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
Hôpital de la Croix Rousse, 103 Grande rue de la Croix Rousse,
69317 Lyon cedex 04

Tél. : 04 72 07 11 11

RAPPORT ANNUEL

D'ACTIVITE 2024

Année d'exercice 2023-24

CNR VIRUS DES INFECTIONS RESPIRATOIRES (DONT LA GRIPPE ET LE SARS-COV2)

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire Coordonnateur	Hospices Civils de Lyon (HCL)	Bruno LINA
Laboratoire Associé	Institut Pasteur Paris (IPP)	Marie-Anne RAMEIX-WELTI
Laboratoire Associé	Institut Pasteur de la Guyane (IPG)	Dominique ROUSSET
Laboratoire Associé	CHU Félix Guyon, La Réunion (CFG)	Laurent SOUPLY

GUIDE DE REMPLISSAGE

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

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

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

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

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

- *Les annexes 1 et 2 ont pour objet de rappeler les missions et l'organisation du CNR d'une part, ses capacités techniques d'autre part. Ces éléments sont pour la plupart déjà disponibles dans votre dossier de candidature. Seuls les éléments nouveaux (changement d'organisation, de locaux, nouvelles capacités …) doivent figurer dans le corps du rapport.*

- *L'annexe 3 regroupe des informations confidentielles, à l'attention de Santé publique France et de son Comité des CNR, non destinées à être rendues publiques : permanence du CNR, détenteurs d'autorisations MOT (Micro-Organismes et Toxines), détenteurs d'autorisations d'exercer la biologie médicale (AEBM), résultats de recherche non encore publiés ou sous embargo, difficultés rencontrées, liste des activités menées par le CNR en lien avec des entreprises ou établissements industriels ou commerciaux dont les produits entrent dans le champ d'expertise du CNR (cf déclarations d'intérêts et engagement déontologique signé par les responsables des CNR (en précisant la nature des activités, les financements éventuels obtenus et la destination de ces financements). Cette annexe 3 doit figurer dans un document PDF distinct ou être détachable de la version papier fournie.*

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

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

Table des matières

Guide de remplissage 2
Resume analytique 5
Executive summary 6

1. MISSIONS ET ORGANISATION DU CNR 7

1.1 Organigramme 7
1.2 Mission et Organisation 8
1.3 Démarche Qualité 8

2. ACTIVITÉS D'EXPERTISE 12

2.1 Evolution des techniques 12
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses 14
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires 15
2.4 Collections de matériel biologique 16
2.5 Activités d'expertises 19
2.6 Activités de séquençage 23
2.7 Partage de séquences produites par les CNR 27

3. ACTIVITÉS DE SURVEILLANCE 30

3.1 Description du réseau de partenaires 30
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections 33
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux 52
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux 60
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance 62

4. ALERTES 63

4.1 Analyses virologiques de cas groupés d'infections respiratoires 63
4.2 Analyses virologiques des virus émergents 63

5. ACTIVITÉS DE MISE À DISPOSITION DE L'INFORMATION, DE FORMATION ET DE CONSEIL 64

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé 64
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires 64
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...) 66

6. TRAVAUX DE RECHERCHE ET PUBLICATIONS EN LIEN DIRECT AVEC L'ACTIVITÉ DU CNR 67

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 67
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 69

7. COOPÉRATION AVEC LES LABORATOIRES DE SANTÉ ANIMALE, DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS, ENVIRONNEMENTAUX 83

8. PROGRAMME D'ACTIVITÉ POUR LES ANNÉES SUIVANTES 84

9. ANNEXES 87

9.1 ANNEXE 1 : Missions & Organisation du CNR 87
9.2 Annexe 2 : Capacités techniques du CNR 103
9.3 Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques) 104
9.4 Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo 106

9.5 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 106
9.6 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 106
9.7 Autres remarques à destination du comité des CNR 106

RESUME ANALYTIQUE

Faits marquants

Depuis la fin de la période de crise COVID, le CNR s'est progressivement adapté aux nouveaux enjeux de la surveillance, combinant pour l'ensemble des pathogènes de son périmètre la surveillance moléculaire et phénotypique des virus des infections respiratoires.

La surveillance des virus des infections respiratoire a été renforcée durant la période de surveillance 2023-2024 par l'ajout de deux réseaux de surveillance communautaires, permettant à la fois de renforcer les données du réseau Sentinelles, et d'avoir un accès renforcé aux prélèvements communautaires, notamment via le réseau RELAB. En particulier, il est prévu que la surveillance de l'évolution du SARS-CoV-2 repose dans l'avenir sur le réseau RELAB avec un pilotage par le CNR après l'arrêt des enquêtes Flash. Concomitamment, le réseau SOS Médecins mis en place dans certaines villes permet aussi de compléter les données d'incidence et d'impact du réseau Sentinelles.

Cette année a été marquée par un retour à une épidémiologie plus classique pour les virus influenza, avec une succession de vagues épidémiques SARS-CoV-2, VRS puis grippe. La surveillance moléculaire par séquençage NGS pour les trois virus majeurs a été consolidée cette année. Le niveau élevé de cette surveillance a permis le suivi étroit de l'apparition de variants du SARS-CoV-2, comme le monitoring de l'évolution des virus influenza.

Cette surveillance moléculaire des virus influenza a permis de détecter, au cours de l'épidémie de virus A(H1N1)pdm09, des virus présentant une combinaison de deux mutations *de novo* sur la Neuraminidase N1 pouvant conduire à une baisse de sensibilité à l'oseltamivir (mutations en 223 et 247). Par le biais du séquençage pour la surveillance, il a été possible d'estimer la proportion de virus ayant ces doubles mutations, puis de faire une étude phénotypique ciblée sur les virus ayant ces mutations afin de déterminer le niveau de résistance. Ces données ont été transmises au niveau européen. Ces virus résistants n'ont pas eu d'impact clinique.

Par ailleurs, cette année, un anticorps monoclonal (Nirsevimab ®) a été utilisé pour la première fois à large échelle en traitement préventif des formes sévères d'infection par le VRS des nourrissons (Bronchiolite). Cette utilisation d'un anticorps a été surveillée au cours de deux études complémentaires impliquant le CNR qui ont analysé à la fois l'impact clinique et le risque d'émergence de possible virus résistants en combinant des marqueurs moléculaires et phénotypiques.

Concernant le risque zoonotique, il a été observé que le niveau de circulation des virus A(H5Nx) en Europe et en France en particulier a été nettement inférieur à celui observé en 2022 et 2023. Seul un petit nombre de foyers ont été détectés, et la mise en place du protocole spécifique de surveillance (protocole SAGA) a permis de vérifier la faisabilité d'une surveillance active en cas d'exposition humaine au virus A(H5Nx), et l'absence de transmission à l'homme. La circulation des virus aviaires A(H5N1) aux USA est surveillée de près, et un inventaire des capacités de détection de ces virus par les tests moléculaires ciblant les virus humains est en cours de réalisation par le CNR en lien avec l'ANSM.

Enfin le CNR a coordonné cette année le premier EEQ de séquençage génome complet du VRS. Ce contrôle a été envoyé à 13 laboratoires hospitaliers français. Les résultats sont en cours d'analyse.

En termes d'organisation interne, le CNR a mis en place une base de données commune pour la surveillance dans l'hexagone, renforcé les capacités de surveillance moléculaire dans les DROM, et harmonisé les techniques de séquençage.

EXECUTIVE SUMMARY

Highlights

Since the end of the COVID crisis period, the CNR has gradually adapted to the new surveillance challenges, combining molecular and phenotypic surveillance of respiratory infection viruses for all the pathogens within its scope.

Surveillance of respiratory infection viruses has been strengthened during the 2023-2024 surveillance period by the addition of two community surveillance networks, enabling the Sentinelles network's data to be strengthened and providing greater access to community samples, in particular via the RELAB network. In particular, it is planned that surveillance of the development of SARS-CoV-2 will in future be based on the RELAB network, with the CNR taking the lead once the Flash surveys have been discontinued. At the same time, the SOS Médecins network, which has been set up in certain towns and cities, is helping to supplement the Sentinelles network's incidence and impact data.

This year saw a return to a more traditional epidemiology for influenza viruses, with a succession of epidemic waves of SARS-CoV-2, RSV and then influenza. Molecular surveillance using NGS sequencing for the three major viruses was consolidated this year. The high level of this surveillance enabled us to closely monitor the emergence of SARS-CoV-2 variants, as well as the evolution of influenza viruses.

During the A(H1N1)pdm09 epidemic, this molecular surveillance of influenza viruses enabled the detection of viruses with a combination of two de novo mutations in Neuraminidase N1 that could lead to reduced sensitivity to oseltamivir (mutations in 223 and 247). Using sequencing for surveillance purposes, it was possible to estimate the proportion of viruses with these double mutations, and then to carry out a targeted phenotypic study on viruses with these mutations in order to determine the level of resistance. These data were transmitted to the European level. These resistant viruses have had no clinical impact.

This year also saw the first large-scale use of a monoclonal antibody (Nirsevimab®) as a preventive treatment for severe forms of RSV infection in infants (bronchiolitis). This use of an antibody was monitored in two complementary studies involving the CNR, which analysed both the clinical impact and the risk of emergence of possible resistant viruses by combining molecular and phenotypic markers.

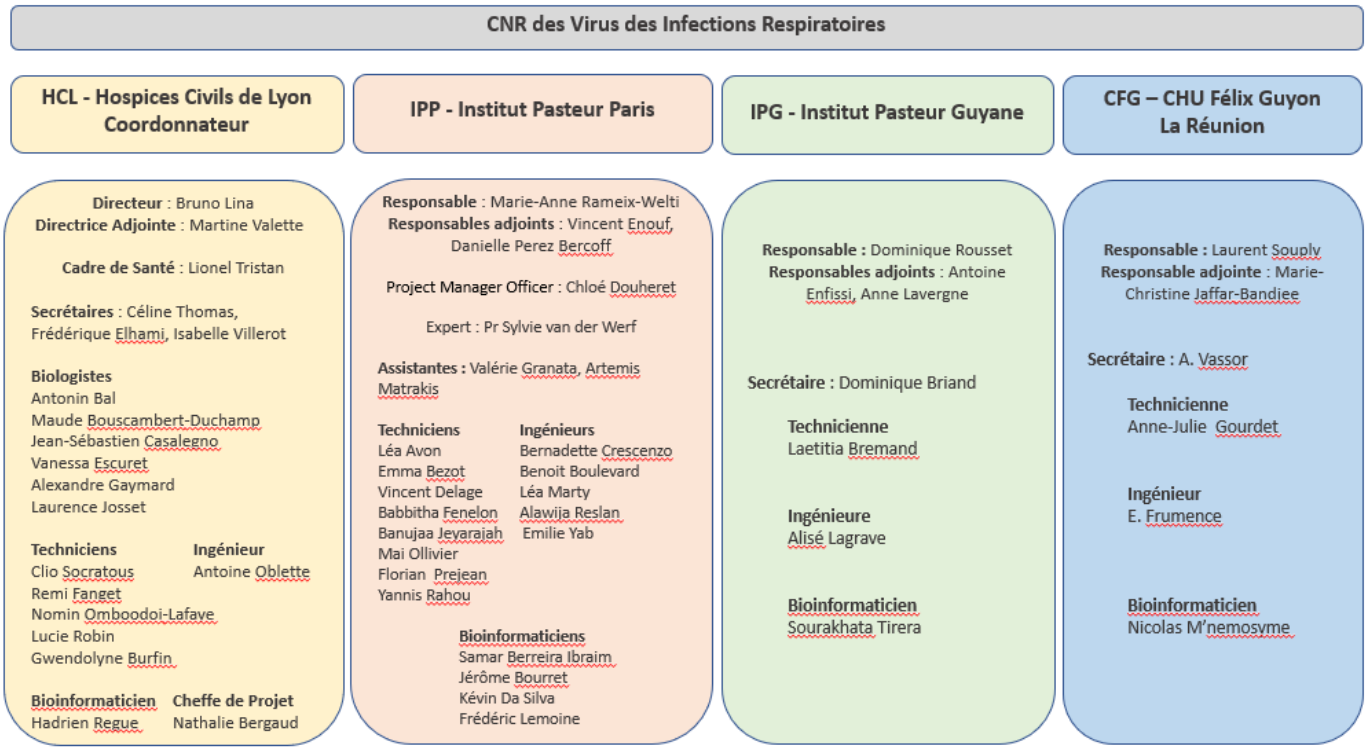
With regard to the zoonotic risk, it has been observed that the level of circulation of A(H5Nx) viruses in Europe and in France in particular has been much lower than that observed in 2022 and 2023. Only a small number of outbreaks have been detected, and the implementation of the specific surveillance protocol (SAGA protocol) has made it possible to verify the feasibility of active surveillance in the event of human exposure to the A(H5Nx) virus, and the absence of transmission to humans. The circulation of avian A(H5N1) viruses in the USA is being closely monitored, and an inventory of the capacity to detect these viruses using molecular tests targeting human viruses is being carried out by the CNR in conjunction with the ANSM.

Finally, this year the CNR coordinated the first full genome sequencing EQA for RSV. This test was sent to 13 French hospital laboratories. The results are currently being analysed.

In terms of internal organisation, the CNR set up a common database for surveillance in France, strengthened molecular surveillance capabilities in the French overseas departments and territories, and harmonised sequencing techniques.

1. Missions et organisation du CNR

1.1 Organigramme



Evolutions intervenues depuis l'appel à candidature

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Depuis le 24/07/2023, la cadre de santé Géraldine BERTHOT a été remplacée par Lionel TRISTAN. L'équipe compte également un ingénieur, Antoine OBLETTE et une cheffe de projet, Nathalie BERGAUD.

IPP (Institut Pasteur Paris)

Danielle PEREZ BERCOFF est responsable adjointe depuis le 01/02/2024.

L'ingénieure Flora DONATI est en disponibilité depuis le 01/04/2024. L'équipe a accueilli 3 nouveaux ingénieurs en CDD Emilie YAB le 02/01/2024, Léa MARTI le 21/05/2024 et Benoît BOULEVARD le 13/05/2024.

L'équipe technique a été partiellement renouvelée avec les départs de Marine BERNARD le 13/02/2024, Océane DEHAN le 29/02/2024, Vanessa GUIMARAES le 29/02/2024 et Marion BARBET le 31/03/2024 et les arrivées de Babbitha FENELON le 02/01/2024, de Vincent DELAGE le 01/02/2024 et de Maï OLLIVIER le 01/08/2024.

Nouveaux équipements :

5 appareils QuantStudio 5 ont été installés au CNR-IPP

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Le recrutement d'un second technicien est en cours, mais n'a pas encore pu être concrétisé (absence de candidature adaptée).

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Intégration du CFG en tant que CNR associé depuis le 1er janvier 2023 : Responsabilité L. SOUPLY

1.2 Mission et Organisation

Le CNR consolide ses interactions entre les différents laboratoires, en harmonisant les bases de données (RENAL, RELAB), en développant des relations opérationnelles entre les bio-informaticiens des deux laboratoires en hexagone, et en servant potentiellement de support pour les laboratoires des DROM.

Des discussions informelles sont organisées toutes les semaines entre les deux responsables des laboratoires de l'hexagone, et des discussions bi-hebdomadaires en lien avec Santé Publique France et les 4 responsables des laboratoires permettent d'évoquer les différents sujets.

La représentation du CNR dans les instances de l'OMS est renforcée, avec la nomination des Pr Marie-Anne RAMEIX-WELTI et Bruno LINA dans le groupe COVINET.

Un nouveau dossier MOT pour les virus H5 et H7 aviaires, ainsi que pour les Coronavirus (MERS et SARS) a été déposé pour le laboratoire de l'IPP. Depuis 21/08/2024, le Pr Marie Anne RAMEIX-WELTI a obtenu les autorisations MOT de l'ANSM.

1.3 Démarche Qualité

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Le CNR-HCL 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-HCL participe annuellement aux différents contrôles de qualité externes organisés par l'ECDC, l'OMS et QCMD. Il est inspecté ou audité régulièrement. Les derniers inspections ou audits sont listés ci-dessous.

- Inspections ANSM (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 productrices de vaccins dont nous sommes sous-traitants (en 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-HCL 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-CoV-2 sur Panther Hologic

Etapes clés LRE-MS	Périodes de réalisation
Revue qualité	29 mars 2024
Revue de direction LREMS	4 juillet 2023
Audits internes qualité et technique	4 décembre 2024
Audit de surveillance S5 COFRAC	14 au 17 novembre 2023
Finalisation des dossiers de validation de méthode pour les extensions et les ajouts	Pas de nouveau dossier

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 VIR fait partie des Centres Nationaux de Référence placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur qui sont au nombre de 15. 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 30 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 de la Responsabilité Sociétale et Environnementale et des Ressources Techniques 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 mais également par les organismes de certification et d'accréditation.

Le LREMS est accrédité selon la norme ISO 15189 version 2012 sous le n° 8-2588, Examens Médicaux. L'annexe d'accréditation ainsi que les sites et la portée sont disponibles sur le site du COFRAC www.cofrac.fr.

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 afin de maintenir les compétences du personnel et du laboratoire.

L'année qualité 2023 du CNR-IPP s'est organisée comme suit

Lors de l'évaluation COFRAC de novembre 2023, les évaluateurs ont accordé leur confiance au LREMS qui a démontré lors de son évaluation une réponse aux exigences qualité et techniques de la norme ISO 15189 v 2012.

Perspectives 2024

En 2024, le LREMS effectue sa transition vers la version 2022 de la norme ISO 15189. Un plan de transition a été établi par le service Qualité et il est déployé tout au long de l'année 2024 au sein des CNR.

Etapes clés	Prévision de réalisation
Revues qualité LRE	22 mars 2024
Audits internes qualité et technique	Septembre - décembre 2024
Revue de direction LRE-MS	20 juin 2024
Audi de surveillance COFRAC	Juin 2025 (demande faite au COFRAC sur le maintien de cette date.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Le CNR-IPG est hébergé par le laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur de la Guyane, lui-même inclus dans le Laboratoire de Biologie Médicale de l'Institut Pasteur de la Guyane qui est accrédité selon la norme NF EN ISO 15189 et les règles d'application du COFRAC depuis novembre 2014 sous le numéro 8-3373 (site du COFRAC www.cofrac.fr).

Le dernier audit COFRAC de renouvellement s'est déroulé du 18 au 19 juillet 2023, incluant l'évaluation de la portée MICROBIOBM – VIROH (détection et typage des virus influenza A et B par qRT-PCR et détection du virus SARS-CoV-2 par qRT-PCR). Suite à cet audit, le laboratoire a obtenu le renouvellement de son accréditation jusqu'au 30/09/2028 (attestation d'accréditation N°8-3373 rev.13).

Une demande d'extension pour le séquençage du SARS-CoV-2 a été déposée et sera évaluée lors du prochain audit COFRAC prévu en février 2025. Un audit interne portant sur le séquençage du SARS-CoV-2 a été réalisé du 31 juillet au 01 août 2024. Le CNR-IPG prévoit d'ajouter la PCR VRS A/B à la liste détaillée des analyses demandées à l'accréditation.

Notre système d'assurance qualité repose entra autre sur une gestion informatisée des documents (Kalilab). Le personnel est formé et habilité aux activités qui leur sont confiées. Le maintien de compétence est organisé tous les deux ans. Le CNR IPG participe annuellement aux différents contrôles de qualité externes organisés par l'OMS.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Le laboratoire de microbiologie (hébergeant le CNR associé) fait partie du Pôle de Biologie et Pathologie du CHU La Réunion. Il est accrédité par le COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189 (2012), numéro d'accréditation 8-3832.

Le dernier audit de surveillance (SH-23-0264-1) a eu lieu du 25/09 au 6/10/23, incluant l'évaluation de la portée MICROBIOBM – VIROH (PCR multiplexe virus respiratoires). Six écarts non critiques ont été relevés pour l'ensemble du pôle de Biologie. Le laboratoire a obtenu le renouvellement de son accréditation jusqu'au 31/07/25 (n°8-3832 rev.11).

Une demande d'accréditation de la technique NGS SARS-CoV-2 a été déposée auprès du COFRAC, avec un audit prévu du 9 au 12/09/24.

2. Activités d'expertise

2.1 Evolution des techniques

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Séquençage VRS

Suite à l'étude d'évaluation des protocoles de séquençage VRS (paragraphe 2.2), deux méthodes ont été déployées au cours de la saison 2023/2024, une méthode sans a priori de métatranscorptomique (kit: Revelo™ RNA-Seq High Sensitivity) pour les charges virales élevées, et une méthode de capture (kit: RVOP V2 Illumina) pour les charges virales les plus faibles.

Pipeline grippe

Une refonte du pipeline bioinformatique grippe est en cours afin de renforcer les capacités de surveillance. La nouvelle approche envisagée est de reconstituer entièrement ou partiellement l'ensemble des segments via assemblage *de novo*, puis d'assigner chacun des segments reconstitués aux dernières références grippes sous-typées afin de palier à la forte diversité du virus Influenza, mais également de pouvoir identifier plus efficacement les souches aviaires circulantes.

Outil ClusterFinder

Dans le cadre du projet **SEQ4EPI** dont l'objectif est d'améliorer la surveillance génomique des pathogènes respiratoires grâce à la mise en place de méthodes bioinformatiques et phylogénétiques, l'outil ClusterFinder est en cours de déploiement au CNR. Cet outil permet d'identifier des clusters viraux en analysant les séquences génétiques et en les comparant aux données épidémiologiques afin d'investiguer, confirmer ou réfuter les clusters épidémiologiques. La méthodologie appliquée inclut des étapes telles que l'alignement des séquences, l'analyse des mutations, la construction d'arbres phylogénétiques et la prise en compte de paramètres épidémiologiques (date, localisation géographique, etc.).

ClusterFinder a été validé sur des données provenant des HCL, permettant de confirmer, ou non, des clusters nosocomiaux identifiés par le service d'hygiène. Cette méthode renforcera ainsi la capacité de réponse aux épidémies nosocomiales et communautaires, en identifiant précocement et en temps réel les clusters, notamment ceux présentant un avantage sélectif. ClusterFinder est disponible publiquement à l'adresse suivante : https://github.com/genepii/SEQ4EPI/tree/main.

Parmi les perspectives à court terme du projet SEQ4EPI, un pipeline est en cours de développement pour permettre l'analyse phylodynamique en temps réel du SARS-CoV-2. Ce pipeline combinera un sous-échantillonnage des séquences génétiques, basé sur une fenêtre glissante temporelle, avec des modèles bayésiens tels que Bayesian Coalescent Skyline et Birth-Death Skyline. Ces analyses permettront d'estimer des paramètres génétiques et épidémiologiques tels que le TMRCA et le R effectif, qui sont essentiels pour suivre l'évolution des virus ainsi que la dynamique épidémique.

Resistance aux antiviraux

Sur l'année 2023, nous avons développé un test phénotypique d'évaluation de la sensibilité aux antiviraux (ex. Paxlovid) contre le SARS-CoV-2. Cette technique se base sur l'analyse cellulaire en temps réel (RTCA) sur système

xCELLigence (Agilent). En 2024, nous avons pu utiliser cette nouvelle méthodologie pour évaluer la sensibilité moyenne des souches omicron circulant depuis 2022 (voir 3.3. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux).

Séroneutralisation Grippe

Depuis l'été 2024, nous évaluons la technologie d'analyse cellulaire en temps réel (RTCA) pour faire de la séroneutralisation grippale ce qui permettrait une augmentation de nos capacités de tests.

IPP (Institut Pasteur Paris)

Mise en place du séquençage amplicon RSV

Sur l'année 2023, nous avons mis au point et déployé le séquençage des virus VRSA et VRSB par Illumina/NextSeq et par Nanopore. La méthode est basée sur la génération d'un ADNc puis d'amplicons d'~400 paires de bases dont les extrémités se superposent pour couvrir l'entièreté du génome. Des amorces spécifiques ont été créées pour le VRSA et le VRSB. Les produits d'amplification sont purifiés et une librairie est préparée pour le séquençage. Le panel est compatible avec le séquençage Illumina/NextSeq et Oxford Nanopore Technologies.

Le protocole est décrit dans la publication suivante :

protocols.io https://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.eq2lyj1nrlx9/v1.

Ce protocole a subi plusieurs modifications pour optimisation depuis. Il est partagé avec tous les centres qui en ont fait la demande et il est prévu de le rendre accessible depuis le site du CNR.

Multiplexage des RT-PCR de détection

Pendant les étés/intersaisons 2023 et 2024, nous avons multiplexé les RT-PCR de détection de virus respiratoires afin d'optimiser le flux. Nous avons également implémenté une RT-PCR pour la détection du virus Parainfluenza 3 (PIV3). Les validations sont en cours pour finaliser le dossier d'accréditation qui sera soumis au COFRAC.

Détection des mutations de résistance aux antiviraux

Nous avons poursuivi le développement de DrMAB, un pipeline nextflow qui vise à détecter les mutations d'intérêt au sein de séquences SARS-CoV2, VRS A et B, de virus influenza saisonniers B/Victoria, H1N1pdm09 et H3N2 et de virus influenza aviaires H5N1, H1N1s et H3N2s. DrMAB détermine automatiquement le sous-type des séquences requêtes données par l'utilisateur, aligne les requêtes à une référence et détecte les profils mutationnels pouvant induire une résistance aux traitements antiviraux (anticorps monoclonaux / médicaments antiviraux). Il est par ailleurs possible pour l'utilisateur d'indiquer leurs propres mutations (ou régions) d'intérêt dans un fichier dédié.

Vérification « automatisée » de la validité des amorces de RT-PCR et de séquençage

Dans le cadre du projet SEQ4EPI visant à améliorer la surveillance génomique des pathogènes respiratoires via des méthodes bioinformatiques et phylogénétiques, nous avons développé SARSProbeMonitor, un pipeline nextflow permettant d'évaluer l'efficacité des outils de détection d'une part, et l'efficacité de séquençage du génome complet d'autre part, pour le virus SARS-CoV-2. En utilisant les amorces et sondes qPCR, ainsi que les amorces de séquençage amplicon, SARSProbeMonitor génère des matrices de scores de pénalité pour chaque amorce/sonde et chaque séquence interrogée en fonction des discordances observées entre elles. Les résultats de ces analyses peuvent être représentées sous la forme de heatmaps. Il est alors possible d'estimer l'efficacité des amorces et sondes à l'échelle du lignage SARS-CoV-2 et donc de déterminer les lignages qui peuvent, en moyenne, posséder des scores de pénalité dépassant un certain seuil. Les scores de pénalités sont en cours de perfectionnement en regard de tests expérimentaux contrôlés où l'efficacité des PCR est évaluée suite à l'utilisation d'amorces mutées à des positions critiques.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Mise en place du séquençage des virus grippaux InfA et des VRS, technologie Oxford Nanopore (ONT - MinION), sur la base des protocoles développés par l'IPP.

Evolution de techniques de RT-qPCR afin de prendre en compte l'évolution des virus influenza : Evolution de la technique de sous typage des virus A(H1N1)pdm09 (modification d'une sonde) et évolution de la technique de détection H5 selon les recommandations de l'IPP.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Mise en place du séquençage du VRS par technique NGS (Oxford Nanopore Technologies)

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Évaluation Externe de la Qualité (EEQ) - Triplex RT-PCR (SARS-CoV-2, Grippe, VRS)

Dans le cadre du projet RELAB, la diversité des techniques de PCR triplex employées a nécessité le développement d'une EEQ pour harmoniser les résultats entre les laboratoires Cerballiance et Biogroup. L'EEQ a été réalisée à partir de gammes de cultures virales incluant le SARS-CoV-2, la grippe A, la grippe B et le VRS. La phase pilote de cette étude a été menée au CNR-HCL, ainsi que dans un laboratoire Cerballiance et un laboratoire Biogroup. Les kits commerciaux évalués comprenaient : Alinity et Perkin Elmer pour Cerballiance, et Eurobio pour Biogroup. Au CNR-HCL, les kits utilisés étaient : PANTHER Fourplex, ThermoFisher, Mediane (BAG diagnostics), et Fourplex Argene (bioMérieux).

Les résultats révèlent que la technique Alinity présente une sensibilité supérieure à celle des autres kits, permettant la détection des points de gamme les plus bas pour tous les virus testés. En revanche, le kit Eurobio, utilisé par les laboratoires Biogroup ne détecte jamais le dernier point de gamme pour chacun des virus. Les résultats obtenus avec le kit Eurobio sont comparables à ceux des kits testés au CNR-HCL pour les SARS-CoV-2, VRS et grippe B.

Cette étude préliminaire met en évidence des différences de résultats selon les kits de PCR triplex utilisés. Une réflexion s'impose pour harmoniser les rendus entre les laboratoires et établir les seuils de Ct critiques pour l'envoi des prélèvements au séquençage selon la technique utilisée. L'EEQ sera étendue à l'ensemble des laboratoires du réseau RELAB lors de la saison 2024/2025.

