExpert grippe/VRS
- IDNow SARS-CoV-2

Séquençage :

SARS-CoV-2 : Tehnique Artic d'Oxford Nanopore

Influenza A: technique basée sur le protocole d'amplification de Zhou et al. 2009 10.1128/JVI.01109-09

Influenza B: Zhou et al. 2014 10.1128/JCM.03265-13, séquençage avec le kit rapid barcoding kit de nanopore.

VRS: protocole basé sur le protocole de Quick et al. 2018 (protocole Artic), PCR maison mise au point avec fragment de 1200 bases et séquençage Nanopore avec kit rapid barcoding.

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.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

RTPCR diagnostic de grippe aviaire H5N1