Evaluation des protocoles de séquençage VRS

Plusieurs protocoles de séquençage VRS ont été publiés ou diffusés mais aucune étude comparative n'est actuellement disponible. Nous avons sélectionné 40 prélèvements respiratoires positifs en VRS A ou B, présentant une gamme de charge virale, et issus principalement de la saison 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: 3693459). L'évaluation des différentes méthodes sur une sélection de 40 échantillons a permis de mettre en avant deux méthodes. Pour les échantillons présentant les Ct les plus courts (Ct<25, technique : ViroQ SARS-FluA/B-RSV) la technique non-biaisée de méta transcriptomique Revelo™ RNA-Seq High Sensitivity permet la meilleure couverture globale sur génome complet VRS A et VRS B ainsi que sur les

gènes des protéines F et G. Pour les échantillons avec un Ct plus tardif (Ct>25, technique : ViroQ SARS-FluA/B-RSV), la technique de capture Illumina RVOP V2 montre les meilleurs résultats sur les mêmes critères. Les autres méthodes présentent des performances inferieures aux deux citées ci-dessus, en termes de sensibilité, mais aussi quant à la qualité des séquences consensus générées (comparé à la méthode non-biaisée Revelo).

De nouvelles méthodes ont ensuite été développées lors de la saison 2023-2024. Trois autres techniques amplicons (NEBNext RSV FS DNA Library Prep Kit NEB #E3340S/L Version 1.0_X/24 ; Davina-Nunez et al. dx.doi.org/10.17504/protocols.io.eq2lyjzbrlx9/v3 ; G5 GEVA V2 protocole mis à jour par rapport aux premiers tests réalisés) sont en cours d'évaluation sur une nouvelle sélection d'échantillons. Cette dernière a été réalisée sur des échantillons de 2023-2024 mis en culture, qui ont également été inclus dans la campagne d'EEQ VRS organisée par le laboratoire.

Évaluation Externe de la Qualité (EEQ) - VRS POLYRES

L'introduction de nouvelles mesures préventives contre les infections à virus respiratoire syncytial (VRS), tels que l'administration du nirsevimab à la naissance, souligne la nécessité d'une surveillance génomique du VRS renforcée. Plusieurs protocoles internes et kits commerciaux de séquençage du génome complet ont récemment été développés pour répondre cette demande croissante.

Dans le cadre de l'étude multicentrique nationale française POLYRES, dont l'objectif principal est d'identifier et de caractériser les mutations associées à la résistance au nirsevimab, l'obtention de résultats standardisés de séquençage VRS sont nécessaires. Le CNR a coordonné la mise en place du premier EEQ international afin d'évaluer les performances des laboratoires participant à l'étude POLYRES. Un total de 13 laboratoires hospitaliers de virologie ont participé à cette première campagne d'EEQ.

Un panel de cinq souches de VRS, représentatives de la diversité génétique circulante de la dernière saison épidémique (2023-2024), a été constitué à partir des collections du Centre National de Référence (CNR) des Virus Respiratoires. Un contrôle négatif a également été inclus (EEQ5). Les cinq génomes complets du VRS ont été séquencés par les deux CNR (HCL et IPP). Les séquences générées par les deux CNR étaient identiques, à l'exception de la couverture génomique complète (différences < 1 %). Le génome de référence utilisé pour la comparaison (nombre de discordances et d'indels) était la séquence du CNR-HCL.

Les principaux objectifs sont d'évaluer la capacité des laboratoires à (i) générer des séquences consensus complètes du génome du VRS, (ii) évaluer la couverture globale du génome et la couverture de la protéine F, et (iii) identifier avec précision le clade du VRS et toute mutation dans la séquence de la protéine F.

La 12/13 centres ont obtenu des génomes complets (>95%) pour la majorité des souches. La caractérisation de la protéine F est satisfaisante, même si 4/13 centres présentent au moins une discordance avec la séquence de référence. D'autres discordances sur le génome ont été détectées, principalement dans les cas de couverture plus faible.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Au cours de cette saison aucun transfert de technique n'a été effectué.

2.4 Collections de matériel biologique

2.4.1 Collections 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 2023-2024, 2 lots de semence ont été réceptionnés pour évaluation : A(H1N1)pdm09: A/Victoria/4897/2022 et A/H3N2: A/Thaïland/8/2021.

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 conservées à -80°C.

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Les CNR-HCL et -IPP ont reçu du CCOMS les nouvelles souches prototypes des vaccins de l'hémisphère sud pour la saison 2024 A H3N2 A/Thailand/8/2022 et A/Massachusetts/18/2022 et les sérums de furet correspondants.

Le CNR-HCL a fourni des souches prototypes à des laboratoires (UNIBIO Bourg-lès-Valence), CH (Troyes) pour des évaluations de kit de diagnostic de routine, à l'ENS-Lyon dans le cadre d'un projet d'étude COVID et immunité.

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 45 souches de virus grippaux de type A (36) ou de type B (9) parfaitement caractérisées est également proposée via l'infrastructure EVAg. Pour la saison 2023-2024, 23 souches grippales ont été distribuées via la plateforme EVAg.

➢ *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. Ces échantillons sont conservés congelés à -80°C.

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 de cultures cellulaires, en particulier les virus Omicron : XBB.1.5 – XBB.1.16. Le CRB a mis à disposition ces variants à 2 industriels.

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 variants 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, KP.2, XDK sont mis à disposition sur EVAg. En 2023-2024, des souches COVID ont été distribuées à 15 partenaires académiques et industriels.

Les souches virales sont conservées congelées à -80°C

- *Autres virus respiratoires saisonniers*

Les CNR-HCL et le CNR-IPP disposent de souches de référence de VRS A et de VRS B ainsi que de quelques isolats.

- *Virus respiratoires émergents*

Le CNR-HCL a à disposition différentes souches de virus émergents ainsi que des souches influenza aviaires et porcins.

Le CNR-IPP a à disposition le MERS-CoV, SARS-CoV, ainsi que différentes souches de virus influenza aviaires (H5N1, H5N8, dont le clade 2.3.4.4b, H7N9) ou porcins (H1N1v, H3N2v, H1N2v)

2.4.3 Collection de souches et prélèvements respiratoires

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Les échantillons biologiques humains réalisés dans le cadre de la surveillance des IRA, les souches de virus grippaux et les isolats sont conservés congelés au CNR-HCL. Le CNR dispose aussi de souches d'origine animale (porcine et aviaire).

Depuis 2016-17, la collection des échantillons et isolats rassemble les informations cliniques et les caractérisations des isolats (antigéniques, génétiques, test phénotypique de sensibilité aux INA …). Ces échantillons sont conservés congelés à -80°C.

IPP (Institut Pasteur Paris)

Les échantillons biologiques humains et les souches virales du CNR-IPP proviennent des réseaux de surveillance des IRA (Sentinelle, RENAL, RELAB) ainsi que des envois ponctuels d'hôpitaux ou laboratoires publics et privés. Ces prélèvements et souches sont conservés congelés à -80°C

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.

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.

Le CNR-IPP a aussi établi une collection de souches virales de SARS-CoV2 isolées et caractérisées, contenant les variants historiques comme les derniers variants émergents.

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, …).

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,) – divers variants

France : IRIM-Montpellier, CEMIPAI-Montpellier – divers variants

Europe :

- Allemagne : Université d'Heidelberg Center for Integrative Infectious Diseases Research (CIID), variant BA.2; Friedrich-Loeffler-Institut (divers variants)
- 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) ; Cagliari University (variant BF.7)
- Suède : FoHM (Agence de Santé Publique), variants XBB.1.16.1 et JN.1.1 ; Karolinska Institute (variant BQ.1)
- Luxembourg : Laboratoire National de Santé, variant B.1 .617.2
- Finlande : Université de Turku, variant BA.2.86.1

  - **Virus grippaux**

- USA : Wistar Institute (un virus H1N1pdm09, un virus H3N2)

- *Envois à des laboratoires industriels*

  - **SARS-CoV-2**

Roche DIA, Suisse (variant EG.5.1.3)

Firsteck/Technomed, Italie/Roumanie (variant XBB.1)

- **Virus grippaux**

Firsteck/Technomed, Italie/Roumanie (divers virus H1N1, H3N2, B Vic et B Yam)

Bionote, Corée (un virus H1N1pdm09 et un virus H3N2)

Seegene, Corée (un virus H1N1pdm09 et un virus H3N2)

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Les échantillons biologiques humains reçus dans le cadre de la surveillance des IRA, sont conservés congelés à -80°C au CNR-IPG. La collection comprend des échantillons négatifs et positifs : Influenzavirus A et B, VRS, et Rhinovirus depuis 2013 et SARS-CoV-2 depuis 2020, avec les informations cliniques associées.

Des transferts d'échantillons positifs (SARS-CoV-2) ont été réalisés à leur demande à destination de laboratoires privés Eurofins pour validation d'un nouvel automate.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Les échantillons biologiques humains 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 de l'île.

La collection biologique CNR-CFG 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

➢ *Données de Métropole et Outremer*

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

Saison	Origine	CNR-HCL	CNR-IPP	CNR-IPG	CNR-CFG	Total
2023/2024	**Sentinelles**	1 714	2 537	348	191	**4 790**
	SOS Médecins	**257**	415	-	-	**672**
	Hôpitaux	285	**301**	**450**	22 272	**1 036**
	RELAB	3 833	**2 687**	**-**	**-**	**6 520**
	Total	**6 089**	**5 940**	**798**	22 463	**12 827**

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

*données CNR-CFG établies sur une requête du 01/01/23 (date de début de mandature) au 30/06/24.

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 la saison 2023 – 2024 est donnée dans le tableau 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)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B			
			Total A	Non sous-typés	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic	
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement
2537	**492**	**Sentinelles FN**	**487**	**3**	**366**	**161**	**118**	**46**	**10**		**10**	**5**
1714	**394**	**Sentinelles FS**	**391**	**7**	**289**	**145**	**99**	**44**	**3**		**3**	**1**
2686	**1910**	**Laboratoires FN**	**1755**	**47**	**1279**	**674**	**429**	**222**	**183**	**96**	**87**	**57**
436	269	**Alsace**	234	4	164	42	66	13	39	21	18	9
15	15	**Basse_Normandie**	14		14	13			1		1	
162	156	**Bourgogne**	159	3	128	15	28	2				
606	419	**Bretagne**	414	10	344	226	60	48	10	5	5	2
270	198	**Franche_Comte**	191	8	152	108	31	22	8	8	0	4
813	587	**Ile_de_France**	508	13	308	188	187	113	92	44	48	34
252	167	**Lorraine**	141	6	113	64	22	10	28	16	12	8
72	45	**Nord_Pas_de_Calais**	41		31	11	10	1	4	1	3	
60	54	**Provence_Alpes_Cote_Azur**	53	3	25	7	25	13	1	1		
1273	**1157**	**Laboratoires FS**	**1038**	**3**	**715**	**127**	**345**	**72**	**96**	**1**	**95**	**22**
753	724	**ARA**	656	2	425	103	231	66	68	1	67	19
2	2	**Bour Franche Conte**	2		1		1					
42	24	**Corse**	1	1	23							
3	3	**Centre Val de Loire**	3		3							
106	103	**NA**	102		81	4	21	1	1		1	
70	61	**OC**	54		31		23		7		7	
297	240	**PACA**	220		151	20	69	5	20		20	3
415	**28**	**SOS FN**	**28**	**0**	**19**	**7**	**9**	**2**				
257	**34**	**SOS FS**	**33**		**16**	**5**	**17**	**7**	**1**		**1**	
346	**118**	**Autres FN**	**113**	**1**	**77**	**32**	**35**	**9**	**8**		**8**	**2**

318	101	Autres FS	83	1	52	15	30	12	18		18	2
5984	2548	Total Métropole FN	2383	51	1741	874	591	279	201	96	105	64
3562	1686	Total Métropole FS	1545	11	1072	292	491	135	118	1	117	25
4	4	DROM FN	4	0	4	3	0					
78	72	DROM FS	72	4	2	2	66	21				
15	15	La Réunion	15				15	8				
15	14	Mayotte	14		2	2	12	8				
48	43	Tahiti	43	4			39	5				
5988	2552	TOTAL général (FN)	2 387	51	1745	877	591	279	201	96	105	64
3640	1758	TOTAL général (FS)	1 617	15	1074	294	557	156	118	1	117	25
9628	4310	TOTAL GÉNÉRAL	4004	66	2819	1171	1148	435	319	97	222	89

Tableau 2: Liste des Laboratoires hospitaliers, laboratoire des Armées, Laboratoires privés qui ont envoyés des échantillons au CNR.

Nous avons détecté 34 doubles détections de virus grippaux dans les échantillons de la surveillance communautaire et hospitalière :

- Sentinelles : 9 (H1N1pdm09) + H3N2 dont 5 FN et 4 FS
- RENAL : 29 (H1N1pdm09) + H3N2 dont 27 FN et 2 FS et 2 H3N2 + B-Vic en FN

Pour la surveillance communautaire, le détail des résultats (Surveillance Sentinelles) est présenté dans le tableau ci-dessous.

Nbre de plvts	Plvts positifs	Surveillance Sentinelle	Virus Grippaux		Autres Virus Respiratoires					
			A	B	SARS	VRS	RHINO	hMPV	PIV	ADV
2 537	1 360	FN	487	10	314	149	298	107	NA	NA
1 714	1 119	FS	391	3	318	123	235	78	43	24
4251	2479	TOTAL GÉNÉRAL	873	13	632	272	533	185	43	24

Tableau 3 : Résultats de la surveillance Sentinelles

Dans la surveillance communautaire, au cours de la saison 2023-24 nous avons détecté des co-infections :

IPP (Institut Pasteur Paris)

- 16 co-infections de virus grippal A(H1N1)pdm09 avec un virus grippal A(H3N2) ou d'autres virus respiratoires (VRS, métapneumovirus, Rhinovirus)
- 5 co-infections de virus grippal A(H3N2) avec du Rhinovirus
- 23 co-infections de SARS-CoV-2 : 8 avec un virus grippal, 10 avec un Rhinovirus, 5 avec du VRS, 1 avec du métapneumovirus
- 18 co-infections de VRS avec du Rhinovirus ou du métapneumovirus

HCL (Hospices Civils de Lyon)

- 19 co-infections de virus grippal A(H1N1)pdm09 avec un virus grippal A(H3N2) ou d'autres virus respiratoires (VRS, métapneumovirus, Rhinovirus, Parainfluenzavirus ou Adénovirus)
- 2 co-infections de virus grippal A avec un autre virus respiratoire (Rhinovirus ou métapneumovirus)
- 4 co-infections de virus grippal A(H3N2) avec du VRS, Rhinovirus, du métapneumovirus ou de l'Adénovirus.

- 55 co-infections de SARS-CoV-2 : 7 avec un virus grippal, 4 avec un Rhinovirus, 1 avec du VRS, 1 avec un Coronavirus saisonnier
- 18 co-infections de VRS avec du Rhinovirus, du métapneumovirus, ADV ou PIV

➢ *Données des DROM*

IPG (Institut Pasteur Guyane) - *Antilles et Guyane*

Le délai moyen de restitution des résultats après réception des prélèvements est de 48h pour la détection. Ce délai est plus long pour les activités de séquençage : délai moyen sur la saison 2023-2024 de 12j calendaires pour le séquençage SARS-CoV-2 (diminution de fréquence des manips en rapport avec les périodes de très fortes baisses d'activité).

Nbre de plvts/ souches	Plvts positifs (A, B)	Provenance Surveillance Population	Virus type A						Virus type B			
			Total A	Non sous-types	H1N1pdm09		H3N2		Total B	Sans lignage	B Vic	
					PCR	isolement	PCR	isolement			PCR	isolement
326	75	Sentinelle Guyane	75		37		38					
23	13	Sentinelle Martinique	13		9		4					
448	296	Hôpitaux Guyane	295	5	154		135		1		1	
209	169	CHC (Cayenne)	168	2	79		87		1		1	
14	9	CHK (Kourou)	9		1		8					
225	118	CHOG (Saint-Laurent)	118	3	74		41					
17	15	Hôpitaux Martinique (CHU FDF)	15		14		1					
774	371	TOTAL Guyane	370	5	191		173		1		1	
40	28	TOTAL Martinique	28	0	23		5		0		0	
814	399	TOTAL GENERAL IPG	398	5	214		178		1		1	

Tableau 4 : Liste détaillée des prélèvement reçus au CNR-IPG pour la saison 2023 – 2024

Aucune co-infection de virus grippaux n'a été détectée cette saison.

Nbre de plvts	Plvts positifs	Surveillance Sentinelle	Virus Grippaux		Autres Virus Respiratoires		
			A	B	SARS-CoV2	VRS	RHINO
326	151	Sentinelle Guyane	75		38	3	36
23	16	Sentinelle Martinique	13		2		1
349	167	TOTAL GÉNÉRAL	88		40	3	37

Tableau 5 : Pour la surveillance communautaire, le détail des résultats (Surveillance Sentinelles)

Nbre de plvts	Plvts positifs	Surveillance Hospitalière	Virus Grippaux		Autres Virus Respiratoires			
			A	B	SARS-CoV2	VRS A	VRS B	RHINO
448	429	Hôpitaux Guyane	295	1	6	103	15	10
209	202	CHC (Cayenne)	168	1	3	29	3	
14	10	CHK (Kourou)	9			1		
225	217	CHOG (Saint-Laurent)	118		3	73	12	10
17	16	Hôpitaux Martinique (CHU FDF)	15		1			
465	445	TOTAL GÉNÉRAL H	310	1	7	103	15	10

Tableau 6 : Pour la surveillance hospitalière, le détail des prélèvements reçus et des virus respiratoires détectés

Au cours de la saison 2023-24 nous avons détecté 6 co-infections, toutes dans le cadre de la surveillance hospitalière :

- 3 co-infections de virus SARS-CoV-2 et virus grippal A(H1N1)pdm09
- 2 co-infections de virus SARS-CoV-2 et VRS (1 VRS A et 1 VRS B)
- 1 co-infection de virus SARS-CoV-2 et rhinovirus

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Nb de plvts	Plvts positifs	Provenance Surveillance Population	Grippe A					Grippe B	SARS-Cov-2	VRS A	VRS B	VRS non typés	Rhino.	Autres virus
			Total A	Non sous-typés	H1N1 pdm09	H1	H3							
191	168	Sentinelles	38	0	17	0	21	60	0	1	1	0	43	25
22272	6283	Hospitalier	965	64	403	2	496	282	1330	286	403	125	1564	1328
22463	6451	TOTAL	3208	66	2272	876	517	342	1330	287	404	125	1607	1353

Tableau 7 : Liste détaillée des prélèvements reçus au CNR-CFG pour la saison 2023 – 2024

Nombre de cas de co-infections avec le virus grippal : 154 (la plus fréquente étant la co-infection grippe H3N2/Rhinovirus : 21%)

Nombre de cas de co-infections avec le SARS-CoV-2 : 16

Le virus le plus fréquemment retrouvé dans les co-infections est le Rhinovirus.

2.6 Activités de séquençage

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
× OUI	Accès interne / Plateforme GENEPII des HCL : séquenceurs Illumina et Oxford Nanopore Technologie
Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	

× OUI	Accès interne à une expertise informatique / Outils utilisés pour l'analyse des séquences : - outil open source : cutadapt, bwa, bowtie, minimap, kraken2, bcftools, freebayes, spades, nextclade, usher, etc… - et outils maison disponibles sur https://github.com/genepii
Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?	
× OUI	Surveillance épidémiologique
Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :	
× OUI	SARS-CoV-2 : 175 prélèvements reçus avec l'indication « exploration de cluster »
Séquençage utilisé à des fins de surveillance ***(requête du 01/01/23 au 30/06/24)***	
• SARS-CoV-2 : 19 628 prélèvements dont 17 065 génomes complets • Grippe : 3 866 prélèvements dont 3 498 génomes complets • VRS : 983 prélèvements dont 837 génomes complets Cf tableau ci-dessous pour l'origine des prélèvements et les résultats	
Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences : génomes assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?	
Les séquences fasta (génomes assemblés) de SARS-CoV-2 sont déposées sur Emergen-DB et GISAID, et sur GISAID uniquement pour les séquences des virus influenzae et VRS.	

IPP (Institut Pasteur Paris)

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
× OUI	Le CNR VIR à un accès prévilégié à la plateforme de séquençage P2M de l'Institut Pasteur. En cas d'urgence et d'attente d'une réponse rapide, la prise en charge des échantillons du CNR est alors prioritaire.
	La plateforme P2M utilise la technologie Illumina pour réaliser les librairies et le séquençage. Deux types de séquenceurs sont utilisés : NextSeq 500 et NextSeq 2000.

☐

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
× OUI	Le CNR VIR compte 4 bioinformaticiens au sein de son équipe. Ils sont chargés d'une part de réceptionner les résultats de séquences SARS-CoV-2, VRS et grippe. De réaliser ensuite une première analyse permettant de classer ces virus par clade/groupe, d'identifier les mutations connues et de proposer des phylogénies adaptées aux questions posées.
	La surveillance des variants SARS-CoV-2 s'appuie sur l'utilisation des outils nextclade, pangolin et UShER (PMID : 29790939, 34527285, 33972780) pour déterminer des profils mutationnels, des lignages et la dynamique de propagation. La vérification des mutations d'intérêt (résistance, adaptation à l'hôte) pour les virus Influenza, SARS-CoV-2 et RSV est réalisé à l'aide d'un outil interne et d'outils externe comme FluSurver pour influenza (https://flusurver.bii.a-star.edu.sg/) et Sierra pour SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2, 35263335). Pour SARS-CoV-2, la vérification des variants est réalisée à l'aide de l'outil rebar (https://github.com/phac-nml/rebar). La surveillance épidémiologique est assurée dans l'espace et le temps par des analyses phylogénétiques et phylodynamiques via une version interne de l'outil nextstrain (PMID : 29790939) et GISAID (https://gisaid.org/).

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

Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrivez ci-dessous les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, …) et précisez si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquez alors lesquelles)
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) et via GISAID (https://gisaid.org/) qui établit une surveillance de l'augmentation de la propagation des variants pour SARS-CoV-2. 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, SARS-CoV-2 et RSV 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). Vérification des recombinants pour SARS-CoV-2 à l'aide de l'outil rebar (https://github.com/phac-nml/rebar).

Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies
21 111 échantillons ont été séquencés cette saison : 19 003 SARS-CoV2, 1 463 grippe et 645 VRS. Parmi ces séquences 16 776 ont été déposées sur GISAID : 15 177 SARS-CoV-2, 1 274 grippe et 325 VRS.

Séquençage utilisé à des fins de surveillance
Modalités de sélection des souches pour séquençage : aucune sélection (séquençage de toutes les souches reçues), échantillonnage (préciser son type), études répétées, …
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.

Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences :génômes assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?
Stockage interne à l'Institut Pasteur pour les seq brutes
Les séquences fasta (génome assemblé) sont déposées sur EMERGEN (SARS-CoV-2) et GISAID (SARS-CoV-2, FLU et RSV

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
× OUI	accès interne / Plateforme interne mutualisée : séquenceur MinION (Oxford Nanopore Technologie)
Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
× OUI	accès interne à une expertise informatique / 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
Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?	
× OUI	Surveillance épidémiologique
Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :	
× NON	

Séquençage utilisé à des fins de surveillance ***(requête du 01/01/23 au 30/06/24)***
• SARS-Cov2 : 401 séquences • Grippe : 2 séquences (+ 43 séquences au CDC Atlanta et 3 au CNR IPP) • VRS : 4 séquences
Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences :génomes assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?
Les séquences de SARS-CoV-2 (génomes assemblés et séquences brutes) sont déposées sur Emergen-DB et GISAID.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
× OUI	Plateforme de séquençage mutualisée du CHU séquenceurs MinION (Oxford Nanopore Technologie)
Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
× OUI	Outils utilisés pour l'analyse des séquences : commercial (BioNumerics par exemple), outil open source, outils maison …
Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?	
× OUI	Surveillance épidémiologique
Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :	
× NON	
Séquençage utilisé à des fins de surveillance ***(requête du 01/01/23 au 30/06/24)***	
• SARS-CoV-2 : 4270 échantillons • Grippe : 274 échantillons • VRS : 318 échantillons	
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.	
Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
× OUI	Plateforme de séquençage mutualisée du CHU Séquenceurs MinION (Oxford Nanopore Technologie)
Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
× OUI	Outils utilisés pour l'analyse des séquences : commercial (BioNumerics par exemple), outil open source, outils maison …
Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?	
× OUI	Surveillance épidémiologique

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

Séquençage utilisé à des fins de surveillance ***(requête du 01/01/23 au 30/06/24)***

- SARS-CoV-2 : 4 270 échantillons
- Grippe : 274 échantillons
- VRS : 318 échantillons

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

HCL (Hospices Civils de Lyon)

- **SARS-CoV-2 :** 19 628 séquences génomes complets soumises dans GISAID, totalité des séquences produites soumises dans EMERGEN-DB
- **Grippe :** 3 866 séquences génomes complets soumises dans GISAID
- **VRS :** 983 séquences génomes complets soumises dans GISAID

Dossiers validés entre le 01/09/2023 et 31/08/2024

VRS						
Origine	ININT	VRS A	VRS B	COINF VRS A/B	PREL_NC	Total VRS
RELAB	4	14	4			**22**
RESPIVAC	3		1			**4**
OMS	2		1			**3**
RU	5	11				**16**
SOSMED		1				**1**
DROM	22		6			**28**
HOPITAL	103	437	357	4		**901**
HOPITAL EXTERIEUR	3	2	2			**7**
LABO		1				**1**
Total général	**142**	**466**	**371**	**4**	**0**	**983**

Tableau 8 : Séquences VRS soumises sur GISAID (CNR-HCL, Saison 2023-2024)

Grippe								
Origine	ININT	A	H1p	H3	B-Vic	COINF	PREL_NC	Total GRIPPE
RELAB	169		1002	433	83	1	4	1692
RESPIVAC	27		58	29	8	1	3	126
OMS	2		82	78	6	3		171
RU	2		127	35	1			165
SOSMED	1		3	4				8
GIHSN	36		74	80	32	1	1	224
DROM			3	42				45
HOPITAL	108		907	391	13	3	5	1427
HOPITAL EXTERIEUR			3		1			4
LABO	1		2		1			4
Total général	**346**	**0**	**2261**	**1092**	**145**	**9**	**13**	**3866**

Tableau 9 : Séquences Grippe soumises sur GISAID (CNR-HCL, Saison 2023-2024)

SARS-CoV-2				
Origine	ININT	PREL_NC	VARIANT	TOTAL SARS-CoV-2
FLASH	1325	3	10490	11818
RELAB	380	0	1739	2119
RESPIVAC	18	3	25	46
OMS	1	0	0	1
RU	28	0	197	225
SOSMED	8	0	17	25
GIHSN	16	0	31	47
HOPITAL	649	6	3092	3747
HOPITAL EXTERIEUR	110	0	206	316
LABO	7	8	1262	1277
Total général	**2543**	**20**	**17065**	**19628**

Tableau 10 : Séquences SARS-CoV-2 soumises sur GISAID (CNR-HCL, Saison 2023-2024)

IPP (Institut Pasteur Paris)

SARS-CoV-2			
Origine	Séquences effectuées	Variants déterminés	Dépôt GISAID
RELAB	12943	12332	10341
RENAL	5725	5464	4327
SENTINELLES ET SOS	265	259	468
Outre Mer	70	65	41

Tableau 11 : Séquences SARS-CoV-2 soumises sur GISAID (CNR-IPP, Saison 2023-2024)

Grippe					
Origine	Séquences effectuées				Dépôt GISAID
	Flu total	H1	H3	B	
RELAB	1158	777	277	104	1008
RENAL	49	33	15	1	42
SENTINELLES ET SOS	253	174	56	23	221
Outre Mer	3	3	0	0	3

Tableau 12 : Séquences Grippe soumises sur GISAID (CNR-IPP, Saison 2023-2024)

VRS				
Origine	Séquences effectuées			Dépôt GISAID
	VRS total	VRS-A	VRS-B	
RELAB	511	251	47	245
RENAL	57	34	5	37
SENTINELLES ET SOS	77	48	8	43

Tableau 13 : Séquences VRS soumises sur GISAID (CNR-IPP, Saison 2023-2024)

IPG (Institut Pasteur Guyane)

- **SARS-CoV-2**

401 séquences : les séquences (génomes assemblés et séquences brutes) sont déposées sur Emergen-DB et GISAID.

- **Grippe**

2 séquences (+ 43 séquences au CDC Atlanta et 3 au CNR-IPP)

- **VRS**

4 sequences

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

- **SARS-CoV-2**

2856 séquençages transmis sur la plateforme GISAID

- **Grippe**

274 séquençages

- **VRS**

318 séquençages

3. Activités de surveillance

Eléments clefs de la saison 2023-2024

- Première saison **RELAB**, réseau de laboratoires communautaires : 500 000 données patients traitées
- Mise en place **réseau SOS** (Lyon, Dijon, Nantes)
- A H1N1pdm09 : Emergence **NA mutations** (I223V, S247N) = Resistant Oseltamivir

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% des MGL et pédiatres soit 4.8% des PL

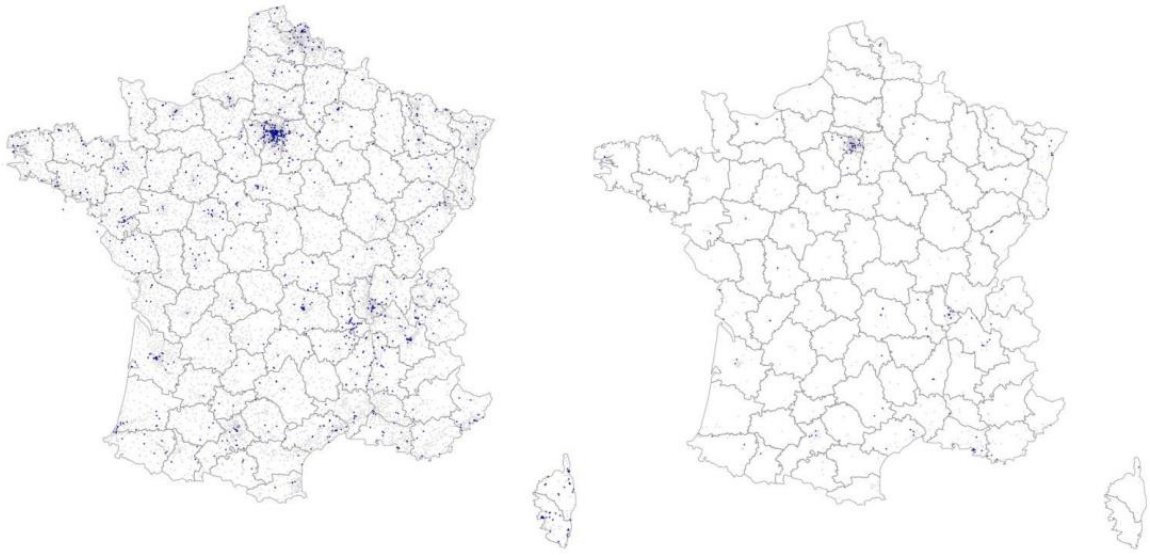


Figure 1 : Localisation des médecins Sentinelles (points bleus), MG à gauche et pédiatres à droite, en regard de l'ensemble des médecins généralistes libéraux et des pédiatres libéraux (points gris) en France métropolitaine au 1er janvier 2024 (d'après www.sentiweb.fr)

- **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 ; Hôpital 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 2 : Laboratoires du réseau RENAL

- Au cours de la surveillance 2023-24, **une étude pilote SurVSOS** 2023 a été mise en place par Santé publique France avec la participation des associations SOS Médecins afin de renforcer la surveillance en médecine de ville. Cette étude pilote repose sur la participation de 3 associations : SOS médecins Nantes, SOS Médecins Lyon et SOS Médecins Dijon.

- Le réseau **RELAB** – Réseau de laboratoires communautaires
  Lancé en août 2023, ce nouveau réseau de surveillance des virus respiratoires basé sur les laboratoires de biologie médicale de ville permet un recueil large d'informations cliniques et virologiques. Dans sa configuration pilote, un total de 1600 laboratoires (Biogroup et Cerballiance) présentant un maillage territorial complémentaire ont participé au projet (Fig 3).

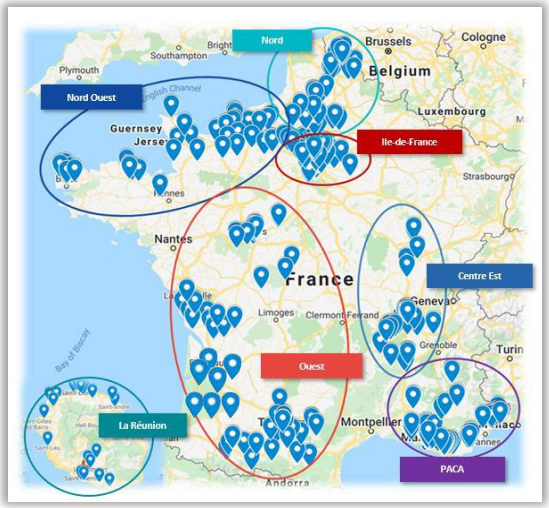


Figure 3 : Cerballiance et Biogroup, 1600 sites sur le territoire

Les données RELAB, qui regroupent les résultats des tests PCR triplex, détectant simultanément le SARS-CoV-2 la Grippe et le VRS, ainsi que les données cliniques des patients (âges, sexe, fièvre, signes respiratoires, statut vaccinal) sont envoyées chaque semaine au CNR pour suivre en temps réel la propagation des virus respiratoires dans les différentes classes d'âge de la population (Fig 4). Les données collectées ont également permis d'estimer que l'efficacité vaccinale du vaccin contre la grippe était de l'ordre

de 48,5% cette saison (Fig 5). Parallèlement à l'envoi hebdomadaire de données, des prélèvements positifs sont envoyés chaque semaine au CNR pour isolement et caractérisation antigénique et génomique. Plus de 500 000 données patients et 5 000 prélèvements ont été traitées au cours de la première saison hivernale 2023/2024. Les données ont été partagées avec Santé Publique France pour une intégration dans le bulletin IRA et un bulletin hebdomadaire RENAL/RELAB est mis en ligne sur le site du CNR-IPP. Cette étude en conformité MR004, est inscrite au registre CNIL sous le numéro 23-5039 et a reçu l'avis favorable du Comité Scientifique et Ethique des Hospices Civils de Lyon en juin 2023.

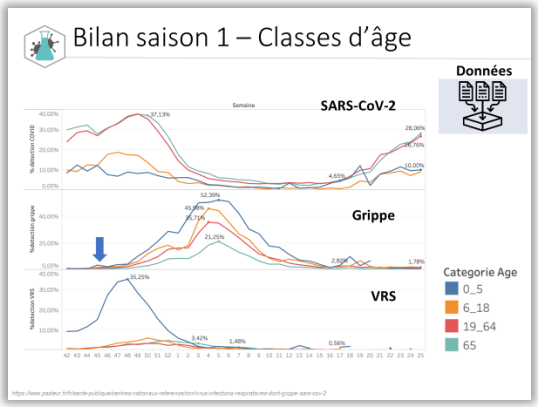


Figure 4 : Propagation des virus respiratoires grippe dans les différentes classes d'âge

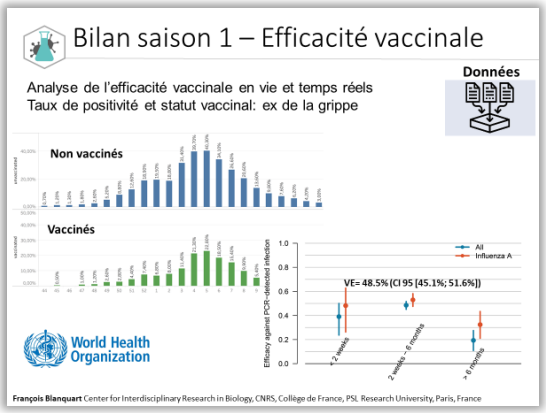


Figure 5 : Efficacité vaccinale du vaccin contre la

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Aux Antilles et en Guyane, pour la surveillance de la circulation des virus respiratoires, le CNR s'appuie :

- Pour la surveillance communautaire sur :
  - Les médecins sentinelles, médecins généralistes volontaires

En Guyane, le réseau de médecins sentinelles 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, Kourou, Sinnamary et St Laurent du Maroni.

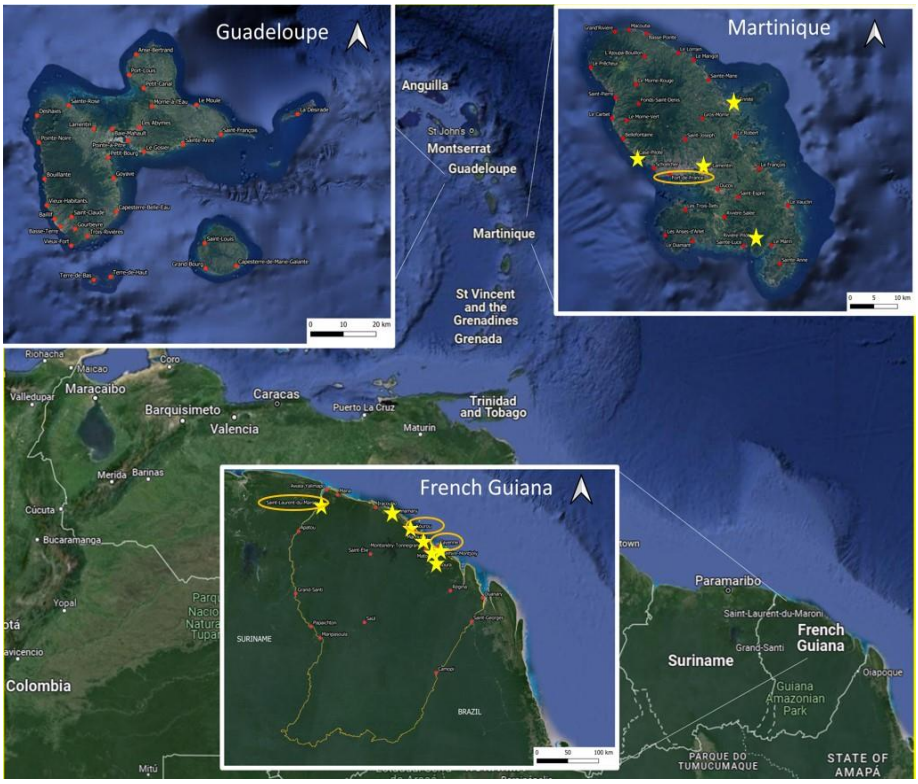


Figure 6 : Médecins Sentinelles (étoiles jaunes), et des Centres hospitaliers entourés en orange) des Antilles et de Guyane (Surveillance en 2023-2024).

En Guadeloupe et en Martinique, les réseaux de médecins sentinelles se composent chacun de 12 médecins généralistes

- La participation de laboratoires d'analyses de biologie médicale (Eurofins) de l'Ile de Cayenne

- Pour la surveillance hospitalière sur une collaboration avec les laboratoires des Centres Hospitaliers :
  Pour la Guyane, participation des laboratoires des 3 Centres hospitaliers (CH Cayenne, CH Kourou, CH St Laurent du Maroni). Pour les Antilles, cette saison, seul le CHU de Fort de France en Martinique a envoyé des prélèvements pour caractérisation.

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

A La Réunion, les partenaires sont :

- le laboratoire public du Centre Hospitalier Ouest Réunion à Saint-Paul
- 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.

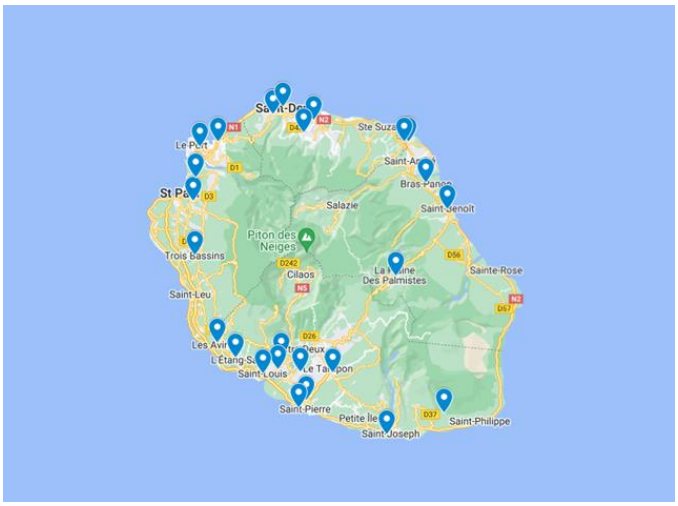


Figure 7 : Carte des médecins Sentinelles partenaires sur l'ile de la Réunion.

Au niveau de l'Océan Indien :

- le Centre Hospitalier de Mayotte
- le 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 de l'épidémie de grippe

Les caractéristiques de l'épidémie de grippe au cours de l'hiver 2023-24 dans la population générale, Surveillance Sentinelles, sont décrites dans le tableau ci-dessous.

➢ *Distribution par âge, par type et sous-type de virus grippal*

Age	Nb Prlvt	Nb Grippe A+	Virus Grippal A			Nb Grippe B+	% de + dans la tranche âge	% du groupe d'âge/ total	% + /total +
			H1N1	H3N2	NT				
0-4	559	79	59	20	1	1	14,3	13,2	9,0
5-14	624	137	97	39	2	5	**22,8**	14,7	16,0
15-64	2464	579	441	135	5	7	**23,8**	**58,0**	**65,8**
≥65	603	82	58	22	2	0	13,6	14,2	9,2
Total	**4250**	**877**	**655**	**216**	**10**	**13**	**20,9**	**100,0**	**100,0**

Tableau 14 : Distribution par âge, par type et sous-type de virus grippal

Au cours de l'hiver 2023-24, la circulation des virus grippaux a été équivalente chez les sujets de 5 à 64 ans (24%). D'autre part chez les sujets les plus jeunes <5ans et les plus âgés la circulation était également proche mais plus faible (14%). Contrairement aux saisons précédentes aucune tranche d'âge n'a été plus touchée au cours de l'épidémie.

➢ *Cas de grippe confirmés chez les sujets vaccinés et en fonction de l'âge*

Statut	Grippe +		Grippe -		Effectif	
	Nbre	(%)	Nbre	(%)	Nbre	(%)
Vaccinés	78	*9,4*	426	*13,8*	504	*12,9*
Non Vaccinés	755	*90,6*	2660	*86,2*	3415	*87,1*
Total	**833**		**3086**		**3919**	

Tableau 15 : Cas de grippe confirmés chez les sujets vaccinés

Age (ans)	0-4	(%)	5-14	(%)	15-64	(%)	≥65	(%)
Vaccinés	11	*2,1*	18	*3,1*	206	*9,1*	269	*49,4*
Non Vaccinés	517	*97,9*	568	*96,9*	2051	*90,9*	275	*50,6*
Total	**528**		**586**		**2257**		**544**	

Tableau 16 : Cas de grippe confirmés en fonction de l'âge

Au cours de l'hiver 2023-24, le pourcentage de sujets vaccinés prélevés dans le cadre d'un syndrome grippal était équivalent à celui de la saison précédente, respectivement 12,9 et 12,4%. Cependant pour les sujets de plus de 65 ans ce pourcentage était plus faible cette saison avec 49,4 versus 54,1% en 2022-23.

Parmi les sujets vaccinés, la détection de virus grippaux n'était pas statistiquement différente (9,4%) de celle observée au cours de l'hiver dernier (7.9%).

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Les caractéristiques de l'épidémie de grippe au cours de l'hiver 2023-24 dans la population générale aux Antilles et Guyane (surveillance communautaire), sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Age	Nb Prlvt	Nb Grippe A+	Virus Grippal A			Nb Grippe B+	% de + dans la tranche âge	% du groupe d'âge /total	% + /total +
			H1N1	H3N2	NT				
0-4	16	5	2	3	0	0	31,3%	4,6%	5,7%
5-14	27	8	3	5	0	0	29,6%	7,7%	9,1%
15-64	288	70	37	33	0	0	24,3%	82,5%	79,5%
>65	18	5	4	1	0	0	27,8%	5,2%	5,7%
Total	349	88	46	42	0	0	25,2%	100,0%	100,0%

Tableau 17 : Distribution par âge, par type et sous-type de virus grippal

Au cours de la saison 2023-2024 dans les TFA, les virus grippaux A ont circulé de façon quasi exclusive. La faiblesse des effectifs notamment pour les classes d'âge les plus jeunes (0-4 ans et 5-14 ans) ne permettent pas de dégager de différences de circulation entre les classes d'âge.

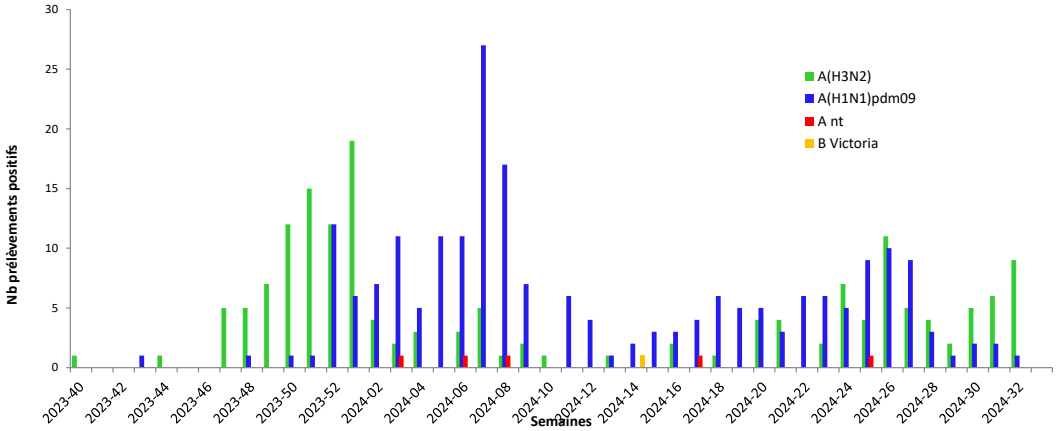


Figure 8 : Détection des virus grippaux, par type et sous-type aux Antilles- Guyane – CNR -IPG / S40-2023 à S32-2024

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Age	Nb pvts grippe	Grippe A	Grippe B	% de + dans la tranche d'âge	% du groupe d'âge/total	% +/total+
0 à 4 ans	2434	116	78	8%	20,2%	14,4%
5 à 14 ans	4179	469	186	15,7%	34,7%	48.7%
15 à 64 ans	561	76	50	22,5%	4,6%	9.4%
≥ 65 ans	4860	342	28	7,6%	40,4%	27,5%
TOTAL	12034	1003	342	11%	100%	100%

Tableau 18 : Distribution par tranche d'âge des virus grippaux

Tout comme en Hexagone la circulation du virus de la grippe A/B reste plus importante dans les tranches d'âge 5 à 64 ans que dans les âges extrêmes. On constate une particularité locale à savoir une circulation plus importante de la grippe B (variant v1A.3a.2) à la Réunion (hiver austral) que dans l'Hexagone ou les Antilles Guyane. Les cas de grippe A H1N1 correspondent en majorité au clade 6B.1A.5a.2a. pour H1N1 et exclusivement au clade 3C.2a1b.2a.2a.3a.b1. pour H3N2.

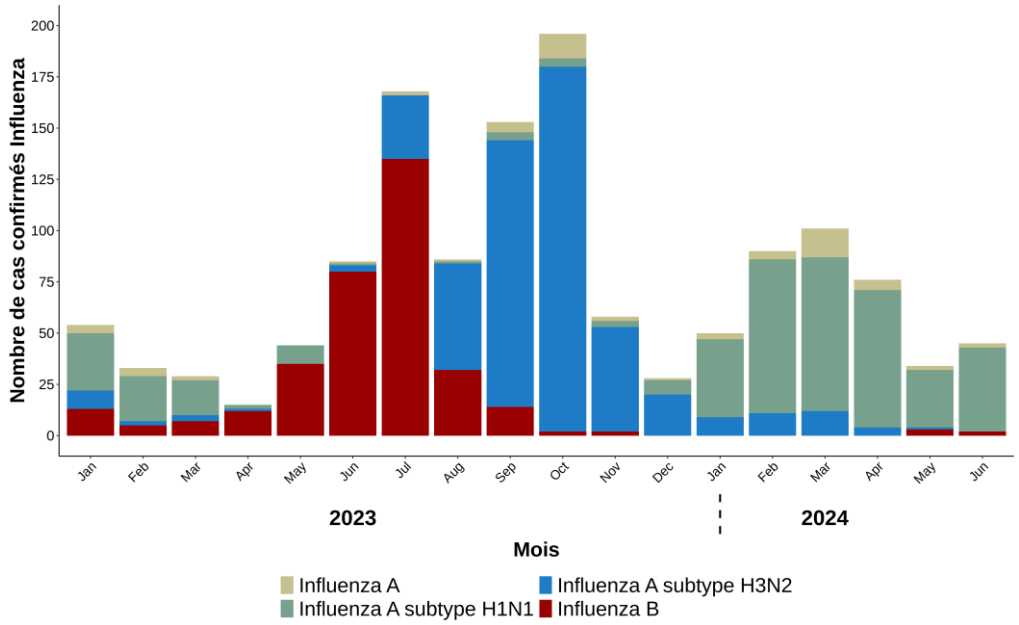


Figure 9 : Distribution globale de la grippe A et B à la Réunion de janvier 2023 à juin 2024

➢ *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 et/ou poule. 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.

	Tentative Isolement	Total	A	H1N1pdm09	H3N2	B-Vic
Sentinelles	442	395	389	301	88	6
SOS Médecins	29	18	18	10	8	0
RENAL	335	243	222	153	69	21
RELAB	1290	976	917	683	234	59
Total	2096	1632	1546	1147	399	86

Tableau 19 : Isolement en culture des virus influenza au cours de la surveillance 2023-24

- Les virus A(H1N1)pdm09 ont été majoritaires (70%). Les isolats caractérisés étaient antigéniquement apparentés aux souches A/Sydney/5/2021 (clade 5a.2a) et A/Victoria/4897/2022 (clade 5a.2a.1). Les profils antigéniques étaient proches de la souche vaccinale HN 2023-24 (A/Victoria/4897/2022).

- Les A(H3N2) (24%) présentaient un profil antigénique non totalement apparenté à la souche vaccinale présente dans le vaccin hémisphère nord (HN) 2023-24 (A/Darwin/9/2021 clade 2a). Ils sont antigéniquement

apparentés aux souches du clade 2a.3a.1 présentes dans le vaccin hémisphère sud (HS) 2024 (A/Thaïland/8/2022 et A/Massachusetts/18/2022).

- Les virus de type B-Lignage Victoria ont été détectés et isolés dans la surveillance hospitalière et via le réseau RELAB. Les isolats étaient antigéniquement apparentés à la souche vaccinale B/Austria/1359417/2021.

- Le CNR-HCL a également isolé des virus en provenance de l'Outre-Mer :
  - Les virus A(H3N2) en provenance de La Réunion (8), de Mayotte (8) ou de Tahiti (5) étaient antigéniquement proches des isolats de métropole et apparentés aux souches du clade 2a.3a.1 présentes dans le vaccin hémisphère sud (HS) 2024 (A/Thaïland/8/2022 et A/Massachusetts/18/2022).
  - Les virus A(H1N1)pdm09 en provenance de Mayotte étaient apparentés aux souches A/Sydney/5/2021 et A/Victoria/4897/2022.

➢ *Caractérisation génomique des virus grippaux*

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

- A(H1N1)pdm09 : Les virus de la saison 2023/24 appartiennent à 2 clades proches (Fig. 11) : une majorité de virus du clade 6B.1A.5a.2a (auquel appartient la souche vaccinale A/Victoria/2570/2019 du vaccin HN 2022-23, clade 5a2) et des virus du clade 6B.1A.5a.2a.1 (auquel appartient la souche vaccinale A/Victoria/4897/2022 du vaccin HN 23-24 et 24-25). La réactivité antigénique d'un échantillon des virus A(H1N1)pdm09 a été étudiée par des tests d'inhibition d'hémagglutination. Les virus des 2 clades sont antigéniquement proches et sont bien reconnus par les sérums dirigés contre les souches vaccinales A/Sydney/5/2021 et A/Victoria/4897/2022 (tableau 20).

Spécificité du sérum testé	**A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019**		**A/Victoria/2570 / 2019**		**A/Sydney/5/2021**		**A/Victoria/4897/2022**	
Année de vaccin H Nord	*2020-21*		*2022-23*		*Sud 2023*		*2023-24*	
Ratio IHA ref/ testé	**Nb**	**%**	**Nb**	**%**	**Nb**	**%**	**Nb**	**%**
Proches <8	203	41%	**270**	**100%**	**480**	**99%**	**472**	**94%**
Distants ≥8	**298**	**59%**	0	0%	7	1%	30	6%

Tableau 20 : Résumé des données de caractérisation antigénique des virus influenza A(H1N1)pdm09. La réactivité antigénique a été analysée par des tests d'inhibition d'hémagglutination sur globules rouge de cobaye. Les titres sont rapportés au titre obtenu avec la souche de référence. Les noms des souches de référence et les années durant lesquelles elles ont été inclues dans le vaccin HN sont indiqués. Un virus avec un ratio <8 est considéré comme proche antigéniquement de la souche de référence.

A

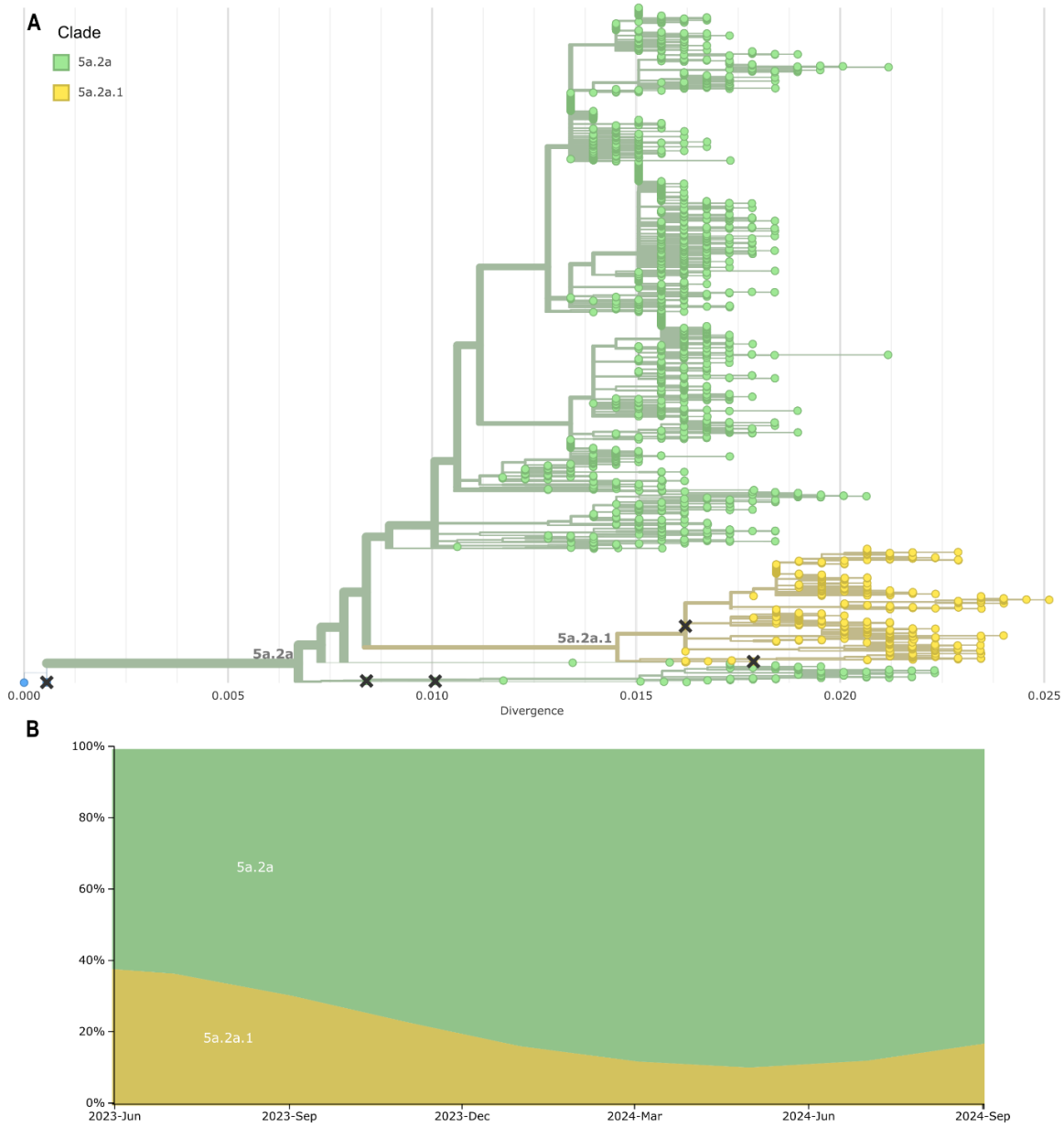


Figure 10 : Diversité des clades des virus A(H1N1)pdm09 circulant lors des saisons 2023-24 en France métropolitaine. A. Arbre phylogénétique des séquences HA des virus A(H1N1)pdm09 circulant en 2023-24. B. Proportion des clades. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine (n=2288) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales des CCOMS (n=19). Les souches vaccinales sont indiquées par une croix noire.

C

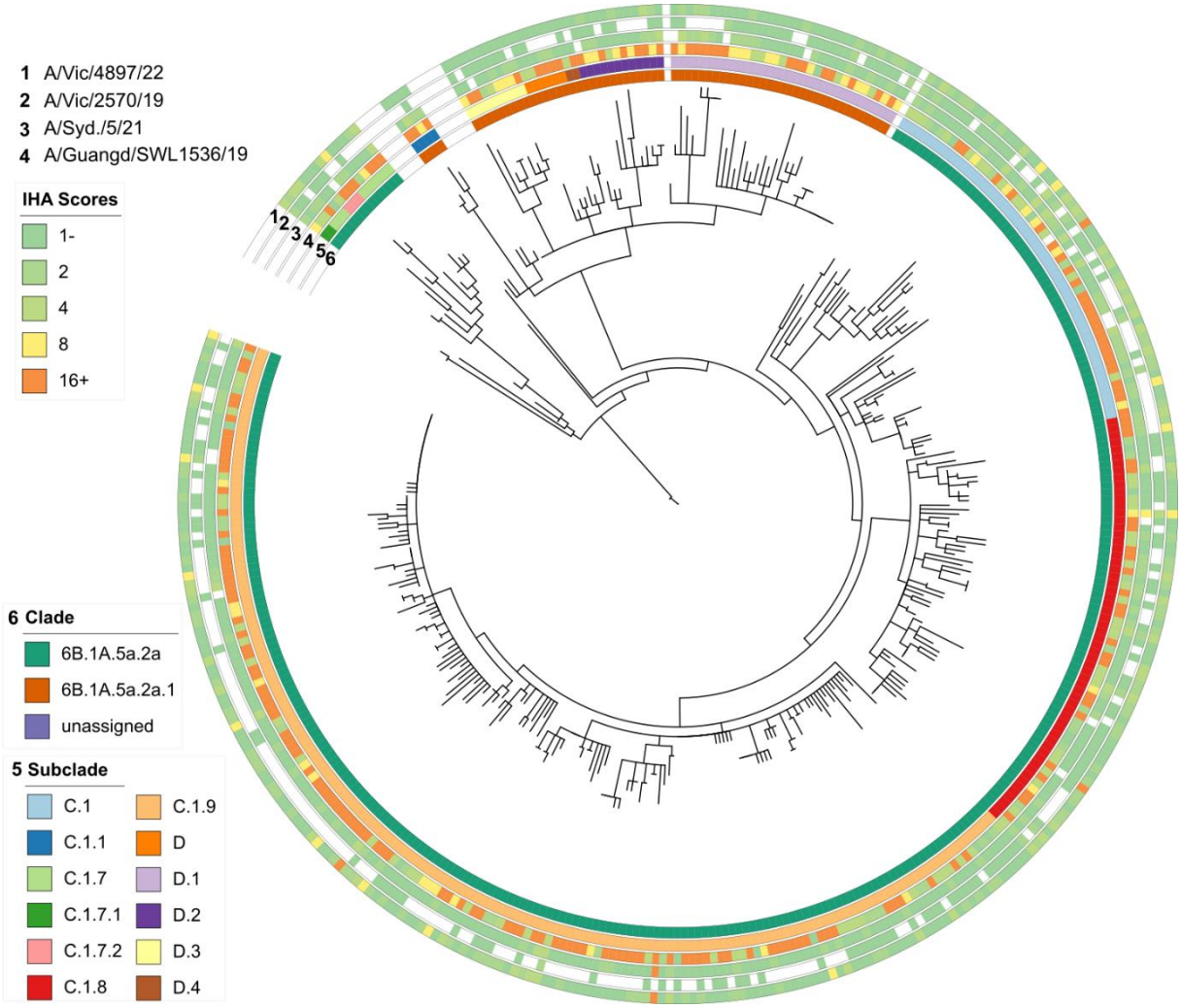


Figure 11 : Arbre phylogénétique des séquences HA des virus A(H1N1)pdm09 circulant en 2023-24 dont l'antigénicité a été caractérisée. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les résultats des tests d'inhibition d'hémagglutination sur globules rouge de cobaye sont rapportés au titre obtenu avec la souche de référence et reportés sous forme de heatmap. Les clades et sous-clades sont indiqués dans les 2 cercles internes par un code couleur.

Diversité des clades des virus A(H1N1)pdm09 circulant lors des saisons 2023-24 en France métropolitaine. A. B. Proportion des clades. Les séquences de France métropolitaine (n=2288) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales des CCOMS (n=19). 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)** : les virus de sous-type A(H3N2) qui ont circulé en 2023-24 appartenait au clade 3C.2a.3a.1 (auquel appartient la souches vaccinale A/Thailand/8/2022 du vaccin HS 2024 et HN 24-25) alors que la souche vaccinale A/Darwin/6/2021 du vaccin HN 23-24 appartient au clade 2a. La saison a été marquée par une diversification du clade 2a.3a.1 maintenant subdivisé en différents sous-clades. Les sous-clades J2 et J1 dans une moindre proportion étaient majoritaires en France (Fig. 12). L'étude de la réactivité antigénique des virus A(H3N2) de la saison 23-24 a montré qu'ils étaient antigéniquement distants de la souche vaccinale A/Darwin/6/2021 du vaccin HN 23-24 (tableau 21). En revanche ils sont reconnus par les sera dirigés contre la souche vaccinale A/Thailand/8/2022 qui rentrera dans la composition du vaccin HN de la saison 24-25.

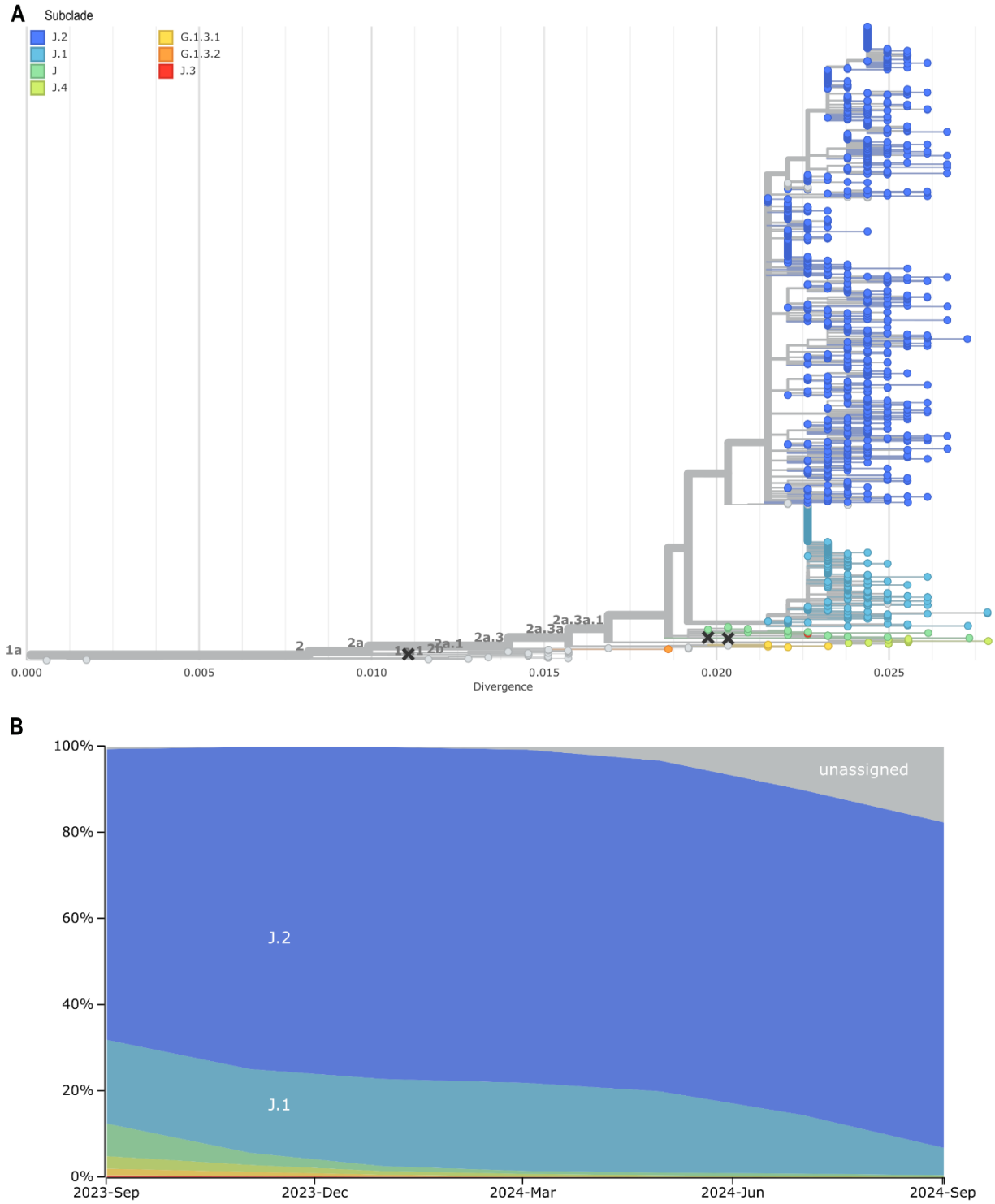


Figure 12 : Diversité des clades des virus A(H3N)2 circulant lors des saisons 2023-24 en France Métropolitaine. A. Arbre phylogénétique des séquences HA des virus A(H3N2) circulant en 2023-2024. B. Proportion des clades. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine (n=1232) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales des CCOMS (n=21). Les souches vaccinales sont indiquées par une croix noire.

Spécificité du sérum testé	A/Cambodia/e0826360/2020		A/Darwin/9/2021		A/Thailand/8/2022	
Année de vaccin H Nord	*2021-22*		*2022-24*		*2024-25*	
Ratio IHA ref/ testé	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Proches <8	94	37%	124	48%	**156**	**61%**
Distants ≥8	**158**	**63%**	**136**	**52%**	101	39%

Tableau 21 : Résumé des données de caractérisation antigénique des virus influenza A(H3N2). La réactivité antigénique a été analysée par des tests d'inhibition d'hémagglutination sur globules rouge de cobaye en présence d'oseltamivir 20nM. Les titres sont rapportés au titre obtenu avec la souche de référence. Les noms des souches de référence et les années durant lesquelles elles ont été inclues dans le vaccin HN sont indiqués. Un virus avec un ratio <8 est considéré comme proche antigéniquement de la souche de référence.

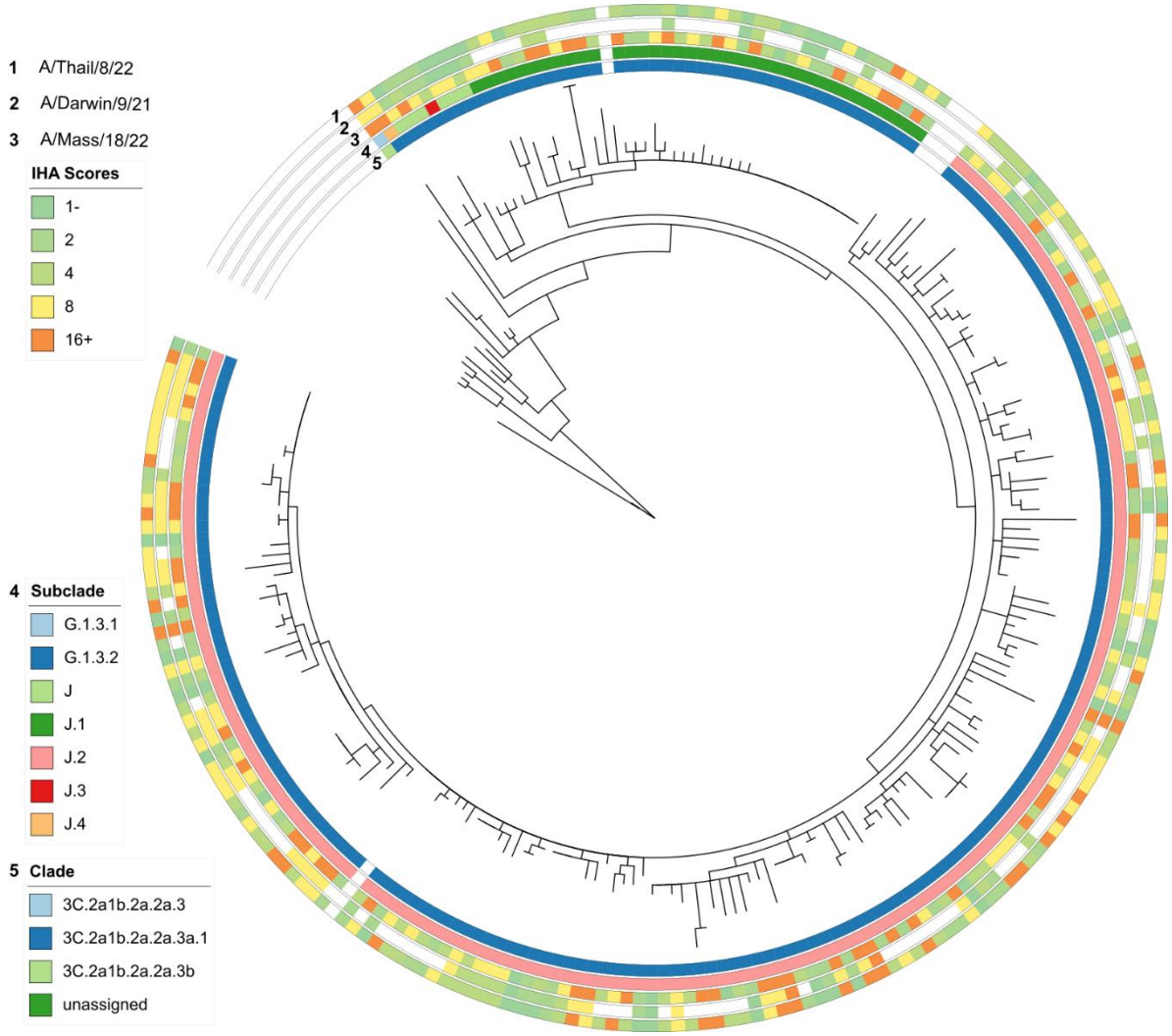


Figure 13 : Arbre phylogénétique des séquences HA des virus A(H3N2) circulant en 2023-24 dont l'antigénicité a été caractérisée. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les résultats des tests d'inhibition d'hémagglutination sur globules rouge de cobaye (en présence de 20nM oseltamivir) sont rapportés au titre obtenu avec la souche de référence et reportés sous forme de heatmap. Les clades et sous-clades sont indiqués dans les 2 cercles internes par un code couleur.

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 :** La circulation des virus B a été limitée durant la saison 2023-24. Tous les virus étudiés appartenaient au clade V1A.3a.2 auquel appartient la souche vaccinale B/Austria/1359417/2021 utilisée depuis 21-22 pour les 2 hémisphères (Fig. 14). On observe une diversification en sous-clades qui restent tous antigéniquement proches de la souche vaccinale B/Austria/1359417/2021 (tableau 22).

A

B

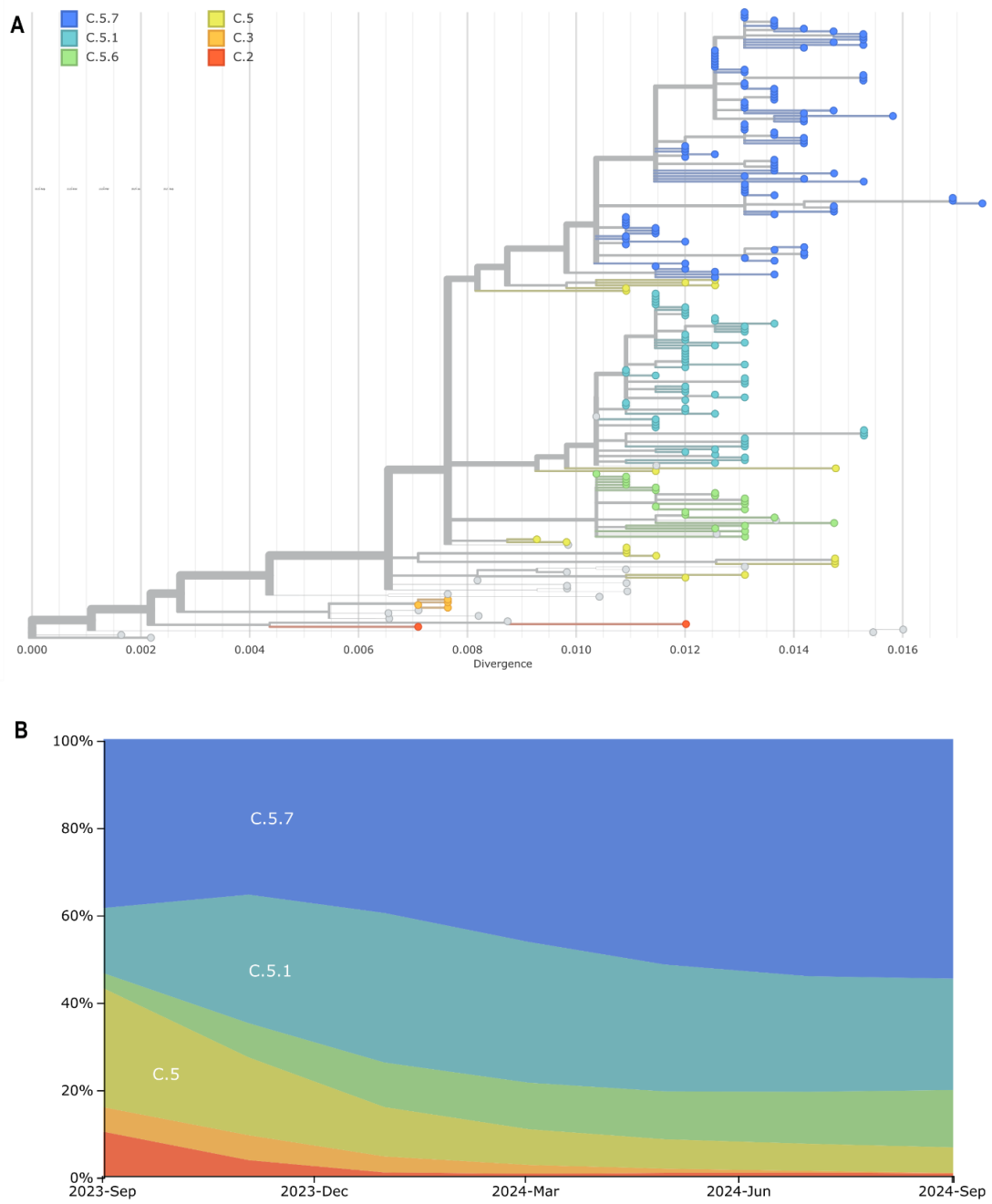


Figure 14 : Diversité des clades des virus B-Vic circulant lors de la saison 2023-24 en France métropolitaine. A. Arbre phylogénétique des séquences HA des virus B-Vic circulant en 2023-2024. B. Proportion des sous-clades. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine (n=208) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales des CCOMS (n=22 branches fines masquées). Les souches vaccinales sont indiquées par une croix noire.

Spécificité du sérum testé	B/Colorado/06/17		B/Wash./02/19		B/Austria/1359417/2021	
Année de vaccin H Nord	*2018-20*		*2020-22*		*2022-25*	
Ratio IHA ref/ testé	**Nb**	**%**	**Nb**	**%**	**Nb**	**%**
Proches <8	4	29%	0	0%	**37**	**100%**
Distants ≥8	**10**	**71%**	**11**	**100%**	0	0%

Tableau 22 : Résumé des données de caractérisation antigénique des virus influenza A(H1N1)pdm09. La réactivité antigénique a été analysée par des tests d'inhibition d'hémagglutination sur globules rouge de cobaye. Les titres sont rapportés au titre obtenu avec la souche de référence. Les noms des souches de référence et les années durant lesquelles elles ont été inclues dans le vaccin HN sont indiqués. Un virus avec un ratio <8 est considéré comme proche antigéniquement de la souche de référence.

IPG (Institut Pasteur Guyane) – Antilles Guyane

Parmi les virus sélectionnés pour envoi au CDC d'Atlanta :

- 31 virus ont été caractérisés antigéniquement :
  - 17 A(H1N1)pdm09 : tous sont antigéniquement apparentés au virus A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09 (virus A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-like recommandé dans la composition vaccinale des vaccins HN 2023-2024, HS 2024 et HN 2024/2025).
  - 14 A(H3N2) : 11 sont antigéniquement apparentés au virus A/Darwin/6/2021 (virus A/Darwin/6/2021-like recommandé dans la composition vaccinale des vaccins HN 2022-2023, HS 2023 et HN 2023-2024) et 3 sont antigéniquement apparentés au virus A/Massachusetts/18/2022 (H3N2) (virus A/Massachusetts/18/2022 (H3N2)-like recommandé dans la composition vaccinale des vaccins HS 2024 et HN 2024-2025).
- Parallèlement 43 virus ont été séquencés :
  - 21 A(H1N1)pdm09 : 16 appartiennent au groupe génétique 6B.1A.5a.2a et 5 au groupe 6B.1A.5a.2a.1
  - 22 A(H3N2) : tous appartiennent au groupe génétique 3C.2a1b.2a.2a.3a.1.

Trois virus ont été sélectionnés pour envoi à l'IPP :

- Les 3 virus A(H1N1)pdm09 ont été séquencés : 1 appartient au groupe génétique 6B.1A.5a.2, 1 au groupe 6B.1A.5a.2a et 1 au groupe 6B.1A.5a.2a.1

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

➢ *Répartition par âge des différents virus respiratoires – Surveillance Sentinelles*

Age	nb prlvts	Neg	VRS			hRV/EV		hMPV		SARS-CoV-2		hPIV	
			A	B								Nb prlvts	pos
			pos	pos	%	pos	%	pos	%	pos	%		
0-4	559	193	104	24	23%	78	14%	48	9%	41	7%	235	18
5-14	624	236	23	6	5%	57	9%	27	4%	35	6%	249	2
15-64	2466	764	46	4	2%	286	12%	66	3%	414	17%	961	19
>65	603	169	22	5	4%	77	13%	32	5%	144	24%	269	4
Total	4252	1362	195	39	6%	498	12%	173	4%	634	15%	1714	43

Tableau 23 : Répartition par âge des différents virus respiratoires sauf Influenza – Surveillance Sentinelles

Comme attendu, la circulation du **VRS** a été la plus intense chez les enfants de moins de 5 ans avec un taux de positivité de 23%. Globalement, pour les autres tranches d'âge la circulation du VRS a été relativement homogène [2 – 5%]. Au cours de l'hiver 2023-24, les VRS A ont circulé de façon majoritaire dans toutes les tranches d'âge alors que les virus de type B ont été détectés de façon sporadique. Pour mémoire, au cours de l'hiver précédent ce sont les VRS de type B qui ont été majoritaires.

Pour le **SARS-CoV-2** ce sont les sujets de plus de ≥ 65 ans qui ont été les plus touchés (24%) et dans une moindre proportion les 15-64 ans (17%).

Les **Rhinovirus/Enterovirus** ont circulé dans toutes les tranches d'âge de façon équivalente [9-14%].

Les autres virus respiratoires **Métapneumovirus humain, Parainfluenza virus humains** ont été détectés essentiellement chez les enfants <5ans (respectivement 9 – 8%) et de façon sporadique pour les autres tranches d'âge.

Les tendances concernant la dynamique épidémique pour le VRS et le SARS-CoV-2 sont retrouvées via le réseau RELAB.

Ces données sont agrégées et font l'objet d'un bulletin hebdomadaire (Sentinelles, RENAL, RELAB).

➢ *Caractérisation génomique des VRS*

Pour la première année, le CNR a assuré un suivi de la diversité génétique des VRS circulants. Cette année l'épidémie était dominée par le VRS-A en métropole. La majorité des VRS-A étaient issus de 3 lignages (AD.1, AD.3 et AD.5) qui ont cocirculé sur toute la saison sans regroupement ni dans le temps ni dans l'espace (Fig. 15). Les VRS-B analysés au contraire dérivent tous du lignage BD.4 avec une très large majorité de BDE.1 (Fig. 16).

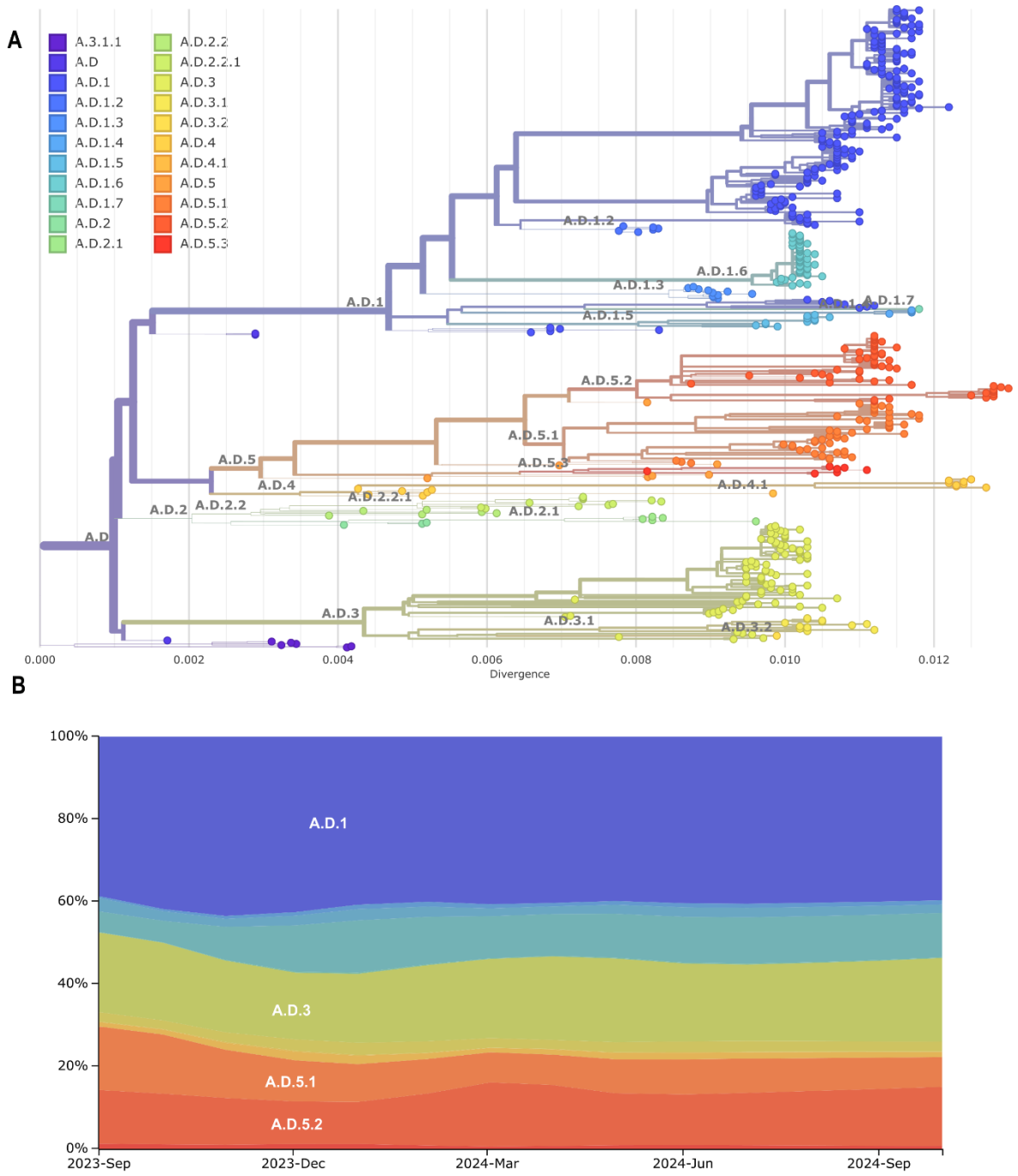


Figure 15 : Diversité des lignages des VRS-A circulant lors des saisons 2023-24 en France Métropolitaine. A. Arbre phylogénétique des séquences génomiques des VRS-A circulant en 2023-2024. B. Proportion des lignages. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine (n=465) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales (n=83, branches fines masquées).

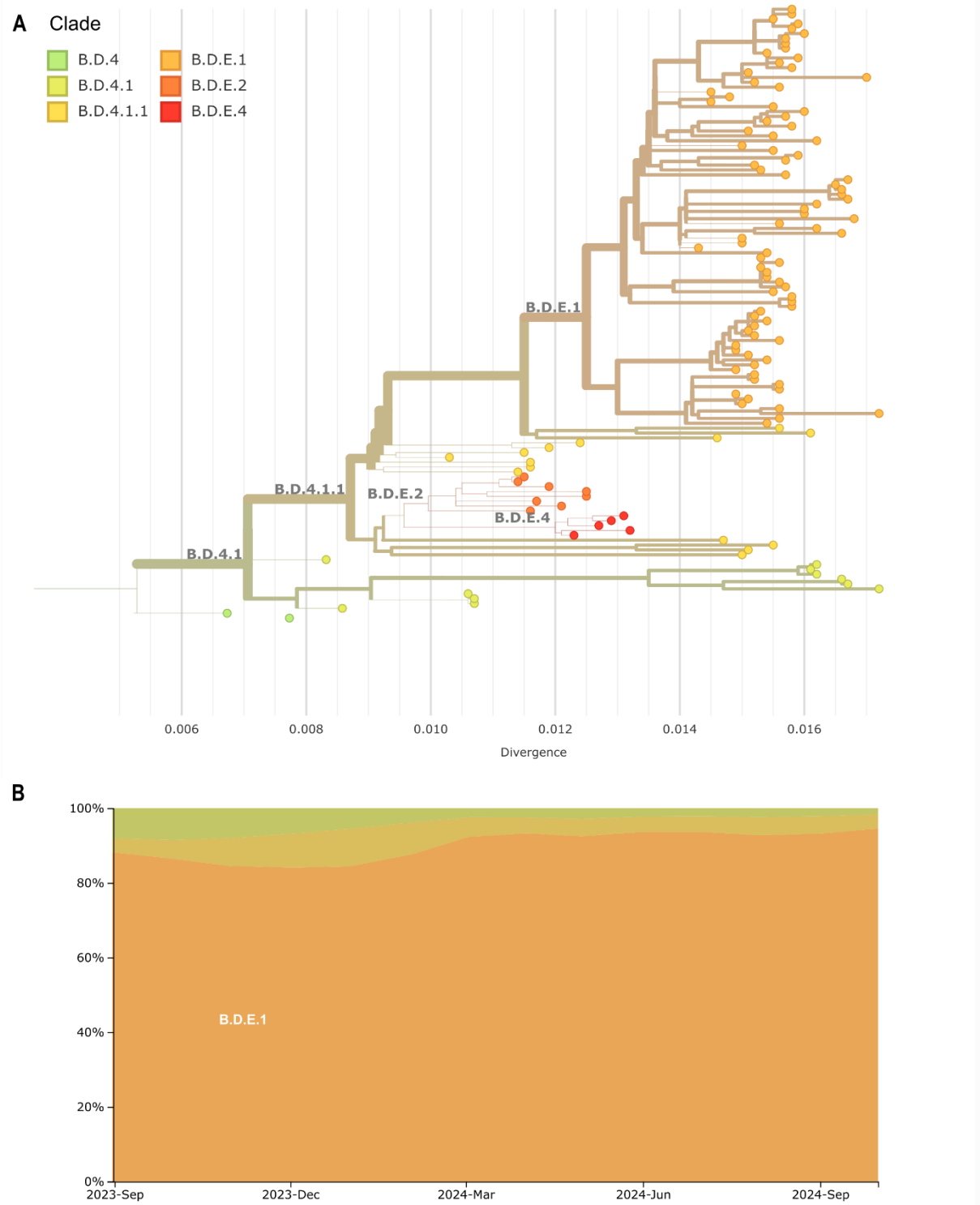


Figure 16 : Diversité des lignages des VRS-B circulant lors des saisons 2023-24 en France Métropolitaine. A. Arbre phylogénétique des séquences génomiques des VRS-B circulant en 2023-2024. B. Proportion des lignages. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine (n=93) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales (n=53, branches fines masquées).

➢ SARS-CoV-2

Dans le cadre de la surveillance Sentinelles La détection de **SARS-CoV-2** a été analysée en fonction du statut vaccinal et par tranches d'âge (Tableaux 24 et 25)

Données Métropole

Statut	SARS-CoV2 +		SARS-CoV2 -		Effectif	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Vaccinés	472	*78,54*	2088	*61,74*	2562	*64,27*
Non Vaccinés	129	*21,46*	1294	*38,26*	1424	*35,73*
Total	**601**	***100***	**3382**	***100***	**3986**	***100***

Tableau 24 : Détection du SARS-CoV2 en fonction du statut vaccinal

Parmi les sujets prélevés dans le cadre de la surveillance Sentinelles [IRA ou Syndrome grippal], la proportion de sujets vaccinés était identique à celle de la saison précédente (64%). Et de même la détection de SARS-CoV-2 chez les sujets vaccinés était proche (78%) pour les 2 saisons.

Age (ans)	0-4	*(%)*	5-14	*(%)*	15-64	*(%)*	≥65	*(%)*	*Effectif*	*(%)*
Vaccinés	11	*2,08*	63	*10,50*	1 962	*85,42*	528	*93,62*	2 566	*64,26*
Non Vaccinés	518	*97,92*	537	*89,50*	335	*14,58*	36	*6,38*	1 427	*35,74*
Total	**529**	***100***	**600**	***100***	**2 297**	***100***	**564**	***100***	***3 993***	***100***

Tableau 25 : Détection du SARS-CoV2 en fonction de l'âge.

Comme pour la saison précédente ce sont les sujets de plus de 64 ans qui étaient le plus vaccinés (94%) puis 85% pour les sujets de 15-64 ans.

Le CNR-HCL réalise le diagnostic SARS-CoV-2 pour les échantillons autres que les prélèvements respiratoires (plasma, selles, LCR, ARN, biopsies …). Ces échantillons sont analysés à l'aide des PCR IP2/IP4.

- *Caractérisation génomique des SARS-CoV-2*

Les virus actuels dérivent du variant omicron. La saison 2023-24 a été marquée par l'émergence du variant JN.1 à partir du lignage BA.2 en début d'automne avec une diffusion rapide puis une large diversification. Au début de l'été le variant KP.3 a émergé et remplace le JN.1 (Fig.17).

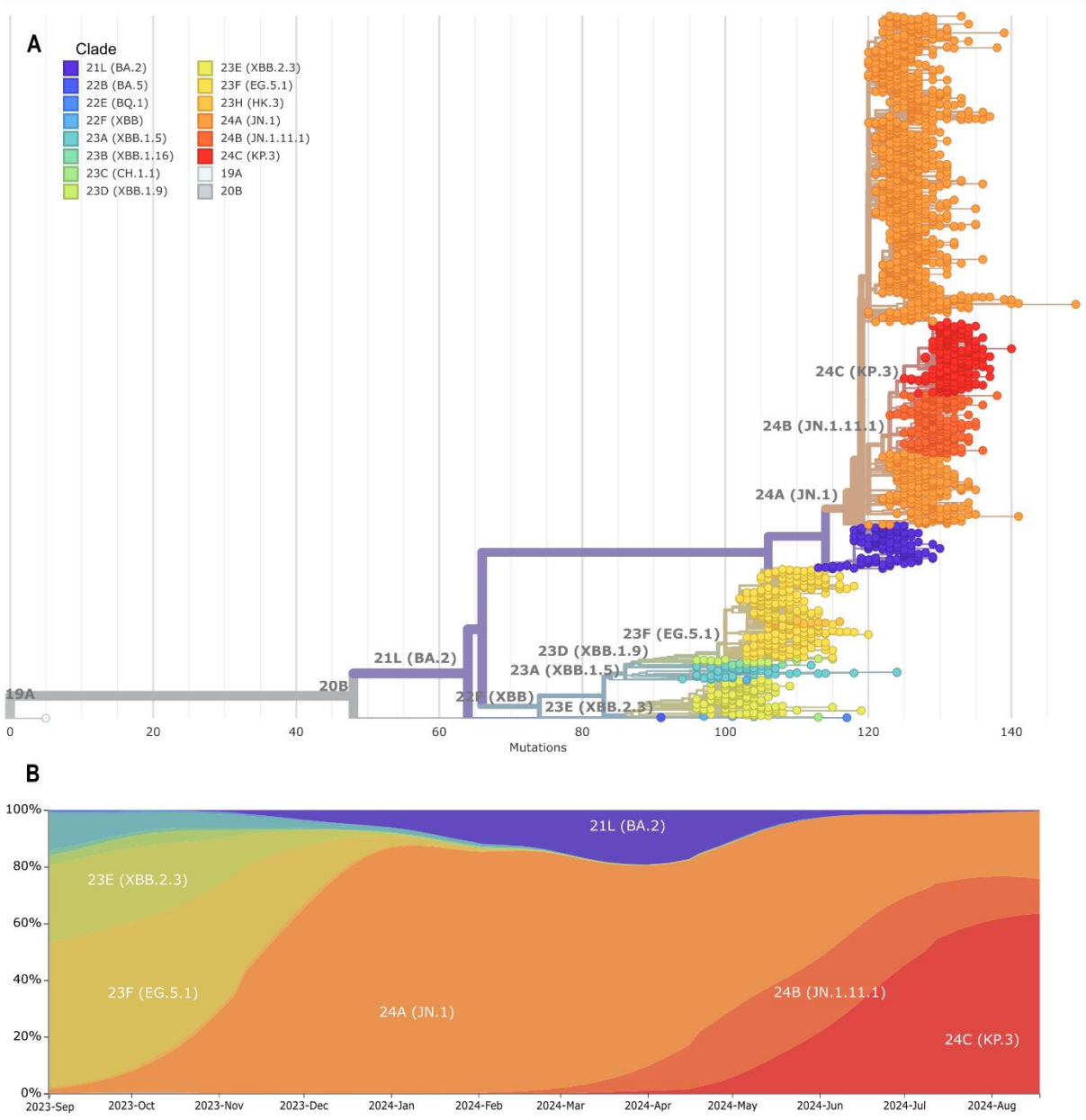


Figure 17 : Diversité des clades des virus SARS-CoV-2 circulant lors des saisons 2023-24. A. Arbre phylogénétique des séquences d'un échantillon de 2100 séquences de SARS-CoV-2 circulant en 2023-24 en France métropolitaine. B. Proportion des clades. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Evolution dans le temps de la détection des virus respiratoires en Guyane (VRS, Rhinovirus et Influenza virus) : les virus grippaux ont été largement dominants sur l'essentiel de la période.

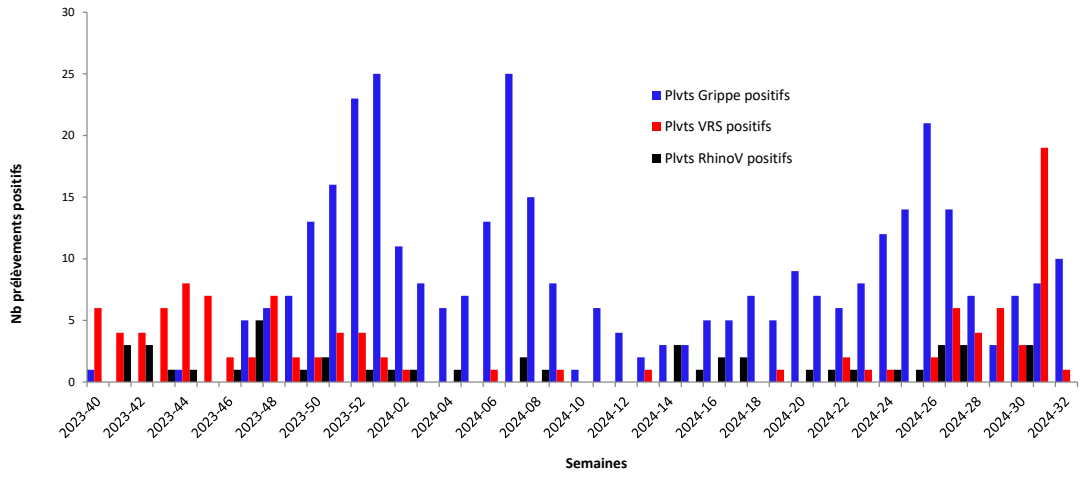


*Figure 18 : Circulation des virus respiratoires : VRS, RhinoV et grippe en **Guyane**– CNR -IPG / S40-2023 à S32-2024*

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Age	Nb pvts VRS	VRS non typés	VRS A	VRS B	Nb pvts SARS-Cov-2	SARS-CoV-2
0 à 4 ans	2432	4,7%	8,6%	9,3%	1580	9,8%
5 à 14 ans	4165	0,1%	0,7%	1,4%	4663	9,5%
15 à 64 ans	559	0,0%	2,2%	1,1%	360	3,6%
≥ 65 ans	4843	0,1%	0,8%	2,4%	5853	12,3%

Tableau 26 : Distribution par tranche d'âge du VRS et SARS-CoV-2

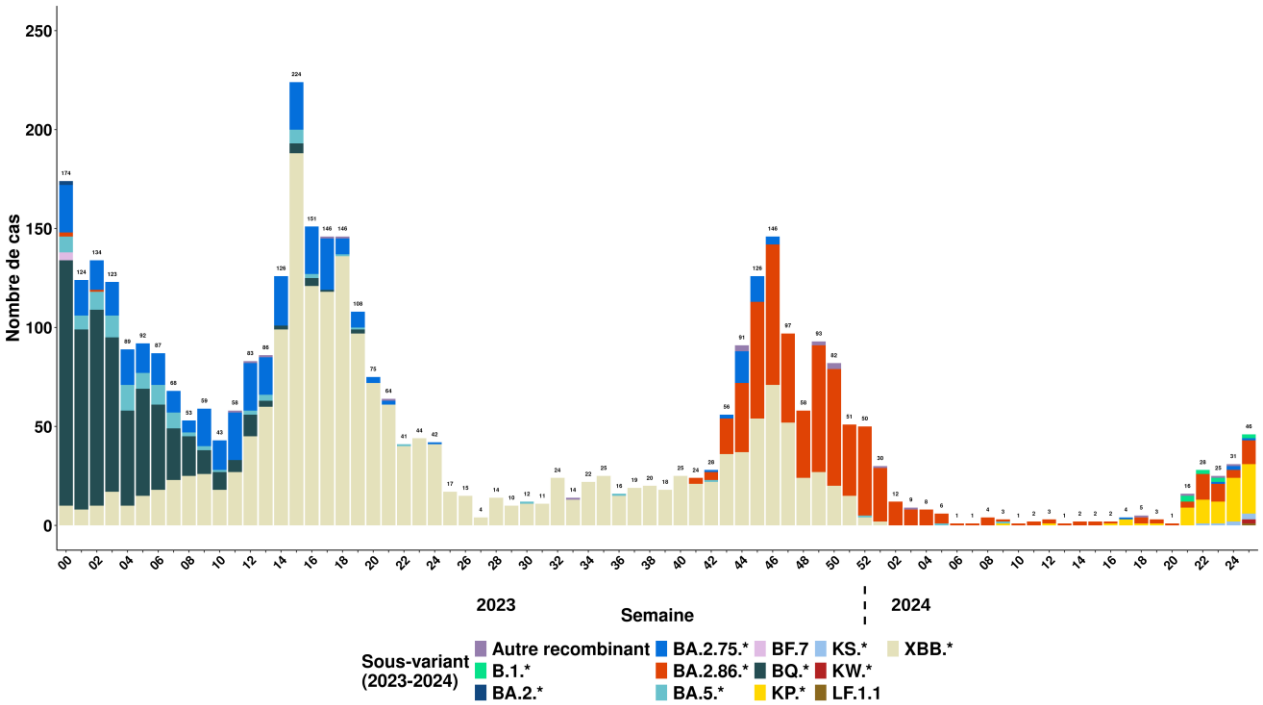


Figure 19 : distribution globale des variants de SARS-CoV-2 à la Réunion de janvier 2023 à juin 2024

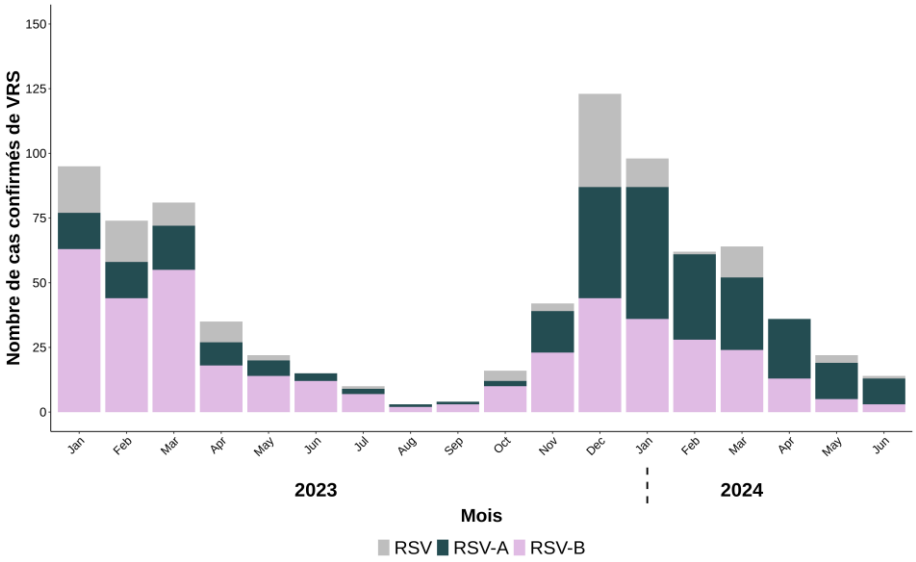
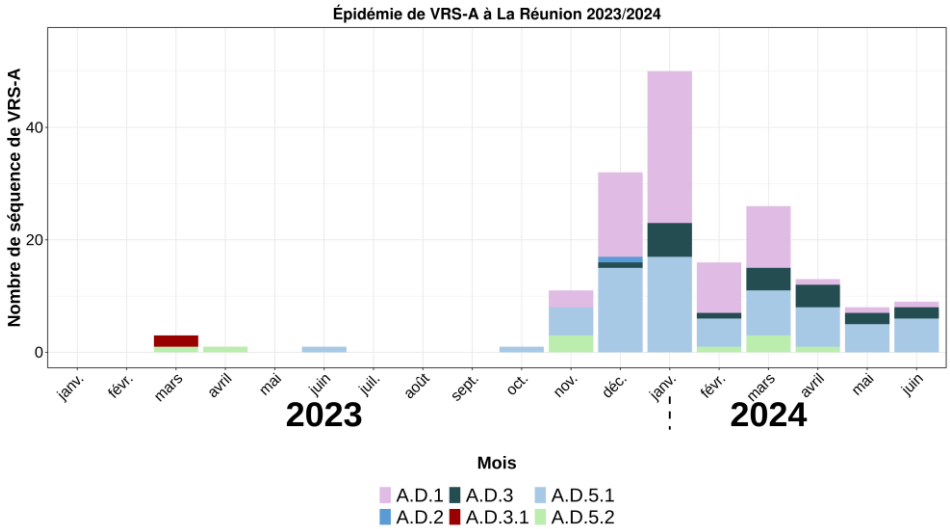
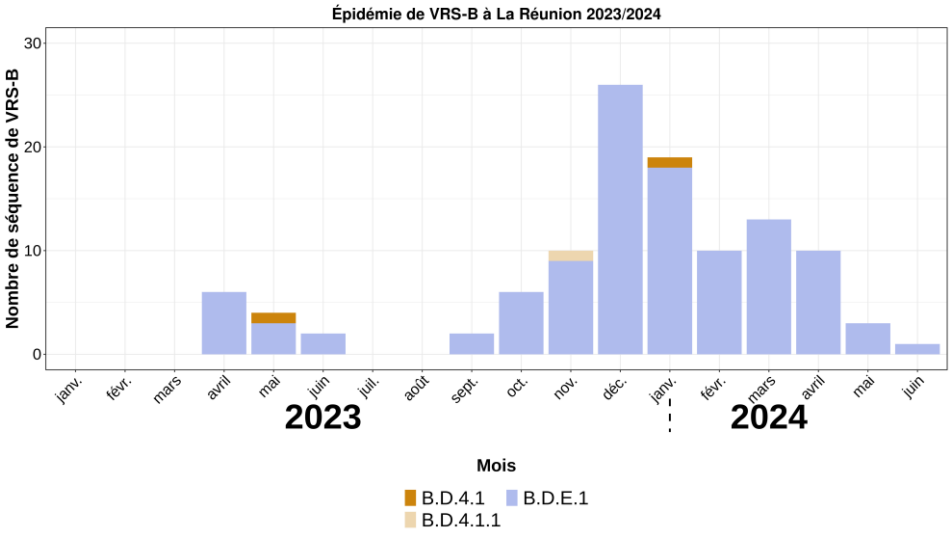


Figure 20 : Distribution globale du VRS à la Réunion de janvier 2023 à juin 2024





Figures 21 : Distribution des variants de VRS à la Réunion (séquençage non exhaustif, activité débutée en cours d'année 2023)

Age	Nb pvts	Rhino (HRV)	Entero (HEV)	Adeno (ADV)	Para influenza virus	hMPV	Bocavirus (HPBOV)	Coronavirus autres que SARS-Cov-2		
								Corona NL63	Corona 229E	Corona OC43
0 à 4 ans	2092	29,25%	7,36%	5,16%	4,68%	5,26%	3,97%	1,24%	0,1%	1,67%
5 à 14 ans	4023	13,35%	0,77%	0,52%	2,59%	1,54%	0,22%	0,47%	0,1%	1,72%
15 à 64 ans	535	25,42%	4,86%	2,06%	2,62%	3,18%	0,37%	1,12%	0%	2,24%
≥ 65 ans	4706	6,84%	0,23%	0,15%	2,38%	1,98%	0,23%	0,34%	0,21%	1,49%

Tableau 27 : Distribution par tranche d'âge des autres virus respiratoires

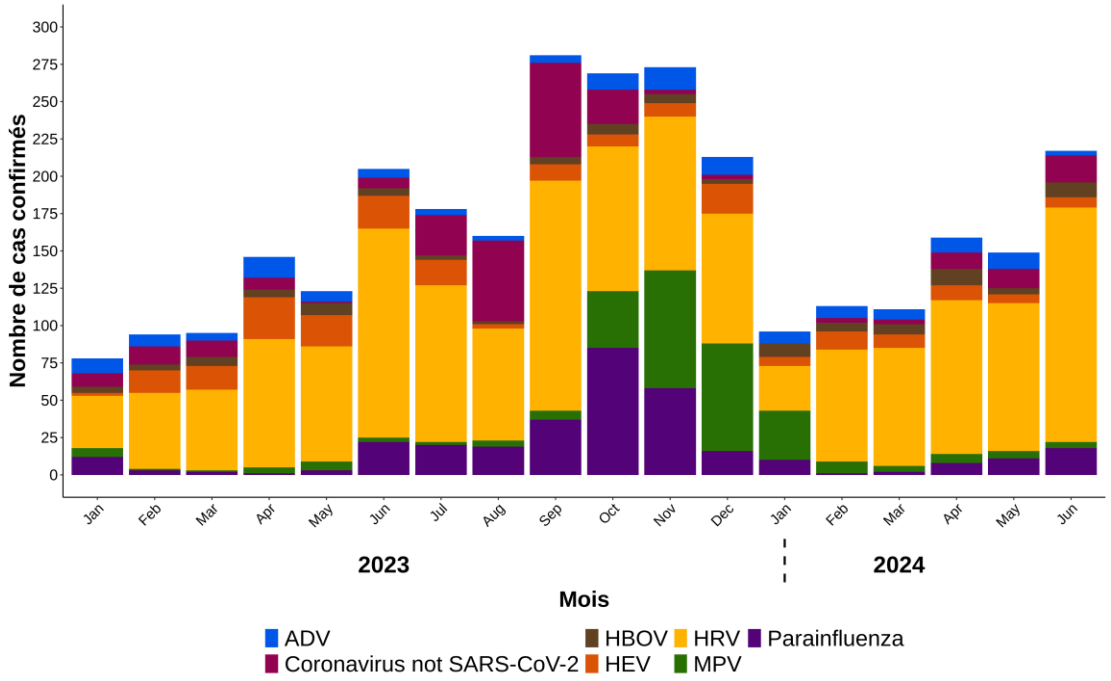


Figure 22 : distribution globale des autres virus respiratoires à la Réunion de janvier 2023 à juin 2024

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

3.3.1 Surveillance de la résistance des virus influenzae aux antiviraux

3.3.1.1 Méthodologie de la surveillance

Les résultats par le séquençage complet du génome des virus influenza détectés a servi de base pour la surveillance de la résistance aux antiviraux. 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 permettant de détecter la présence de mutations de résistance référencées (données OMS mises à jour 07/03/2023).

- pour la NA et la résistance aux inhibiteurs de neuraminidase (INA) Oseltamivir et Zanamivir : https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-neuraminidase-(na)-amino-acid-substitutions-associated-with-reduced-inhibition-by-neuraminidase-inhibitors-(nais)

  Pour la résistance aux INA **le test fluorimétrique** a été réalisé pour une **sélection d'isolats** sensibles et pour certains isolats détectés comme porteurs de mutations d'intérêt réalisés à partir d'échantillons

- 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

Résistances 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.

Résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase (INA)

Analyse des séquences

1. ***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.

2. ***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.

3. ***Virus de type B Victoria***

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

Tests fluorimétriques sur isolats en cellules MDCK

Sur **des isolats** représentatifs des types/sous-types/lignages de virus ainsi que pour certains échantillons détectés comme porteur d'une mutation d'intérêt par l'analyse de la séquence de la NA, l'étude de la sensibilité par **test fluorimétrique** a été réalisée. La réduction de la sensibilité à l'Oseltamivir et au Zanamivir a été déterminée en fonction des variations des IC_{50} par rapport aux valeurs d'IC_{50} pour les virus de référence sauvages. L'IC_{50} (en nM) correspond à la concentration d'antiviral capable d'inhiber 50% de l'activité neuraminidase. Le test est réalisé avec la même technique maison utilisée depuis 2005 (Ferraris et al., Antiviral Research 2005).

Type de virus	Oseltamivir IC_{50} moyenne (nM) virus sensibles	Interprétation sensibilité Oseltamivir	Zanamivir IC_{50} moyenne (nM) virus sensibles	Interprétation sensibilité Zanamivir
		<4,2 (NI)		<5,6 (NI)
A(H1N1)	0,42	entre 4,2et 42 (RI)	0,56	entre 5,6 et 56 (RI)
		>42 (HRI)		>56 (HRI)
		<3,6 (NI)		<9,0 (NI)
A(H3N2)	0,36	entre 3,6 et 36 (RI)	0,9	entre 9,0 et 90 (RI)
		>36 (HRI)		>90 (HRI)
		<61,35 (NI)		<21,2 (NI)
B	12,27	entre 61,35 et 613,5 (RI)	4,24	entre 21,2 et 212 (RI)
		>613,5 (HRI)		>212 (HRI)

Tableau 28 : critères d'interprétation des tests fluorimétriques d'après les critères OMS pour le laboratoire CNR-HCL (d'après valeurs moyennes obtenues depuis 2009-2010 pour les virus A(H1N1) et depuis 2005-2006 pour les virus A(H3N2) et B incluant les valeurs de la saison 2023-2024. Normal Inhibition (NI) ; Reduced Inhibition (RI) ; Highly Reduced Inhibition (HRI)

Résistance 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.

3.3.1.2. Résultats de la surveillance des mutations de résistance des virus influenzae aux antiviraux

Mutations de résistance aux Adamantanes :

Pour la saison 2023-2024, tous les virus analysés sur le gène codant la M2 possédaient au moins la mutation **S31N** (au CNR IPP, sur 1177 séquences analysées, 19 virus portaient la mutation V27A et 1 la G34E) conférant une résistance aux Adamantanes.

Mutations de résistance aux INAs (Oseltamivir et Zanamivir) et au Baloxavir (BXA) :

Le **tableau 29** ci-dessous récapitule le nombre de séquences interprétables réalisées pour chaque type de virus ainsi que les mutations significatives détectées et le nombre d'échantillons portant ces mutations.

Le **tableau 30** ci-dessous synthétise les données pour les échantillons contenant des virus détectés comme porteurs de mutations de résistance au BXA ou à l'Oseltamivir et au Zanamivir en résumant les données cliniques disponibles (immunodépression et traitement antiviral).

	Mutation dans	PA	PA	PA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Type de virus	Séq (N)	E23K	K34R	E199G	I117M	I223V	I223R	S247G	S247N	S247N I223V	**H275Y**	**H275Y Q313K**	S334N
H1N1	3016	1	1	3	3	12 (0.4%)	1	1	82 (2.7%)	31 (1%)	**12 (0.4%)**	**1**	1
				E199G	**E119V**							**R292K**	
H3N2	1190			1	**1**							**1**	
B	183												

Tableau 29 : Bilan des séquences interprétables par type de virus et du nombre de virus détectés comme porteur d'une mutation d'intérêt dans PA ou NA. Les mutations connues pour conférer une résistance sont en noirs et gras. Les données présentées incluent l'ensemble des données des CNR-HCL et IPP.

N°GISAID EPI_ISL_	TYPE VIRUS CLADE	MUTATION	IMPACT OMS (ratio IC50 muté/sensible)	ORIGINE PATIENT (RESEAU)	AGE (ans) Moy (min-max)	IMMUNO DEPRESSION	TRAITEMENT ANTIVIRAL
H1N1pdm09							
18795612	6B.1A.5a.2a.1	**PA_E23K**	**RI baloxavir (7-13)**	communautaire (RELAB)	67	pas d'infos	non
3 dossiers (19055658; 19055716; 19011100)	6B.1A.5a.2a	PA_E199G	NI/RI baloxavir (1-4)	2 communautaire (2 RELAB) 1 Hôpital	61 (43-82)	3 pas d'infos	3 non
18852691	6B.1A.5a.2a	PA_K34R	NI/RI baloxavir (1,6-5)	communautaire (sentinelles)	51	non	pas d'infos
4 dossiers (18718260; 18874006; 19057616; 19003439)	6B.1	**NA_H275Y**	**HRI oseltamivir (221-1637)**	3 communautaire (1 RELAB; 2 sentinelles) 1 hôpital	49 (17-68)	**1 oui** 1 non 2 pas d'infos	**1 oseltamivir** 1 non 2 pas d'infos
19056280	6B.1A.5a.2a	**NA_H275Y**	**HRI oseltamivir (221-1637)**	hôpital	67	**Oui (cancérologie)**	**probable**
19011476	6B.1A.5a.2a	**NA_H275Y**	**HRI oseltamivir (221-1637)**	hôpital	91	**patient âgé**	**Oseltamivir**
18855798	6B.1A.5a.2a.1	**NA_H275Y**	**HRI oseltamivir (221-1637)**	hôpital	65	**Oui (Hématologie)**	**probable**
5 dossiers 19056355; 19011468 18885781; 19011116	6B.1A.5a.2a	**NA_H275Y**	**HRI Oseltamivir (221-1637)**	5 communautaire (5 RELAB)	58 (46-87)	pas d'infos	pas d'infos

19011466							
19172514	6B.1A.5a.2a	**NA_H275Y & NA_Q313K**	**HRI Oseltamivir (221-1637)**	hôpital	16	**Oui (allogreffe CSH)**	**probable**
19056270	6B.1A.5a.2a	**NA_I223R**	**NI/RI oseltamivir (9-15) NI** zanamivir(3)	hôpital	87	**Oui (mélanome)**	non
5 dossiers (CNR IPP) (18731277; 18988297; 18852780; 18731284; 18731196)	6B.1	NA_I223V	NI oseltamivir (6) NI zanamivir (2)	1 hôpital 4 communautaire (4 RELAB)	35 (7-52)	1 oui 4 pas d'infos	1 oseltamivir 4 pas d'infos
7 dossiers (CNR HCL) 18795101; 18795305 19056203; 19011313 19011384; 19011743, 18795226	6B.1A.5a.2a	NA_I223V	NI oseltamivir (6) NI zanamivir (2)	5 communautaire(RELAB) 2 Urg hôpital	41 (4-82)	5 pas d'infos 1 Cs Urg Obt 1 Urg adulte (patient âgé)	5 pas d'infos 2 non
14 dossiers (CNR IPP) (18988316; 19057783; 19057655; 19003441; 19003404; 18988365; 18988120; 18988070; 18988009; 18988011; 18944358; 18944353; 18731265; 18731207)	6B.1	NA_S247N	NI oseltamivir (4-8) NI zanamivir (2-5)	14 communautaire (13 RELAB, 1 Sentinelles)	51 (8-86)	1 non 13 pas d'infos	1 non 13 pas d'infos
67 dossiers (CNR HCL)	6B.1A.5a.2a (58); 6B.1A.5a.2a.1 (9)	NA_S247N	NI oseltamivir (4-8) NI zanamivir (2-5)	32 communautaire (5 sentinelles, 27 RELAB); 35 hôpital (22 urgences 13 autres)	50 (2-91)	pas d'infos	pas d'infos
1 dossier (18852694)	6B.1	**NA_S247G**	**RI oseltamivir (16)** NI zanamivir (1)	communautaire (RELAB)	49	pas d'infos	pas d'infos
8 dossiers (CNR IPP) (18852686; 18731254; 18731286; 18731168; 18731062; 18731230; 18731165; 18718249)	6B.1	**NA_I223V et NA_S247N**	**d'après résultats publiés 2024 RI oselta (10-13) NI** zanamivir (3)	1 hôpital 7 communautaire (7 RELAB)	50 (3-83)	1 oui 7 pas d'infos	8 pas d'infos
23 dossiers (CNR HCL)	6B.1A.5a.2a.1	**NA_I223V et NA_S247N**	**d'après résultats publiés 2024 RI oselta (10-**	16 communautaire (RELAB); 7 hôpital (3 urgences, 4 autres)	48 (1-90)	pas d'infos RELAB;	pas d'infos RELAB; Pas de traitement pour le reste

			13) NI zanamivir (3)			Non Immunodéprimés pour le reste	
H3N2							
18731237	3C.2a	PA_E199G	NI/RI baloxavir (3.4−7)	communautaire (RELAB)	89	pas d'infos	pas d'infos
19268918	3C.2a	**NA_E119V**	**RI/HRI (18-2057) oseltamivir** ; NI zanamivir (1-7)	hôpital	55	**oui**	**oseltamivir**
19011605	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	**NA_R292K**	**HRI oselta (>10 000) NI/RI/HRI zanamivir (3-134)**	hôpital	63	**oui (greffe pulmonaire)**	**Oseltamivir du 08 au 12/02/24 doses faibles (30mg) IRC**
18988374	3C.2a	**NA_N329R**	**RI oseltamivir (13)** NI zanamivir (8)	communautaire (RELAB)	32	pas d'infos	pas d'infos

*Tableau 30 **:** Bilan des échantillons des CNR-HCL et IPP ayant un virus influenza détecté avec mutations de résistance au baloxavir ou à l'oseltamivir et/ou au zanamivir avec résumé des données cliniques disponibles (immunodépression et traitement antiviral).*

3.3.1.3 Tests fluorimétriques

IC_{50} obtenues pour les virus sensibles

Des isolats des différents types et de différentes provenances géographiques ont été testés pour effectuer une surveillance globale de la résistance à l'oseltamivir et au zanamivir (virus sauvages sans mutation de résistance détectée).

Sous-type de virus	Nombre	IC50 oseltamivir (nM) (moyenne ± ET)	IC50 zanamivir (nM) (moyenne ± ET)
CNR HCL			
A(H1N1)pdm09	10	0.53 ± 0,30	0,56 ± 0,15
A(H3N2)	14	0,53 ± 0,12	1,21 ± 0,38
B Victoria	9	15.26 ± 4.81	1.56 ± 0,21
CNR IPP			
A(H1N1)pdm09	23	0,59 ± 0,23	0,59 ± 0,44
A(H3N2)	18	0,98 ± 0,77	1,87 ± 2,05
B Victoria	3	38,10 ± 20,2	2,32 ± 1,95

Tableau 31 : Valeurs moyennes des IC50 oseltamivir et zanamivir pour des isolats sensibles (saison 2023-2024)

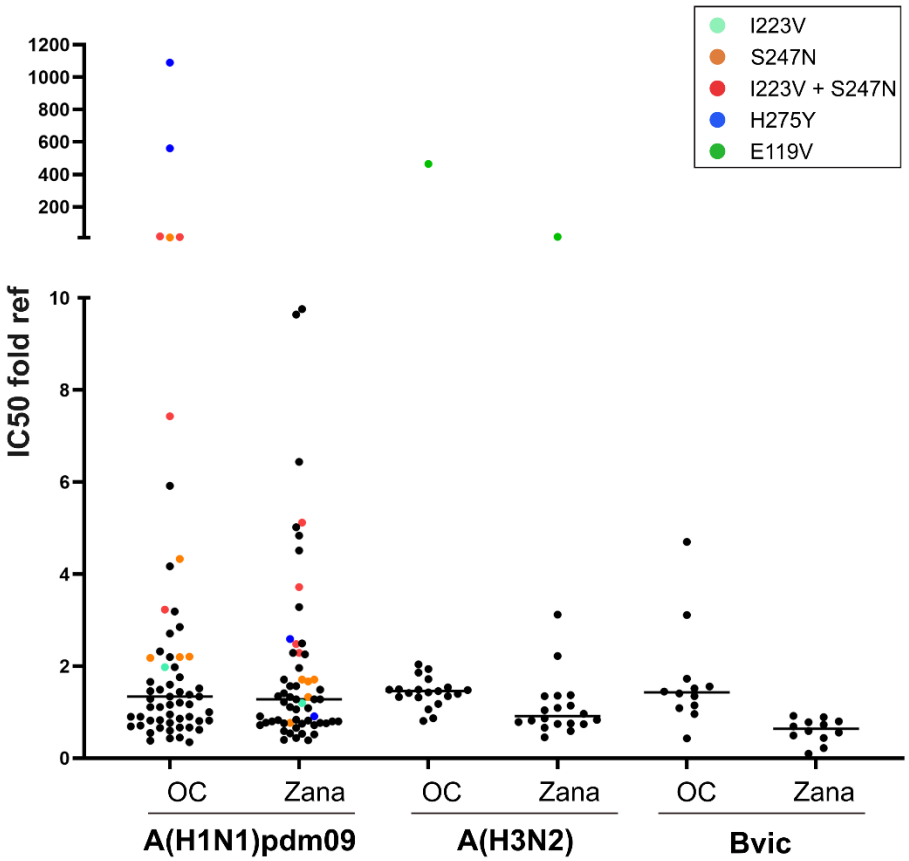


Figure 23 : Analyse phénotypique de la sensibilité des virus influenza aux NAIs de la saison 2023-2024. Les IC50 exprimées en ratio par rapport à un virus de référence des différents isolats sont présentées.
En noir : isolats ne portant de mutation connue pour affecter la sensibilité aux NAIs. En couleur : isolats portant des mutations dans la NA selon la légende (CNR-IPP et CNR-HCL)

IC_{50} obtenues pour les virus porteurs de mutations d'intérêt

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. tableau précédent).

Nom du virus (sous-type)	Substitution en AA	IC_{50} oseltamivir moyennes (ratio vs moyenne IC_{50} virus sauvages)	IC_{50} zanamivir moyennes (ratio vs moyenne IC_{50} virus sauvages)
A(H1N1)pdm09			
A/Lyon/CHU/024047540601_R24.120.6/24 (EPI_ISL_19056280)	**H275Y**	**235.19 ± 50.54 (560) (HRI)**	1.45 ± 1.26 (2.59) (NI)
EPI_ISL_19003439	**H275Y**	**362 (1089) (HRI)**	0,33 (0,91) (NI)
A/Lyon/CHU/023190365501_R23.468.23/23 A/Lyon/CHU/023193933501_R23.478.36/23 A/Lyon/CHU/023194129301_R23.479.19/23	S247N	0.92 ± 0.01 (2.19) (NI)	0.78 ± 0.31 (1.39) (NI)
EPI_ISL_18988120 EPI_ISL_18988316	S247N	2,27 ± 1,17 (7,32) (RI)	0,58 ± 0,15 (1,5) (NI)
A/023185488201_RELAB23.2.43/23	I223V	0.83 ± 0.29 (1.98) (NI)	0.67± 0.15 (1.20) (NI)
A/Lyon/CHU/24017186601_R24.53.32/24 A/Lyon/CHU/024021073001_R24.66.3/24	**I223V et S247N**	**5.06 ± 2.75 (12.05) (RI)**	1.34 ± 0.07 (2.39) (NI)
EPI_ISL_18731168 EPI_ISL_18731286	**I223V et S247N**	**3,43 ± 0,82 (7,3) (RI)**	2,64 ± 1,93 (4,42) (NI)
A(H3N2)			

EPI_ISL_19268918	**E119V**	**218 (464) HRI**	**8,01 (14,3) RI**

Tableau 32 : Résultats des IC_{50} de l'oseltamivir et du zanamivir obtenus par test fluorimétrique pour les isolats identifiés comme porteur d'une mutation d'intérêt dans la NA pour les CNR-HCL et -IPP

3.3.1.4. Interprétation de la surveillance de la résistance des virus influenza aux antiviraux

Globalement cette saison a été marquée par l'émergence naturelle de virus A(H1N1) variants portant des mutations dans la NA: 2,7% des A(H1N1) portaient la mutation NA_S247N et 1% portaient la double mutation NA_S247N et NA_I223V qui conduit à une augmentation modérée de 10 à 13 fois des IC_{50} de l'oseltamivir d'après l'ensemble des données recueillies au niveau international. D'après la critères de l'OMS, cela conduit à considérer que ces virus ont une sensibilité réduite à l'oseltamivir. Nous avons obtenu des résultats proches des valeurs observées par les autres laboratoires.

D'autres virus porteurs de mutation de résistance en absence de pression de sélection ont été décrits:

- Chez un patient immunodéprimé non traité, un virus A(H1N1) a été détecté porteur de la mutation NA_I223R conférant une résistance à l'Oseltamivir.
- Des échantillons du réseau RELAB ont été détectés porteurs de virus avec mutations d'intérêt.
    - A(H1N1) PA_E23K décrite comme conférant une résistance au baloxavir.
    - A(H1N1) NA_S247N qui confère une résistance à l'oseltamivir
    - A(H3N2) NA_N329R qui confère une résistance à l'oseltamivir

Enfin, les virus porteurs des mutations conférant un haut niveau de résistance ont été décrits chez des patients immunodéprimés traités**.**

- Nous avons détecté **13 virus A(H1N1) porteurs de la mutation NA_H275Y**, dont un échantillon qui portait aussi une mutation NA_Q313K associée, mais cette mutation n'est pas connue pour conférer une résistance seule. Sept de ces échantillons provenaient du réseau RELAB et nous n'avons pas d'informations cliniques. Cinq autres échantillons concernaient des patients hospitalisés immunodéprimés, le traitement par Oseltamivir a pu être identifié dans deux cas et est très probable dans trois autres cas.

Concernant les virus A(H3N2) :

- Un échantillon a été détecté porteur d'une mutation d'intérêt. Il s'agit d'un virus muté **NA_R292K**, cette mutation a émergé suite à un traitement par oseltamivir à dose réduite en raison d'une insuffisance rénale chronique, chez une patiente immunodéprimée, greffée pulmonaire. La mutation NA-R292K confère un très haut niveau de résistance à la fois à l'oseltamivir et au zanamivir.

- Un échantillon été détecté porteur de la mutation **NA_E119V** qui confère un très haut niveau de résistance à l'oseltamivir ; ce virus a émergé chez un patient hospitalisé immunodéprimé traité par oseltamivir.

3.3.2 Surveillance de la résistance SARS-CoV-2 aux antiviraux

Le CNR-HCL a mis en place en 2023 une surveillance de la résistance au Nirmatrelvir et continuera le déploiement de cette surveillance en routine pour les années à venir. 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).

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 en cours mais nous considérons comme à risque de résistance toutes augmentations d'au moins trois fois la médiane par rapport à la moyenne des IC_{50} des souches du même groupe génétique (règles d'interprétation recommandé par l'OMS pour l'interprétation des résistance influenza au baloxavir).

Des isolats des différents types et de différentes provenances ont été testés pour effectuer une surveillance globale de la résistance au Nirmatrelvir : virus SARS-CoV-2, clade 21K (n=8), 21L (N=15), 22B (n=11), 22E (n=38), 22F (n=22), 23A (n=17), 23B (n=4), 23D (n=3) et 23F (n=7).

La valeur médiane d'IC_{50} d'une souche de référence Omicron nous servant de contrôle qualité est de 21 ± 10 nM.

Les valeurs médianes des IC_{50} des isolats cliniques tous sous-types confondus étaient proches de celles du virus de référence sensible :

- Pour les isolats des virus 21K (N=8) les résultats médians étaient : IC50 NTV = 17 ± 11 nM.
- Pour les isolats des virus 21L (N=15) les résultats médians étaient : IC50 NTV = 26 ± 11 nM.
- Pour les isolats des virus 22B (N=11) les résultats médians étaient : IC50 NTV = 25 ± 12 nM.
- Pour les isolats des virus 22E (N=38) les résultats médians étaient : IC50 NTV = 32 ± 14 nM.
- Pour les isolats des virus 22F (N=22) les résultats médians étaient : IC50 NTV = 16 ± 6 nM.
- Pour les isolats des virus 23A (N=17) les résultats médians étaient : IC50 NTV = 16 ± 5 nM.
- Pour les isolats des virus 23B (N=4) les résultats médians étaient : IC50 NTV = 18 ± 7 nM.
- Pour les isolats des virus 23D (N=3) les résultats médians étaient : IC50 NTV = 17 ± 1 nM.
- Pour les isolats des virus 23F (N=7) les résultats médians étaient : IC50 NTV = 16 ± 5 nM.

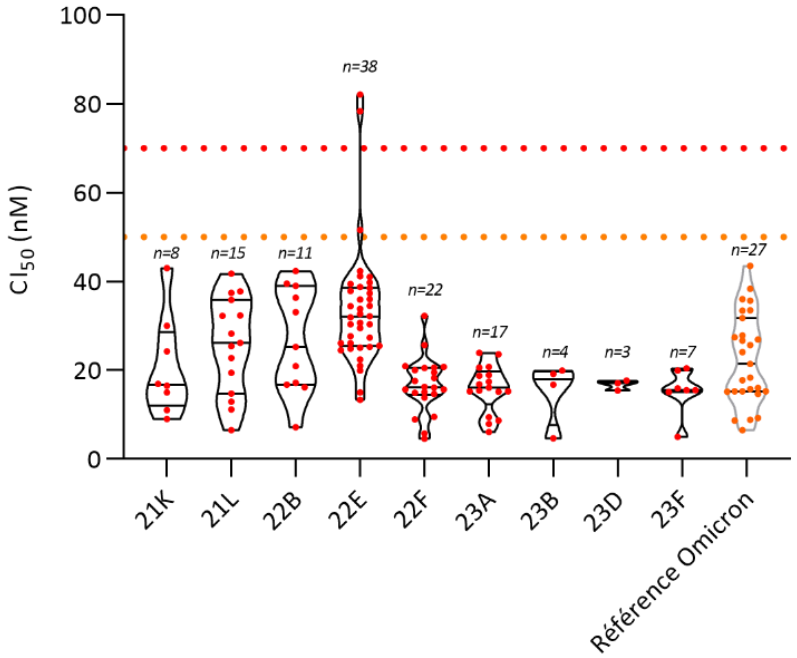


*Figure 24. Sensibilité phénotypique naturelle du variant Omicron au NTV, comparé à une souche de référence Omicron. Les seuils permettant de mettre en évidence une perte de sensibilité représentent en orange la médiane de la souche de reference + 3 fois l'écart type technique de la méthode qui sert d'alerte et en rouge 3*la médiane des souches Clinique.*

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. L'utilisation des seuils décris ci-dessus, appliqués à nos résultats, révèlent une perte de sensibilité notable pour deux souches du variant 22E (CI_{50} de 82nM et 78nM). Ces souches sont en cours d'investigation mais l'étude de leur séquence n'a révélé aucune mutation de résistance actuellement décrite.

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

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 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 Médecins ainsi que les données du réseau de laboratoires privés RELAB sont aussi collectées et analysées par les CNR de l'hexagone. Ces réseaux adressent à leurs Laboratoires correspondants (organisation CNR nord et CNR sud) des échantillons pour diagnostic (SOS Médecins) et caractérisations des virus respiratoires.

Des interactions régulières avec SpF se sont poursuivies pour la surveillance de SARS-CoV-2, notamment dans le cadre des enquêtes Flash. Les données de surveillance génomiques ainsi que leurs évolutions se font de manière concertée entre SpF et le CNR VIR. A noter que pour la surveillance 2024-2025, cette activité de veille sur l'évolution des SARS-CoV-2 ne se fera plus par les enquêtes Flash, mais par la surveillance renforcée du CNR en lien avec ses réseaux (Sentinelles, SOS Médecins, RENAL et RELAB).

Lors de la préparation du Point Epidémiologique hebdomadaire (PE) et pour la préparation du Bulletin IRA, une réunion hebdomadaire est organisée par SpF avec le CNR VIR et les réseaux pour intégrer les données et préparer le bulletin. Par ailleurs, une seconde réunion dite Bilatérale est organisée deux fois par mois avec SpF et les 4 laboratoires du CNR VIR pour discuter des différents points de surveillance et de fonctionnement du CNR.

Enfin, la surveillance syndromique Bronchiolite est renforcée, avec la surveillance génomique par séquençage des VRS développé en complément de la surveillance par détection et sous-typage.

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

Les données VRS du réseau RELAB sont transmises chaque semaine (depuis la semaine 40, 2023) au RIVM qui à la charge de réaliser l'European electronic RSV surveillance bulletin diffusé par le Nivel Institute. Ce travail s'inscrit dans le cadre du projet européen IMI PROMISE (maintenant terminé). Le bulletin et le réseau devrait être très bientôt transféré à l'ECDC.

IPG (Institut Pasteur Guyane)

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

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 laboratoires 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 contribué à l'organisation et l'analyse des résultats d'un EEQ 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. Les CNR-IPP et CNR-HCL ont aussi participé au pre-test puis à la campagne d'une EEQ portant sur la détection, le sous-typage et la caracterisation génotypique de virus influenza A zoonotiques.

Le CNR-HCL est associé au RIVM pour la préparation des EEQ influenza pour le réseau de l'ECDC ERLI-net, dans le cadre du consortium AURORAe. En 2024, la composition du panel du contrôle de qualité a évolué vers des virus Influenza zoonotiques. Le panel de 15 échantillons devait être testé en détection moléculaire pour le typage et sous-typage des virus grippaux et en caractérisation génétique par séquençage. Les CNR-HCL et -IPP ont participé en janvier 2024 à l'évaluation du panel en amont de sa distribution puis en mai 2024 à l'évaluation du panel EEIQAP 2024.

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

Les laboratoires du **CNR-HCL -IPP et -IPG** 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 HCL et par l'intermédiaire d'une saisie régulière des données sur Flumart (https://extranet.who.int/flumart), pour le CNR-IPG.

Les laboratoires du CNR sélectionnent un échantillonnage de souches isolées (IPP, HCL) ou de prélèvements (IPP, IPG) 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 et par le CNR-IPG au CCOMS d'Atlanta, avant les réunions OMS de détermination de la nouvelle composition vaccinale en février et septembre.

Le **CNR-HCL** a effectué un envoi en janvier 2024 d'une sélection d'isolats du début de la circulation des virus grippaux en métropole. La sélection a porté sur 8 isolats A(H3N2), 13 isolats A(H1N1)pdm09 et 2 isolats B-Lignage Victoria.

Parmi les virus A(H3N2) 1 virus a été cultivé sur cellules MDCK et sur œufs de poule embryonnés et les 2 productions ont été envoyées au CCOMS. Puis en août, le CNR-HCL a réalisé une nouvelle sélection de 22 échantillons post épidémie (fin mai – juillet) dont 4 virus A(H1N1)pdm09, 9 virus A H3N2 et 6 virus B-Lignage Victoria et enfin 3 isolats A(H3N2) de la fin de l'épidémie en Polynésie Française.

Le CNR-IPP a effectué un envoi en janvier 2024 d'une sélection d'isolats du début de la circulation des virus grippaux en métropole. La sélection a porté sur 15 isolats A(H3N2) et 15 isolats A(H1N1)pdm09 tous cultivés sur MDCK. Puis en août, le CNR-IPP a réalisé une nouvelle sélection de 72 échantillons sur la base des données de séquençage et de données cliniques (cas sévères ou patients traités par des antiviraux dont 32 virus A(H1N1)pdm09, 28 virus A H3N2 et 12 virus B-Lignage Victoria .

Le CNR-IPG a effectué 2 envois au CDC d'Atlanta : un envoi en janvier 2024 d'une sélection de 22 prélèvements du début de la circulation des virus grippaux dans les DFA (13 A(H3N2) et 9 A(H1N1)pdm09) ; et un envoi fin juin 2024 d'une nouvelle sélection de 30 échantillons principalement du 2ème trimestre 2024 parmi lesquels 16 virus A(H1N1)pdm09 et 14 virus A H3N2. Le CNR-IPG a également envoyé, en janvier 2024, 4 prélèvements A(H1N1)pdm09) au CNR-IPP .

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 au EQAP (External Quality Assessment Program) de l'OMS en 2023 pour la détection des virus influenza et du SARS-CoV-2 par RT-PCR (panel 22) et l'évaluation génotypique et phénotypique de la sensibilité des virus influenza aux antiviraux. Le CNR-HCL et le CNR-IPP ont également participé, en 2024, à l'EEQ organisé par l'OMS pour la détection et le typage moléculaire du VRS.

Le CNR-IPG a également participé avec succès au EQAP (External Quality Assessment Program) de l'OMS en 2023 pour la détection des virus influenza et du SARS-CoV-2 par RT-PCR (panel 22).

Réseau GIHSN : Le **CNR-HCL** apporte également son soutien technique pour le séquençage de prélèvements venant de France et de l'Etranger dans le cadre de la surveillance de l'OMS et à travers le GIHSN, Global Influenza Hospital Surveillance Network. Ce réseau mondial de surveillance hospitalière de la grippe est une plateforme capable de générer des preuves épidémiologiques et médicales solides sur la gravité de la grippe et de soutenir la sélection de souches vaccinales grâce à un partage en temps opportun de données cliniques et de laboratoire.

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

4. Alertes

4.1 Analyses virologiques de cas groupés d'infections respiratoires

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Dans le cadre du suivi de Clusters en collectivités le CNR-HCL a participé au diagnostic d'IRA pour 5 épisodes en EHPAD en 2024.

- Janvier : ARA détection de coronavirus humains saisonniers – HKU1 chez 2 patients/ 9 prélèvements
- Février : ARA détection de virus grippal A H1N1pdm09 – 5 patients/ 5 prélèvements
  OCC détection de virus grippal A H1N1pdm09 – 3 patients/ 3 prélèvements
- Mars : ARA détection de coronavirus humains saisonniers – OC43 chez 5 patients/ 5 prélèvements
- Avril : ARA détection de Picornavirus pour 2 patients et 1 métapneumovirus/ 5 prélèvements

4.2 Analyses virologiques des virus émergents

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

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Nous avons réceptionné des échantillons pour des patients de retour d'Arabie Saoudite ou des Emirats Arabes Unis dans le cadre d'une suspicion de MERS-CoV. Les échantillons respiratoires ont été testés à l'aide du kit de détection syndromique (BioFire).

- Bordeaux : détection d'un virus grippal A (H1N1)pdm09
- Bourg-En-Bresse : résultats négatifs pour l'ensemble des pathogènes
- Lyon : suivi de 4 patients – détection de Mycoplasma pnemoniae pour le premier patient, détection de Picornavirus, Adénovirus et Bordetella pertusis pour le 2è patient, détection d'un virus grippal A/H3N2 et SARS-CoV-2 pour le 3è patient et enfin détection de coronavirus humains saisonniers (229E et OC43) et Picornavirus pour le 4è patient.

IPP (Institut Pasteur Paris)

Nous avons réceptionné des échantillons pour des patients de retour d'Arabie Saoudite ou des Emirats Arabes Unis dans le cadre d'une suspicion de MERS-CoV. Les échantillons respiratoires ont été testés à l'aide des techniques de PCR de routine + la technique de détection spécifique MERS-CoV.

- 93100 Montreuil – 22/01/2024 : résultats négatifs pour l'ensemble des PCR
- 94000 Créteil – 10/06/2024 : résultats négatifs pour l'ensemble des PCR
- 92100 Boulogne-Billancourt – 25/06/2024 : détection d'un virus grippal A(H1N1)pdm09
- 71321 Chalon-sur-Saone – 27/06/2024 : résultats négatifs pour l'ensemble des PCR
- 21070 Dijon – 27/06/2024 : résultats négatifs pour l'ensemble des PCR
- 87500 Saint-Yrieux-la-Perche – 14/08/2024 : résultats négatifs pour l'ensemble des PCR

➢ Virus Influenza aviaires

IPP (Institut Pasteur Paris)

Nous avons réceptionné un échantillon pour un éleveur de poulets en zone endémique

- 44093 Nantes – 19/03/2024 : résultats négatifs pour l'ensemble des PCR

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

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

Participation à la rédaction de conduites à tenir avec la Société Française de Microbiologie pour le diagnostic des infections COVID.

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Formation de personnels des laboratoires de la Fondation Mérieux (Bengladesh) au séquençage NGS

Formation par webinaire :

- Li**na B :** COVID-19 – an IV, webinaire SMHP , 17 mars 2023
- **Lina B** : Grippe, se préparer à la future pandémie, Podcast Zootopique, webinaire, 12 avril 2023
- **Lina B** : Epidémiologie des virus des infections respiratoires, Webinaire UTIP (pharmaciens) mars 2024
- **Lina B** : Impact de la grippe chez la personne âgée. Webinaire Café Nile (médecins généralistes) mai 2024
- **Casalegno JS** : Webinar Société Française de Microbiologie, Online. Les enjeux du diagnostic des infections à VRS Aujourd'hui et demain. Janvier 2023.
- **Escuret V :** Vaccination anti grippale chez l'homme : Quels vaccins demain et pour qui ? Webinaire Vaccination Antigrippale Homme Animal organisé par le Club de Vaccinologie de la Société Française d'Immunologie, 9 février
- **Gaymard A :** Actualités épidémiologiques et diagnostiques sur la grippe. Webinar Société Française de Microbiologie, Online. Le Remic's – Grippe. Septembre 2023.

IPP (Institut Pasteur Paris)

- **Rameix-Welti MA** et **FOURATI S :** Webinar Société Française de Microbiologie, Online. Le Remic's. Bilan des infections VRS après l'introduction du nirsevimab : Epidémiologie générale – échappement – perspectives. Juillet 2024
- **Van der Werf S.** : Symposium Grippe et Virus respiratoires (18e congrès de la SFM). Chair Session 4. Risque zoonootique, Modératrice. Octobre 2023.
- **Van der Werf S.** : EVA Global Biobanking Course. Quality and examples of viral biobanks, role, organization, sustainability – the example of the NRC for Respiratory Viruses. Septembre 2023.
- **Van der Werf S.** : 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.

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Bruno LINA

Membre du COVARS depuis septembre 2022 (membre du bureau)
Expert externe de la Haute Autorité de Santé – vaccins, tests diagnostiques
Expert externe pour le HCSP
Membre du Consortium AURORAE pour l'ECDC
Membre du EUPHEM pour l'ECDC

Membre du groupe d'expert COVINET de l'OMS

Jean Sebastien CASALEGNO

Expert externe HAS - Nirsevimab (Juillet 2023) et vaccin VRS (aout 2024)

Alexandre GAYMARD

Membre de plusieurs groupes de travail et actions coordonnées au sein de l'ANRS, avec notamment l'AC viroses respiratoires (groupe clinico-biologique), l'AC transmission des virus respiratoires et dans le GT virus respiratoire (groupe de virologue).

Antonin BAL

Coordinateur du groupe de travail "séquençage virus respiratoires à l'ANRS"

IPP (Institut Pasteur Paris)

Marie-Anne RAMEIX-WELTI

ECDC/WHO EURO respiratory viruses joint laboratory meeting; online. Monitoring RSV susceptibility to Nirsevimab. 17 April 2024

Bilan de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière et le Covid-19 2023-2024 Direction Générale de la Santé. Présentation du bilan virologique. Avril 2024

EU/EEA respiratory viruses annual meeting Stockholm. "Genotyping and phenotypic testing of RSV". June 2024

Réunion annuelle des partenaires de la surveillance des IRA en médecine de ville Réseau Sentinelles / CNR / SpF Bilan des données de virologie grippe, SARS-CoV-2 et VRS de la saison 2023-24, Juin 2024

J. BOURRET

Communication orale lors de la formation interne de Santé Publique France " Typage moléculaire pour la surveillance et le contrôle des maladies infectieuses". 6 décembre 2023

Sylvie van der WERF

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

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

Membre expert du Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus evolution (TAG-VE) de l'OMS

Expert pour l'OMS: membre du "influenza research agenda review group" - rapporteur Stream 1 "Reducing the risk of pandemic influenza emergence"; chair WHO meeting for the update of the public health research agenda for influenza (27-29 août 2024)

Expert opour l'ECDC: member du working group to support ECDC/EFSA Scientific Opinion on risk, preparedness, prevention and control of zoonotic avian influenza (depuis juillet 2024)

Sylvie van der WERF et Marie-Anne RAMEIX-WELTI : Expert pour l'OMS pour l'évaluation des virus influenza à l'aide de l'outil TIPRA (Tool for the Influenza Pandemic Risk Assessment)

Avian H5N1 Clade 2.3.4.4b genotype B3.13 (août-septembre 2024) (SvW et MARW)

Avian H5N1 Clade 2.3.2.1c (avril-mai 2024) (SvW et MARW)
Swine influenza A(H3N2) 2010.1 and 1990.4 lineage viruses (novembre 2023) (SvW)
Avian H5N1 clade 2.3.4.4b (mars-mai 2023), (SvW)

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

Bruno LINA

Nombreuses interventions dans les médias sur la grippe, le SARS-CoV-2, le VRS

CNR-IPP

34 interventions dans la presse/web/radio

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

HCL (Hospices Civils de Lyon)

CARVI (Comprehensive Approaches for the study of Respiratory Viral infections):

Au cours des deux derniers contrats (2016-2020 et 2021-2026), l'équipe, co-dirigée par le Pr Bruno Lina et le Dr Manuel Rosa-Calatrava, a développé une thématique de recherche principalement centrée sur l'étude des virus grippaux, qui s'est progressivement étendue à d'autres virus respiratoires, avec de fortes interactions avec la recherche clinique et le Centre National de Référence des Virus Respiratoires (Pr B. Lina), Depuis son arrivée au CIRI (Centre International de Recherche en Infectiologie, U 1111, CNRS 5306, ENS de Lyon, UCBL), l'équipe s'est consolidée et s'est développée en termes de recherche fondamentale et appliquée et a également été fortement impliquée dans la réponse à la pandémie de COVID-19 (voir liste de publications du CNR), ayant consolidé sa reconnaissance nationale et internationale. A la suite de Virpath, une nouvelle équipe intitulée CARVI (Approches globales pour l'étude des infections virales respiratoires) va être proposée en 2027. Le périmètre de l'équipe sera en continuité : « Étudier les virus respiratoires pour mieux les contrôler » L'objectif de l'équipe est d'élargir les connaissances sur les virus respiratoires et leurs multiples interactions, afin de pouvoir proposer des stratégies innovantes de diagnostic et de traitement. Cette approche globale implique de combiner la recherche clinique, fondamentale et translationnelle avec un accent particulier sur les déterminants viraux et les réponses de l'hôte. La méthodologie de l'équipe intègre des outils de virologie traditionnels ainsi que des technologies de pointe. S'appuyant sur un réseau de collaborations multidisciplinaires couvrant la bactériologie, la physiologie, l'immunologie, la biophysique et la biologie structurale, l'équipe VirPath s'engage dans de nombreuses interactions avec les acteurs publics et privés du domaine. Dans cet objectif ce continuité, le Pr Bruno Lina a mis en place une transition avec les Dr Olivier Terrier (PI), Sophie Trouillet-Assant et Alexandre Gaymard (Co-PIs) pour la création d'une nouvelle équipe qui s'inscrira dans la continuité de l'approche thématique « historique » de VirPath, en lien très étroit avec le CNR.

Les axes de recherche de CARVI couvrent trois thèmes principaux :

Thème #1 « Facteurs de résistance/virulence », en lien direct avec les activités de surveillance hospitalière ;

Facteurs de résistance et de virulence (Gaymard/Josset/Frobert) - Bilan HA/NA grippe (E Frobert/F Morfin) Postdoc et doctorant en cours sur le sujet : G. Queromès (Postdoc), D. Parraud (doc), B. Zarlenga (M2) - Diversité intra-hôte du SARS-CoV-2 (L Josset) - Dynamique d'évolution du SARS-CoV-2 avec ou sans pression immunitaire (L Josset/B Lina) Doctorant en cours sur le sujet : B. Simon (doc) - Surveillance de la sensibilité aux antiviraux du SARS-CoV-2 (A Gaymard – CNR*) Doctorant en cours sur le sujet : A Cossard (doc) - Déterminants spatiaux et saisonniers de la transmission du VRS et des maladies (JS Casalegno/M Ottmann – CNR*)

Thème #2 « Interactions », avec une approche de recherche fondamentale sur les différents niveaux d'interactions du virus avec d'autres pathogènes ou avec la cellule hôte ;

Interactions multiples des virus respiratoires (Terrier/Escuret) - Approches métagénomiques et métatranscriptomiques (L Josset – GenEPII*) - Neuraminidases, acides sialiques et coinfections (V Escuret) - Etude des altérations de l'immunité innée antivirale dans les coinfections (O Terrier/S Trouillet-Assant) Doctorante en cours sur le sujet : K Trepat - Virus bactéries - Superinfections bactériennes (V Escuret/O Terrier) - Coinfection virus-virus & modélisation (O Terrier) Doctorante en cours sur le sujet : A. Gibeaud - IFN de type I dans l'infection virale (S Trouillet-Assant) Doctorante en cours sur le sujet : C Grosbois

Thème #3 la « recherche translationnelle », avec le développement de nouveaux outils et approches diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques issus des travaux des différents projets.

Recherche translationnelle (S Trouillet-Assant/Gaymard/Terrier) - IAV/SARS-COV-2/Superinfections métabolomique approches (O Terrier) Doctorant en cours sur le sujet : Charles Terra - Stratégies ciblées sur l'hôte à large spectre pour les co-infections (O Terrier) - Détection d'infections respiratoires à l'aide de signatures spécifiques aux COV (A Gaymard) Doctorant en cours sur le sujet : D Parraud - Fonctions immunitaires et risques infectieux (S Assant) Doctorant et doctorant en cours sur le sujet : W Mouton (postdoc) & M Debombourg (doc) - Réponse immunitaire/variants du SARS-COV-2 et vaccination (S Assant) Doctorant en cours sur le sujet : C Saade (doc) .

IPP (Institut Pasteur Paris)

Concernant les coronavirus le CNR-IPP a poursuivi ses travaux de caractérisation des variants en particulier d'étude de leur susceptibilité aux anticorps monoclonaux et aux séra de patients vaccinés. Ces travaux sont réalisés en collaboration avec l'équipe d'Olivier Schwartz (unité Virus et Immunité) et ont fait l'objet plusieurs publications. Des travaux ont également été poursuivis par le CNR-IPP pour l'étude de la vitalité et de la capacité réplicative des variants du SARS-CoV-2 ainsi que pour l'analyse de la dynamique de l'infection et de la sensibilité à certains anticorps monoclonaux dans les modèles hamster et primate non-humain (collaborations avec les équipes de X. de Lamballerie, F. Agou, R. Le Grand ; projet EMERGEN BIOVAR).

Les CNR-IPP et HCL participent à des études épidémiologiques visant notamment à évaluer l'efficacité d'interventions thérapeutiques comme la vaccination ou la.prophylaxie par le nirsevimab (anticorps monoclonal) des infections par le VRS. Ils contribuent également aux études d'évaluation de l'efficacité vaccinale pour le SARS-CoV-2 et les virus influenza dans la cadre du projet VEBIS piloté par EpiConcept.

Le CNR-IPP réalise des développements en sciences du numérique et de la donnée pour améliorer les méthodes bioinformatiques de traitement des données et assurer leur robustesse et leur reproductibilité. Le CNR-IPP a développé des pipelines d'analyses permettant de reconstruire en routine les génomes de plusieurs virus respiratoires (Influenza, SARS-CoV-2, et RSV par exemple), et d'analyser et monitorer leur évolution (acquisition de mutations particulières, etc.). Le CNR-IPP s'intéresse également à la robustesse des inférences phylogénétiques à la base de l'étude de l'évolution des virus, via des méthodes à base de rééchantillonnage bootstrap. Il s'intéresse également aux méthodes de suivi épidémique via des données moléculaires (phylodynamique), et aux méthodes de détection et de suivi de mutations d'intérêt (e.g. convergences).

Le CNR-IPP et le CHU-Henri Mondor ont dirigé une étude au nom du groupe Virus Respiratoires du réseau de Virologie de Pharmacologie de l'ANRS-MIE dont l'objectif était d'étudier la sensibilité au nirsevimab des VRS ayant infecté des nourrissons traités ou non par le nirsevimab. Cette étude observationnelle a impliqué 31 centres et inclus 695 nourrissons sur la saison 2023-2024. L'étude génoytpique et phénotypique des VRS a permis de montrer que l'échappement virologique au nirsevimab était rare : aucun échappement sur 260 VRS-A issus d'enfants traités analysés. Toutefois 2 VRS-B présentant des mutations de résistance ont été retrouvés sur les 24 analysés soulignant l'importance du maintien d'une surveillance étroite de la sensibilité du VRS au nirsevimab. Les résultats sont sous presse.

Le CNR-IPP collabore avec les équipes de Thierry Rose (plateforme d'innovation et de développement de tests diagnostics) et de Nadia Naffakh (unité de biologie des ARN et des virus Influenza) pour le développement de tests antigéniques pour la détection d'infection par les virus influenza A(H5N1) et de tests sérologiques pour la détection d'anticorps dirigés contre les H5. Des travaux sont également menés par le CNR-IPP en collaboration avec les équipes de Simon Cauchemez, Jean-Claude Manuguerra et Michael White afin de comprendre les mécanismes qui sous-tendent les effets de cohorte de naissance en termes de réponse humorale vis-à-vis des virus influenza A saisonniers.

Le CNR-IPP a également poursuivi ses travaux sur les coronavirus issus de chauve-souris, afin de documenter l'origine potentielle du SARS-CoV-2 et identifier d'autres coronavirus issus de ce réservoir susceptibles d'être associés à un potentiel pandémique (collaboration équipes de P. Brey/P. Buchy IP Laos, et de M. Eloit/N. Dheilly, F. Rey, M. Nilges à l'IPP).

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

Publications nationales

Autran B, Lefrancois T, **Lina B**; les membres du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires (COVARS). [The mission of COVARS: how to anticipate health risks within a "One Health" vision of the exposome]. Med Sci (Paris). 2024 Jun-Jul;40(6-7):485-486.

Lina B, Influenzavirus, (2024) traité EMC Traité de Médecine Akos, Elsevier Masson SAS B. [Article 4-1200].

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

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

Publications internationales

Publication communes CNR

2024

Brault A, Pontais I, **Enouf V**, Debeuret C, Bloch E, Paireau J, **Rameix-Welti MA**, White M, Baudemont G, **Lina B**, Parent du Châtelet I, **Casalegno JS**, Vaux S, Cauchemez S. Effect of nirsevimab on hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France, 2023-24: a modelling study. Lancet Child Adolesc Health. 2024 Aug 26:S2352-4642(24)00143-3. doi: 10.1016/S2352-4642(24)00143-3. Epub ahead of print. PMID: 39208833.

Planas D, Staropoli I, Michel V, Lemoine F, **Donati F**, Prot M, Porrot F, Guivel-Benhassine F, Jeyarajah B, Brisebarre A, **Dehan O**, Avon L, Bolland WH, Hubert M, Buchrieser J, Vanhoucke T, Rosenbaum P, Veyer D, Péré H, **Lina B**,

Trouillet-Assant S, Hocqueloux L, Prazuck T, **Simon-Loriere E**, Schwartz O. Distinct evolution of SARS-CoV-2 Omicron XBB and BA.2.86/JN.1 lineages combining increased fitness and antibody evasion. Nat Commun. 2024 Mar 13;15(1):2254.

Maurel M, Pozo F, Pérez-Gimeno G, Buda S, Sève N, Oroszi B, Hooiveld M, Gomez V, Domegan L, Martínez-Baz I, Ilić M, Carnahan AS, Mihai ME, Martínez A, Goerlitz L, **Enouf V**, Horváth JK, Dijkstra F, Rodrigues AP, Bennett C, Trobajo-Sanmartín C, Mlinarić I, Latorre-Margalef N, Ivanciuc A, Lopez A, Dürrwald R, Falchi A, Túri G, Meijer A, Melo A, O'Donnell J, Castilla J, Vučina VV, Hagey TS, Lazar M, Kaczmarek M, Bacci S, Kissling E; **VEBIS study team** Influenza vaccine effectiveness in Europe: Results from the 2022-2023 VEBIS (Vaccine Effectiveness, Burden and Impact Studies) primary care multicentre study - 2024 Jan 10;18(1):e13243. doi: 10.1111/irv.13243.

Participation à publication – Liste de publiants (CNR-HCL et CNR-IPP)

Marchal A, Cirulli ET, Neveux I, Bellos E, Thwaites RS, Schiabor Barrett KM, Zhang Y, Nemes-Bokun I, Kalinova M, Catchpole A, Tangye SG, Spaan AN, Lack JB, Ghosn J, Burdet C, Gorochov G, Tubach F, Hausfater P; COVID Human Genetic Effort; COVIDeF Study Group; **French COVID Cohort Study Group**; **CoV-Contact Cohort**; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Orchestra Working Group; Amsterdam UMC COVID-19 Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group; Dalgard CL, Zhang SY, Zhang Q, Chiu C, Fellay J, Grzymski JJ, Sancho-Shimizu V, Abel L, Casanova JL, Cobat A, Bolze A. Lack of association between classical HLA genes and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. HGG Adv. 2024 Jul 18;5(3):100300. doi: 10.1016/j.xhgg.2024.100300. Epub 2024 Apr 26. PMID: 38678364; PMCID: PMC11215417.

Citarella BW, Kartsonaki C, Ibáñez-Prada ED, Gonçalves BP, Baruch J, Escher M, Pritchard MG, Wei J, Philippy F, Dagens A, Hall M, Lee J, Kutsogiannis DJ, Wils EJ, Fernandes MA, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Panda PK, Martin-Loeches I, Ohshimo S, Fatoni AZ, Horby P, Dunning J, Rello J, Merson L, Rojek A, Vaillant M, Olliaro P, Reyes LF; **ISARIC Clinical Characterisation Group**. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to hospital with and without respiratory symptoms. Heliyon. 2024 May 4;10(10):e29591

Mesinovic M, Wong XC, Rajahram GS, Citarella BW, Peariasamy KM, van Someren Greve F, Olliaro P, Merson L, Clifton L, Kartsonaki C; **ISARIC Characterisation Group**. At-admission prediction of mortality and pulmonary embolism in an international cohort of hospitalised patients with COVID-19 using statistical and machine learning methods. Sci Rep. 2024 Jul 16;14(1):16387.

Presser LD, van den Akker WMR, Meijer A; **PROMISE Investigators**. Respiratory Syncytial Virus European Laboratory Network 2022 Survey: Need for Harmonization and Enhanced Molecular Surveillance. J Infect Dis. 2024 Mar 1;229(Supplement_1):S34-S39. doi: 10.1093/infdis/jiad341.

Cong B, Koç U, Bandeira T, Bassat Q, Bont L, Chakhunashvili G, Cohen C, Desnoyers C, Hammitt LL, Heikkinen T, Huang QS, Markić J, Mira-Iglesias A, Moyes J, Nokes DJ, Ploin D; **VRS study group in Lyon**; Seo E, Singleton R, Wolter N, Fu Yung C, Zar HJ, Feikin DR, Sparrow EG; **Respiratory Virus Global Epidemiology Network**; Nair H, Li Y; **PROMISE investigators**.Changes in the global hospitalisation burden of respiratory syncytial virus in young children during the COVID-19 pandemic: a systematic analysis. Lancet Infect Dis. 2024 Apr;24(4):361-374.

Siempos II, Kalil AC, Belhadi D, Veiga VC, Cavalcanti AB, Branch-Elliman W, Papoutsi E, Gkirgkiris K, Xixi NA, Kotanidou A, Hermine O, Porcher R, Mariette X; CORIMUNO-19 Collaborative Group; **DisCoVeRy Study Group**; ACTT-2 Study Group; ACTT-3 Study Group.Immunomodulators for immunocompromised patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. EClinicalMedicine. 2024 Feb 9;69:102472.

Cho SM, Premraj L, Battaglini D, Fanning JP, Suen J, Bassi GL, Fraser J, Robba C, Griffee M, Solomon T, Semple MG, Baillie K, Sigfrid L, Scott JT, Citarella BW, Merson L, Arora RC, Whitman G, Thomson D, White N; **ISARIC Clinical Characterization Group**.Sex differences in post-acute neurological sequelae of SARS-CoV-2 and symptom resolution

in adults after coronavirus disease 2019 hospitalization: an international multi-centre prospective observational study. Brain Commun. 2024 Feb 9;6(2):fcae036.

Battaglini D, White NM, Premraj L, Wanjiru Citarella B, Merson L, Robba C, Thomson D, Cho SM; ISARIC Clinical Characterization Group. Long-term neurological symptoms after acute COVID-19 illness requiring hospitalization in adult patients: insights from the **ISARIC-COVID-19 follow-up study**. J Neurol. 2024 Jan;271(1):79-86. doi: 10.1007/s00415-023-12133-y. Epub 2023 Dec 6. PMID: 38055020; PMCID: PMC10769963.

2023

Parraud D., Maucotel A.L., **Bouscambert M.,** Morfin F., Bitker L., Chidiac C., De Castro N., Frobert E., **Gaymard A.,** and the French COVID cohort study group. SARS-CoV-2 N-antigen quantification in respiratory tract, plasma and urine: kinetics and association with RT-qPCR results. Viruses, 2023

Néant N., Lingas G., **Gaymard A.,** Belhadi D., Hites M., Staub T., Greil R., Paiva J.-A., Poissy J., Peiffer-Smadja N., Costagliola D., Yazdanpanah Y., **Bouscambert-Duchamp M.,** Gagneux-Brunon A., Ader F., Mentré F., Wallet F., Burdet C., Guedj J., & **DisCoVeRy study group**. Association between SARS-CoV-2 viral kinetics and clinical score evolution in hospitalized patients. CPT: pharmacometrics & systems pharmacology, 2023.

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.

Participation à publication – Liste de publiants (CNR-HCL et CNR-IPP)

Matuozzo D, Talouarn E, Marchal A, Zhang P, Manry J, Seeleuthner Y, Zhang Y, Bolze A, Chaldebas M, Milisavljevic B, Gervais A, Bastard P, Asano T, Bizien L, Barzaghi F, Abolhassani H, Abou Tayoun A, Aiuti A, Alavi Darazam I, Allende LM, Alonso-Arias R, Arias AA, Aytekin G, Bergman P, Bondesan S, Bryceson YT, Bustos IG, Cabrera-Marante O, Carcel S, Carrera P, Casari G, Chaïbi K, Colobran R, Condino-Neto A, Covill LE, Delmonte OM, El Zein L, Flores C, Gregersen PK, Gut M, Haerynck F, Halwani R, Hancerli S, Hammarström L, Hatipoğlu N, Karbuz A, Keles S, Kyheng C, Leon-Lopez R, Franco JL, Mansouri D, Martinez-Picado J, Metin Akcan O, Migeotte I, Morange PE, Morelle G, Martin-Nalda A, Novelli G, Novelli A, Ozcelik T, Palabiyik F, Pan-Hammarström Q, de Diego RP, Planas-Serra L, Pleguezuelo DE, Prando C, Pujol A, Reyes LF, Rivière JG, Rodriguez-Gallego C, Rojas J, Rovere-Querini P, Schlüter A, Shahrooei M, Sobh A, Soler-Palacin P, Tandjaoui-Lambiotte Y, Tipu I, Tresoldi C, Troya J, van de Beek D, Zatz M, Zawadzki P, Al-Muhsen SZ, Alosaimi MF, Alsohime FM, Baris-Feldman H, Butte MJ, Constantinescu SN, Cooper MA, Dalgard CL, Fellay J, Heath JR, Lau YL, Lifton RP, Maniatis T, Mogensen TH, von Bernuth H, Lermine A, Vidaud M, Boland A, Deleuze JF, Nussbaum R, Kahn-Kirby A, Mentre F, Tubiana S, Gorochov G, Tubach F, Hausfater P; COVID Human Genetic Effort; COVIDeF Study Group; **French COVID Cohort Study Group**; **CoV-Contact Cohort**; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Orchestra Working Group; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group; Meyts I, Zhang SY, Puel A, Notarangelo LD, Boisson-Dupuis S, Su HC, Boisson B, Jouanguy E, Casanova JL, Zhang Q, Abel L, Cobat A. 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. doi: 10.1186/s13073-023-01173-8. Erratum in: Genome Med. 2024 Jan 6;16(1):6. doi: 10.1186/s13073-023-01278-0. PMID: 37020259; PMCID: PMC10074346.

Reyes LF, Garcia-Gallo E, Murthy S, Fuentes YV, Serrano CC, Ibáñez-Prada ED, Lee J, Rojek A, Citarella BW, Gonçalves BP, Dunning J, Rätsep I, Viñan-Garces AE, Kartsonaki C, Rello J, Martin-Loeches I, Shankar-Hari M, Olliaro PL, Merson L; **ISARIC Characterisation Group**. Major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with severe

COVID-19 registered in the ISARIC WHO clinical characterization protocol: A prospective, multinational, observational study. J Crit Care. 2023 Oct;77:154318. doi: 10.1016/j.jcrc.2023.154318. Epub 2023 May 9. PMID: 37167775; PMCID: PMC10167415.

Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Bishnu S, Baruch J, Citarella BW, Kartsonaki C, Meeyai A, Mohamed Z, Ohshimo S, Lefèvre B, Al-Fares A, Calvache JA, Taccone FS, Olliaro P, Merson L, Adhikari NKJ; **ISARIC Clinical Characterisation Group**. Liver injury in hospitalized patients with COVID-19: An International observational cohort study. PLoS One. 2023 Sep 13;18(9):e0277859. doi: 10.1371/journal.pone.0277859. PMID: 37703268; PMCID: PMC10499210.

Griffee MJ, Bozza PT, Reyes LF, Eddington DP, Rosenberger D, Merson L, Citarella BW, Fanning JP, Alexander PMA, Fraser J, Dalton H, Cho SM; **ISARIC Clinical Characterisation Group**. Thrombotic and hemorrhagic complications of COVID-19 in adults hospitalized in high-income countries compared with those in adults hospitalized in low- and middle-income countries in an international registry. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Jul 1;7(5):102142.

Wainstein M, Spyrison N, Dai D, Ghadimi M, Chávez-Iñiguez JS, Rizo-Topete L, Citarella BW, Merson L, Pole JD, Claure-Del Granado R, Johnson DW, Shrapnel S; **ISARIC Characterization Group**. Association of Country Income Level With the Characteristics and Outcomes of Critically Ill Patients Hospitalized With Acute Kidney Injury and COVID-19. Kidney Int Rep. 2023 May 27;8(8):1514-30.

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.

Camirand-Lemyre F, Merson L, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Burrell AJC, Citarella BW, Domingue MP, Lévesque S, Usuf E, Wils EJ, Ohshimo S, Martin-Loeches I, Sandulescu O, Laake JH, Lamontagne F; **ISARIC Clinical Characterisation Group**.Implementation of Recommendations on the Use of Corticosteroids in Severe COVID-19. JAMA Netw Open. 2023 Dec 1;6(12):e2346502.

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, et al. 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, et al. Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. Science. 2023 Feb 10;379(6632):eabo3627.

Rose AM, Nicolay N, Sandonis Martín Vet al. Vaccine effectiveness against COVID-19 hospitalisation in adults (≥ 20 years) during Alpha- and Delta-dominant circulation: **I-MOVE-COVID-19 and VEBIS SARI VE networks**, Europe, 2021. Euro Surveill. 2023 Nov;28(47):2300186.

Rose AM, Nicolay N, Sandonis Martín V, et al.. Vaccine effectiveness against COVID-19 hospitalisation in adults (≥ 20 years) during Omicron-dominant circulation: **I-MOVE-COVID-19** and VEBIS SARI VE networks, Europe, 2021 to 2022. Euro Surveill. 2023 Nov;28(47):2300187.

2024

Horvat C, Chauvel C, **Casalegno JS**, Benchaib M, Ploin D, Nunes MC; VRS Study Group in Lyon. RSV Severe Infection Risk Stratification in a French 5-Year Birth Cohort Using Machine-learning. Pediatr Infect Dis J. 2024 Sep 1;43(9):819-824.

Holmdahl I, Bents SJ, Baker RE, **Casalegno JS**, Trovão NS, Park SW, Metcalf JE, Viboud C, Grenfell B. Differential impact of COVID-19 non-pharmaceutical interventions on the epidemiological dynamics of respiratory syncytial virus subtypes A and B. Sci Rep. 2024 Jun 24;14(1):14527.

Caini S, **Casalegno JS**, Rodrigues AP, Lee V, Cohen C, Huang QS, Bruno Caicedo A, Teirlinck A, Guiomar R, Ang LW, Moyes J, Wood T, de Mora D, Bangert M; VRS Study Group in Lyon; Kramer R, Staadegaard L, Heemskerk S, van Summeren J, Meijer A, Paget J. Change in Age profile of Respiratory Syncytial Virus disease over the course of annual epidemics: a multi-national study. J Infect. 2024 May;88(5):106154.

Horvat C, Chauvel C, **Casalegno JS**, Benchaib M, Ploin D, Nunes MC; VRS Study Group in Lyon.RSV Severe Infection Risk Stratification in a French 5-Year Birth Cohort Using Machine-learning. Pediatr Infect Dis J. 2024 May 7. doi: 10.1097/INF.0000000000004375. Online ahead of print.

Hites M, Massonnaud CR, Lapique EL, Belhadi D, Jamard S, Goehringer F, Danion F, Reignier J, de Castro N, Garot D, Lacombe K, Tolsma V, Faure E, Malvy D, Staub T, Courjon J, Cazenave-Roblot F, Dyrhol Riise AM, Leturnier P, Martin-Blondel G, Roger C, Akinosoglou K, Moing VL, Piroth L, Sellier P, Lescure X, Trøseid M, Clevenbergh P, Dalgard O, Gallien S, Gousseff M, Loubet P, Vardon-Bounes F, Visée C, Belkhir L, Botelho-Nevers É, Cabié A, Kotanidou A, Lanternier F, Rouveix-Nordon E, Silva S, Thiery G, Poignard P, Carcelain G, Diallo A, Mercier N, Terzic V, **Bouscambert-Duchamp M, Gaymard A,** Trabaud MA, **Destras G, Josset L**, Billard N, Han TH, Guedj J, Couffin-Cadiergues S, Dechanet A, Delmas C, Esperou H, Fougerou-Leurent C, Mestre SL, Métois A, Noret M, Bally I, Dergan-Dylon S, Tubiana S, Kalif O, Bergaud N, Leveau B, Eustace J, Greil R, Hajdu E, Halanova M, Paiva JA, Piekarska A, Rodriguez Baño J, Tonby K, Trojánek M, Tsiodras S, Unal S, Burdet C, Costagliola D, Yazdanpanah Y, Peiffer-Smadja N, Mentré F, Ader F; DisCoVeRy study group. Tixagevimab-cilgavimab (AZD7442) for the treatment of patients hospitalized with COVID-19 (DisCoVeRy): A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Infect. 2024 Mar;88(3):106120.

Grangier B, Vacheron CH, De Marignan D, **Casalegno JS**, Couray-Targe S, Bestion A, Ader F, Richard JC, Frobert E, Argaud L, Rimmele T, Lukaszewicz AC, Aubrun F, Dailler F, Fellahi JL, Bohe J, Piriou V, Allaouchiche B, Friggeri A, Wallet F; Lyon Sud COVID-19 ICU. Comparison of mortality and outcomes of four respiratory viruses in the intensive care unit: a multicenter retrospective study. Sci Rep. 2024 Mar 20;14(1):6690.

Gaymard A, Picard C, Vazzoler G, Massin P, Frobert E, Sabatier M, Barthelemy M, **Valette M**, Ottmann M, **Casalegno JS, Lina B, Escuret V**. Impact of the H274Y Substitution on N1, N4, N5, and N8 Neuraminidase Enzymatic Properties and Expression in Reverse Genetic Influenza A Viruses. Viruses. 2024 Mar 1;16(3):388.

Staadegaard L, Dückers M, van Summeren J, van Gameren R, Demont C, Bangert M, Li Y, **Casalegno JS**, Caini S, Paget J.Determining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) epidemics: a systematic review, 2016 to 2021; method categorisation and identification of influencing factors. Euro Surveill. 2024 Feb;29(5):2300244.

Horvat C, **Casalegno JS**, Masson E, Benveniste C, Haesebaert J, Paget J, Ploin D. Contribution of Infant Rhinovirus Bronchiolitis to Hospital Bed and Ventilation Use. JAMA Netw Open. 2024 Feb 5;7(2):e2355033.

Beaulieu M, **Gaymard A,** Massonnaud C, Peiffer-Smadja N, **Bouscambert-Duchamp M**, Carcelain G, et al. Antiviral effect of Evusheld in COVID-19 hospitalized patients infected with pre-Omicron or Omicron variants: a modelling analysis of the randomized DisCoVeRy trial. J Antimicrob Chemother. 5 sept 2024;dkae301.

Participation à publication – Liste de publiants

Delfraissy JF, Horgan M, Mølbak K, Simón FS, Stadler T, van Dissel J, Van Gucht S, Ricciardi W, Wieler L, Vallance P; **Covid-19 National Scientific Advisory Councils: Presidents or Representatives**. Scientific advisory councils in the COVID-19 response. Lancet. 2024 Feb 10;403(10426):510-512.

2023

Richard JC, Frobert E**, Destras G,** Yonis H, Mezidi M, Dhelft F, Trouillet-Assant S, Bastard P, Gervais A, Danjou W, Aubrun F, Roumieu F, Labaune JM, **Josset L, Bal A, Simon B**, Casanova JL, **Lina B**, Picaud JC, Dupont C, Huissoud C, Bitker L. Virological and clinical features of acute respiratory failure associated with COVID-19 in pregnancy: a case-control study Crit Care Resusc. 2023 Oct 18;24(3):242-250.

Lefrançois T, **Lina B;** COVARS; Autran B. One Health approach at the heart of the French Committee for monitoring and anticipating health risks. Nat Commun. 2023 Nov 21;14(1):7540.

Löwensteyn YN, Zheng Z, Rave N, Bannier MAGE, Billard MN, **Casalegno JS**, Pitzer VE, Wildenbeest JG, Weinberger DM, Bont L; Surveillance of Pediatric REspiratory Admissions in Dutch hospitals (SPREAD) Study Group.Year-Round Respiratory Syncytial Virus Transmission in The Netherlands Following the COVID-19 Pandemic: A Prospective Nationwide Observational and Modeling Study. J Infect Dis. 2023 Nov 11;228(10):1394-1399.

Khanafer N, Henaff L, Bennia S, Termoz A, Chapurlat R, **Escuret V**, Proriol M, Duvert F, Mena C, Planckaert C, Trehet-Mandez N, Saadatian-Elahi M, Vanhems P. Factors Associated with Long COVID-19 in a French Multicentric Prospective Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2023 Aug 29;20(17):6678. doi: 10.3390/ijerph20176678.

Roy A, Saade C, **Josset L**, Clément B, Morfin F, Destras G, **Valette M**, Icard V, Billaud G, Oblette A, Debombourg M, Garrigou C, Brengel-Pesce K, Generenaz L, Saker K, Hernu R, Pozzetto B, **Lina B**, Trabaud MA, Trouillet-Assant S, Bal A. Determinants of protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and Delta infections in fully vaccinated outpatients. J Med Virol. 2023 Aug;95(8):e28984

Saadatian-Elahi M, Henaff L, Elias C, Nunes MC, Hot A, Martin-Gaujard G, **Escuret V**, Amour S, Vanhems P. Patient influenza vaccination reduces the risk of hospital-acquired influenza: An incident test negative-case control study in Lyon university hospital, France (2004-2020). Vaccine. 2023 Jul 5;41(30):4341-4346. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.05.060.

Stuurman AL, Carmona A, Biccler J, Descamps A, Levi M, Baum U, Mira-Iglesias A, Bellino S, Hoang U, de Lusignan S, Bonaiuti R, **Lina B**, Rizzo C, Nohynek H, Díez-Domingo J; DRIVE Study Contributors. Brand-specific estimates of influenza vaccine effectiveness for the 2021-2022 season in Europe: results from the DRIVE multi-stakeholder study platform. Front Public Health. 2023 Jul 20;11:1195409.

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.

Escuret V, Terrier O. Co-infection of the respiratory epithelium, scene of complex functional interactions between viral, bacterial, and human neuraminidases. Front Microbiol. 2023 May 4;14:1137336. doi: 10.3389/fmicb.2023.1137336.

Andrew MK, Pott H, Staadegaard L, Paget J, Chaves SS, Ortiz JR, McCauley J, Bresee J, Nunes MC, Baumeister E, Raboni SM, Giamberardino HIG, McNeil SA, Gomez D, Zhang T, Vanhems P, Koul PA, Coulibaly D, Otieno NA, Dbaibo

G, Almeida MLG, Laguna-Torres VA, Drăgănescu AC, Burtseva E, Sominina A, Danilenko D, Medić S, Diez-Domingo J, **Lina B.** Age Differences in Comorbidities, Presenting Symptoms, and Outcomes of Influenza Illness Requiring Hospitalization: A Worldwide Perspective From the Global Influenza Hospital Surveillance Network. Open Forum Infect Dis. 2023 May 7;10(6):ofad244.

Roy Á, Polazzi S, Ploin D, Gillet Y, Javouhey E, **Lina B**; VRS study group in Lyon; Myard-Dury AF, Couray-Targe S, Duclos A, **Casalegno JS**. The increasing age of respiratory syncytial virus-related hospitalisation during COVID-19 pandemic in Lyon was associated with reduced hospitalisation costs. Vaccine. 2023 Jun 7;41(25):3796-3800.

Staadegaard L, Del Riccio M, Wiegersma S, El Guerche-Séblain C, Dueger E, Akçay M, **Casalegno JS**, Dückers M, Caini S, Paget J; NIC Collaborators. The impact of the SARS-CoV-2 pandemic on global influenza surveillance: Insights from 18 National Influenza Centers based on a survey conducted between November 2021 and March 2022. Influenza Other Respir Viruses. 2023 May 11;17(5):e13140.

Saade C, Pozzetto B, Yaugel-Novoa M, Oriol G, **Josset L, Lina B**, Paul S, **Bal A**, Trouillet-Assant S. Long-term humoral response following Delta and Omicron BA.1 co-infection. NPJ Vaccines. 2023 Apr 20;8(1):57.

Guibert N, Trepat K, Pozzetto B, **Josset L**, Fassier JB, Allatif O, Saker K, Brengel-Pesce K, Walzer T, Vanhems P, Trouillet-Assant S; **Lyon-COVID study group**. A third vaccine dose equalises the levels of effectiveness and immunogenicity of heterologous or homologous COVID-19 vaccine regimens, Lyon, France, December 2021 to March 2022. Euro Surveill. 2023 Apr;28(15):2200746.

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.

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.

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. 2023 Jan;95(1):e28126. doi: 10.1002/jmv.28126.

Maurel M, Howard J, Kissling E, Pozo F, Pérez-Gimeno G, Buda S, Sève N, McKenna A, Meijer A, Rodrigues AP, Martínez-Baz I, Mlinarić I, Latorre-Margalef N, Túri G, Lazăr M, Mazagatos C, Echeverria A, Abela S, Bourgeois M, Machado A, Dürrwald R, Petrović G, Oroszi B, Jancoriene L, Marin A, Husa P, Duffy R, Dijkstra F, Gallardo García V, Goerlitz L, **Enouf V**, Bennett C, Hooiveld M, Guiomar R, Trobajo-Sanmartín C, Višekruna Vučina V, Samuelsson Hagey T, Lameiras Azevedo AS, Castilla J, Xuereb G, Delaere B, Gómez V, Tolksdorf K, Bacci S, Nicolay N, Kaczmarek M, Rose AM; **European IVE group**. Interim 2023/24 influenza A vaccine effectiveness: VEBIS European primary care and hospital multicentre studies, September 2023 to January 2024. Euro Surveill. 2024 Feb;29(8):2400089. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.8.2400089.

Sake SM, Zhang X, Rajak MK, Urbanek-Quaing M, Carpentier A, Gunesch AP, Grethe C, Matthaei A, Rückert J, Galloux M, Larcher T, Le Goffic R, Hontonnou F, Chatterjee AK, Johnson K, Morwood K, Rox K, Elgaher WAM, Huang J, Wetzke M, Hansen G, Fischer N, Eléouët JF, **Rameix-Welti MA,** Hirsch AKH, Herold E, Empting M, Lauber C, Schulz TF, Krey T, Haid S, Pietschmann T. *Drug repurposing screen identifies lonafarnib as respiratory syncytial virus fusion protein inhibitor*. Nat Commun. 2024 Feb 8;15(1):1173. doi: 10.1038/s41467-024-45241-y.

Zhang L, Kempf A, Nehlmeier I, Cossmann A, Richter A, Bdeir N, Graichen L, Moldenhauer AS, Dopfer-Jablonka A, Stankov MV, **Simon-Loriere E,** Schulz SR, Jäck HM, Čičin-Šain L, Behrens GMN, Drosten C, Hoffmann M, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 BA.2.86 enters lung cells and evades neutralizing antibodies with high efficiency. Cell. 2024 Feb 1;187(3):596-608.e17. doi: 10.1016/j.cell.2023.12.025.

Durier C, Ninove L, **van der Werf S**, Lefebvre M, Desaint C, Bauer R, Attia M, Lecompte AS, Lachatre M, Maakaroun-Vermesse Z, Nicolas JF, Verdon R, Kiladjian JJ, Loubet P, Schmidt-Mutter C, Corbin V, Ansart S, Melica G, Resch M, Netzer E, Kherabi Y, Tardieu R, Lelièvre JD, Tartour E, Meyer L, de Lamballerie X, Launay O; ANRS002S CoviCompareP group. Incidence of COVID-19 mRNA vaccine symptomatic breakthrough infections during Omicron circulation in adults with or without infection prior to vaccination. Infect Dis Now. 2024 Aug;54(5):104886. doi: 10.1016/j.idnow.2024.104886. Epub 2024 Mar 16. PMID: 38494117.

Pouquet M, Decarreaux D, Di Domenico L, Sabbatini CE, Prévot-Monsacre P, Fourié T, Villarroel PMS, Priet S, Blanché H, Sebaoun JM, Deleuze JF, Turbelin C, Rossignol L, Werner A, Kochert F, Grosgogeat B, Rabiega P, Laupie J, Abraham N, Noël H, **van der Werf S**, Colizza V, Carrat F, Charrel R, de Lamballerie X, Blanchon T, Falchi A. SARS-CoV-2 infection prevalence and associated factors among primary healthcare workers in France after the third COVID-19 wave. Sci Rep. 2024 Mar 5;14(1):5418. doi: 10.1038/s41598-024-55477-9. PMID: 38443618; PMCID: PMC10914718.

Lanièce Delaunay C, Martínez-Baz I, Sève N, Domegan L, Mazagatos C, Buda S, Meijer A, Kislaya I, Pascu C, Carnahan A, Oroszi B, Ilić M, Maurel M, Melo A, Sandonis Martín V, Trobajo-Sanmartín C, **Enouf V**, McKenna A, Pérez-Gimeno G, Goerlitz L, de Lange M, Rodrigues AP, Lazar M, Latorre-Margalef N, Túri G, Castilla J, Falchi A, Bennett C, Gallardo V, Dürrwald R, Eggink D, Guiomar R, Popescu R, Riess M, Horváth JK, Casado I, García MDC, Hooiveld M, Machado A, Bacci S, Kaczmarek M, Kissling E; **European Primary Care Vaccine Effectiveness Group**. COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic infection with SARS-CoV-2 BA.1/BA.2 lineages among adults and adolescents in a multicentre primary care study, Europe, December 2021 to June 2022. Euro Surveill. 2024 Mar;29(13):2300403. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.13.2300403.

Subissi L, Otieno JR, Worp N, Attar Cohen H, Oude Munnink BB, Abu-Raddad LJ, Alm E, 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, Ghedin E, Grant R, Haagmans BL, Happi C, Herring BL, Hodcroft EB, Ikejezie J, Katawera V, Kassamali ZA, Leo YS, Leung GM, Kondor RJ, Marklewitz M, Mendez-Rico J, Melhem NM, Munster V, Nahapetyan K, Naindoo D, Oh DY, Peacock TP, Peiris M, Peng Z, Poon LLM, Rambaut A, Saha S, Shen Y, Siqueira MM, Volz E, Tessema SK, Thiel V, Triki H, **van der Werf S**, von Eije K, Cunningham J, Koopmans MPG, von Gottberg A, Agrawal A, Van Kerkhove MD.

An updated framework for SARS-CoV-2 variants reflects the unpredictability of viral evolution. Nat Med. 2024 May 8. doi: 10.1038/s41591-024-02949-0.

Gressens SB, **Enouf** V, Créon A, Melica G, Lemonnier F, Dupuis J, El Gnaoui T, Hammoud M, Belhadj [5], Corinne Haioun K, Le Bouter A, Gallien S, Le Bras F, Fourati S. Serological responses against seasonal influenza viruses in patients with multiple myeloma treated or untreated with daratumumab after two doses of tetravalent vaccine - 2024 Sep:146:107108. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107108. Epub 2024 May 23.

Planchais C, Fernández I, Chalopin B, Bruel T, Rosenbaum P, Beretta M, Dimitrov JD, Conquet L, **Donati F**, Prot M, Porrot F, Planas D, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Baquero E, **van der Werf S**, Haouz A, **Simon-Lorière E**, Montagutelli X, Maillère B, Rey FA, Guardado-Calvo P, Nozach H, Schwartz O, Mouquet H. Broad sarbecovirus neutralization by combined memory B cell antibodies to ancestral SARS-CoV-2. iScience. 2024 Jun 22;27(7):110354. doi: 10.1016/j.isci.2024.110354.

Vieira Antão A, Oltmanns F, Schmidt A, Viherlehto V, Irrgang P, **Rameix-Welti MA**, Bayer W, Lapuente D, Tenbusch M. Filling two needs with one deed: a combinatory mucosal vaccine against influenza A virus and respiratory syncytial virus. **Front Immunol.** 2024 Jun 21;15:1376395. doi: 10.3389/fimmu.2024.1376395.

Laniece Delaunay C, Melo A, Maurel M, Mazagatos C, Goerlitz L, O'Donnell J, Oroszi B, Sève N, Rodrigues AP, Martínez-Baz I, Meijer A, Mlinarić I, Latorre-Margalef N, Lazăr M, Pérez-Gimeno G, Dürrwald R, Bennett C, Túri G, **Rameix-Welti MA,** Guiomar R, Castilla J, Hooiveld M, Kurečić Filipović S, Samuelsson Hagey T, Dijkstra F, Borges V, Ramos Marín V, Bacci S, Kaczmarek M, Kissling E; European primary care VE group. Effectiveness of COVID-19 vaccines administered in the 2023 autumnal campaigns in Europe: Results from the VEBIS primary care test-negative design study, September 2023-January 2024. **Vaccine.** 2024 Jul 25;42(19):3931-3937. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.05.067.

Laniece Delaunay C, Mazagatos C, Martínez-Baz I, Túri G, Goerlitz L, Domegan L, Meijer A, Rodrigues AP, Sève N, Ilic M, Latorre-Margalef N, Lazar M, Maurel M, Melo A, Andreu Ivorra B, Casado I, Horváth JK, Buda S, Bennett C, de Lange M, Guiomar R, **Enouf V,** Mlinaric I, Samuelsson Hagey T, Dinu S, Rumayor M, Castilla J, Oroszi B, Dürrwald R, O'Donnell J, Hooiveld M, Gomez V, Falchi A, Kurecic Filipovic S, Dillner L, Popescu R, Bacci S, Kaczmarek M, Kissling E; VEBIS Primary Care Vaccine Effectiveness Group. *COVID-19 Vaccine Effectiveness in Autumn and Winter 2022 to 2023 Among Older Europeans* - 2024 Jul 1;7(7):e2419258. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.19258

Euzen V, Xhaard A, Berreira-Ibraim S, Deville L, Quentin A, De Lima Prata PH, Gournay V, Prot M, Rahou Y, Barbet M, Mercier-Delarue S, Peffault De La Tour R, **Simon-Loriere E**, Legoff J. Zanamivir and baloxavir combination to cure persistent influenza and coronavirus infections after hematopoietic stem cell transplant. Int J Antimicrob Agents. 2024 Jul 22;64(3):107281. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107281.

Marchment, G., Brancotte, B., Schmit, M., **Lemoine, F.**, & Cohen-Boulakia, S. *BioFlow-Insight: facilitating reuse of Nextflow workflows with structure reconstruction and visualization.* NAR Genomics and Bioinformatics, 6(3). 2024 Aug 6;6(3):lqae092. doi: 10.1093/nargab/lqae092. eCollection 2024 Sep.

Gascuel, O., & **Lemoine, F.** *Measures of Branch Support in Phylogenetics. Models and Methods for Biological Evolution: Mathematical Models and Algorithms to Study Evolution* (2024): 213.

Morel, M., Zhukova, A., **Lemoine, F.**, & Gascuel, O. *Accurate detection of convergent mutations in large protein alignments with ConDor. ." Genome Biology and Evolution* 16.4 (2024): evae040.

Cohen-Boulakia, S., & **Lemoine, F.** "Workflows for Bioinformatics Data Integration." *Biological Data Integration: Computer and Statistical Approaches* (2024): 53-85.

Participation à publication – Liste de publiants

Amarsy R, Granger B, Fournier S, Monteil C, Trystram D, Siorat V, Jarlier V, Robert J; Members of the Collégiale de Bactériologue – Virologie – Hygiène. *Novel scores relevant to antimicrobial resistance and hospital-acquired infections developed with data from a multi-hospital consortium in the Parisian region of France.* J Hosp Infect. 2024 Jan;143:97-104. doi: 10.1016/j.jhin.2023.09.022.

2023

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.

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.

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.

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.

Djaffardjy, M., Marchment, G., Sebe, C., Blanchet, R., Belhajjame, K., Gaignard, A., **Lemoine, F.,** Cohen-Boulakia, S. Developing and reusing bioinformatics data analysis pipelines using scientific workflow systems. Computational and Structural Biotechnology Journal, 21, 2075-2085. 2023 Mar 7:21:2075-2085. doi: 10.1016/j.csbj.2023.03.003. eCollection 2023.

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, 26(4). 2023 Apr 21;26(4):106413. doi: 10.1016/j.isci.2023.106413. Epub 2023 Mar 15.

Bougeard S, Huneau-Salaun A, Attia M, Richard JB, Demeret C, Platon J, Allain V, Le Vu S, Goyard S, Gillon V, Bernard-Stoecklin S, Crescenzo-Chaigne B, Jones G, Rose N, **van der Werf S**, Lantz O, Rose T, Noël H. Application of Machine Learning Prediction of Individual SARS-CoV-2 Vaccination and Infection Status to the French Serosurveillance Survey From March 2020 to 2022: Cross-Sectional Study. JMIR Public Health Surveill. 2023 Nov 28;9:e46898. doi: 10.2196/46898.

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.

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.

Receveur, M., Ottmann, M., Reynes, JM., Eleouet, JF., **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. 2023 Jan;17(1):e13025. doi: 10.1111/irv.13025. Epub 2022 Oct 17.

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.

Cokelaer, T., Cohen-Boulakia, S., & **Lemoine, F.** Reprohackathons: promoting reproducibility in bioinformatics through training. Bioinformatics, 39(Supplement_1), i11-i20. 2023 Jun 30;39(39 Suppl 1):i11-i20. doi: 10.1093/bioinformatics/btad227.

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.

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.

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.

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. Investigation on SARS-CoV-2 and other coronaviruses in mink farms in France at the end of the first year of COVID-19 pandemic PLoS One. 2023 Aug 25;18(8):e0290444. doi: 10.1371/journal.pone.0290444.

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.

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.

Caro, H., Dollin, S., Biton, A., Brancotte, B., Desvillechabrol, D., Dufresne, Y., Li, B., Kornobis, E., **Lemoine, F.,** Maillet, N., Perrin, A., Traut, N., Néron, B., Cokelaer, T. BioConvert: a comprehensive format converter for life sciences. NAR Genomics and Bioinformatics, 5(3), lqad074. 2023 Aug 21;5(3):lqad074. doi: 10.1093/nargab/lqad074. eCollection 2023 Sep.

Diot C, Richard CA, Risso-Ballester J, Martin D, Fix J, Eléouët JF, Sizun C, **Rameix-Welti MA,** Galloux M. Hardening of Respiratory Syncytial Virus Inclusion Bodies by Cyclopamine Proceeds through Perturbation of the Interactions of the M2-1 Protein with RNA and the P Protein. Int J Mol Sci. 2023 Sep 8;24(18):13862. doi: 10.3390/ijms241813862.

Bourret, J., Borvető, F., & Bravo, I. G. Subfunctionalisation of paralogous genes and evolution of differential codon usage preferences: The showcase of polypyrimidine tract binding proteins. Journal of Evolutionary Biology, 36(10), 1375-1392. 2023 Oct;36(10):1375-1392. doi: 10.1111/jeb.14212. Epub 2023 Sep 5.

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, 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.

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.

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.

Meslé MMI, Sinnathamby M, Mook P; WHO European Region Respiratory Network Group; Pebody R, Lakhani A, Zambon M, Popovici O, Lazăr M, Ljubović AD, Vukmir NR, Altaş AB, Avci E, Łuniewska K, Szymański K, Gargasiene G, Muralyte S, Dziugyte A, Zahra G, Gonçalves AR, Spedaliero T, Fournier G, Alvarez-Vaca D, Petrović G, Tabain I, Prosenc K, Socan M, Protic J, Dimitrijevic D, Druc A, Apostol M, Kalasnikova KK, Nikisins S, Reiche J, Cai W, Meijer A, Teirlinck A, Larrauri A, Casas I, **Enouf V**, Vaux S, Lomholt FK, Trebbien R, Jirincova H, Sebestova H, Rózsa M, Molnár Z, Aspelund G, Baldvinsdottir GE, Cottrell S, Moore C, Kossyvakis A, Mellou K, Sadikova O, Tamm JK, Bossuyt N, Thomas I, Staroňová E, Kudasheva L, Pleshkov B, Ikonen N, Helve O, Dickson E, Curran T, Komissarova K, Stolyarov K, Vysotskaya V, Shmialiova N, Rakočević B, Vujošević D, Abovyan R, Sargsyan S, Zakhashvili K, Machablishvili A, Koshalko O, Demchyshyna I, Mandelboim M, Glatman-Freedman A, Gunson R, Karanwal S, Guiomar R, Rodrigues AP, Bennett C, Domegan L, Kalaveshi A, Jakupi X, Ovliyakulova G, Korsun N, Vladimirova N. *Seasonal and inter-seasonal RSV activity in the European Region during the COVID-19 pandemic from autumn 2020 to summer 2022 2023* - Nov 20;17(11):e13219. doi: 1.1111/irv.13219.

Zaharias, P., **Lemoine, F.,** & Gascuel, O. *Robustness of Felsenstein's Versus Transfer Bootstrap Supports With Respect to Taxon Sampling*. Systematic Biology, 72(6), 1280-1295. 2023 Dec 30;72(6):1280-1295. doi: 10.1093/sysbio/syad052.

Communications nationales

Enfissi A. et **Rousset D**.: Surveillance génomique des virus respiratoires et des arbovirus aux Antilles et en Guyane. Séminaire Emergen 2.0, le 06/06/2024.

Regue H., Lefèvre A., Semanas Q., Destras G., Morfin-Sherpa F., **Lina B**., **Bal A**., **Simon B**., **Josset L**., **Escuret V**. Dynamics of metapneumovirus genotypes revealed by whole-genome sequencing Lyon, France, 2017-2021. Communication orale aux Journées Francophones de Virologie (JFV), Mars 2023, Paris

Zarlenga B., **Gaymard A.**, Wallet F., Richard J-C., Lukaszewicz A-C., **GenEPII Study group**., Billaud G., Morfin F., Frobert E. Pulmonary herpes simplex virus (HSV) reactivation in COVID-19 patients hospitalized in ICU. RICAI 2023, Paris

Lemoine F. Journées du réseau reproductibilité : « Promoting reproducibility in bioinformatics with Reprohackathons »- Mars 2023

Lemoine F. Kickoff meeting, projet ShaireFAIR: “Importance of workflows in evolutionary bioinformatics” Nov 2023

Lemoine F. Journées du réseau reproductibilité : “ Etat des lieux des formations à la reproductibilité en France » Mars 2024

Bourret, J. Communication orale pendant les Journées Nationales d'Infectiologie "Les virus respiratoires : en constante évolution". (30 mn environ)**.** 12 juin 2024

Communications internationales

Parraud D., Grosbois C., Brengel-Pesce K., Mommert M., Guichard A., Fleurie A., Cheynet V., Morfin-Sherpa F., **Gaymard A.,** Trouillet-Assant S. Monitoring of nasal type I IFN response during viral respiratory infections: respiferon study. ESCV, Septembre 2023, Milan

Lemoine F. ISMB2023: "Reprohackathons : Promoting reproducibility in bioinformatics through training" Juil. 2023

Lemoine F. MCEB2024: " The Bayesian phylogenetic bootstrap and its application to short branches and trees" Juin 2024

Fourati S, **Reslan A, Casalegno JS**, Marot S, Schnuriger A, Chollet L, Pillet S, Trémeaux P, Dossou NC, Gault E, Salmona M, Mirand A, Imbert BM, Larrat S, Moisan A, Veyrenche N, Engelmann I, Henry A, Handala L, Avettand-Fenoel V, Brichler S, Stephan V, Audureau E, **Rameix-Welti MA.** Characterization of RSV full-length viral genomes after Nirsevimab breakthrough infections in a large national observational real-world study conducted in France 26th Annual Conference of the European Society for Clinical Virology, Frankfort. September 18-21, 2024**.**

Conférences invitées

Lina B, COVID-19, bilan et perspective – produire des connaissances scientifiques en temps de crise, ANR &ANRS-MIE, Paris 2 février 2023

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

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

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

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

Lina B, Biodiversité des génomes viraux, avec un focus sur le SARS-CoV-2 : détection et analyse de la variabilité des génomes viraux dans l'environnement. Colloque de l'académie d'agriculture sur l'ADN et l'ARN environnemental, Paris septembre 2023

Lina B, les virus influenza, colloque des académies de médecine et vétérinaires, Maison Alfort octobre 2023

Lina B, Comment investiguer un virus émergent ? Journées de formation en microbiologie, Lausanne, novembre 2023

Lina B, Surveillance moléculaire des virus des infections respiratoires. Formation SpF sur le typage moléculaire pour la surveillance et le contrôle des maladies infectieuses, Saint Maurice, décembre 2023

Lina B, Co-infections à virus respiratoires, 43e RICAI, Paris décembre 2023

Escuret V. Un vaccin trivalent ou quadrivalent ? Communication orale au Congrès digital Prescriptions et parcours de soins chez le sujet âgé (PAPA), 7ème édition, 13 Juin 2024

Rameix-Welti MA, Integrative Structural Biology Meeting, Marseille. Respiratory Syncytial Viral Factories are druggable biocondensates, 2023

Rameix-Welti MA, Journée scientifique de l'alliance nationale pour les sciences du vivant et de la santé – Paris. Liquid viral factories: the example of respiratory syncytial virus, 2023

Rameix-Welti MA, PANTHER Technical Flu Meeting Institut Pasteur, Paris, France. « Influenza viruses: intra host dynamics », 2023

Rameix-Welti MA, Séminaire AC vaccin viroses respiratoires de l'ANRS MIE Thury-Sous-Clermont, Oise. Animation d'un atelier sur le sujet VRS et évolution virale, 2024 (janv)

Rameix-Welti MA, RSV surveillance meeting, reseau PROMISE, Bilthoven, The Netherlands. Surveillance du VRS dans le cadre de l'introduction du nirsevimab en France, 2024 (fev)

Rameix-Welti MA, Les journées I-reivac. Stratégies préventives VRS Mécanismes action et échappement 2024 (mars)

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, Laboratory-based and Point of Care diagnosis ESWI Symposium - Seasonal influenza, COVID-19 and RSV: where do we go?, 34th ECCMID, Barcelona, Spain, April 2024

Van der Werf S, ESCMID-appointed chair. COVID-19: are we meeting the challenge? Pfizer-ECCMID Satellite Symposium, 34th ECCMID, Barcelona, Spain, April 2024.

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

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Participation du CNR-IPG à la mise en place d'un laboratoire d'épidémiologie dans les eaux usées (Epid'Eau) dans le cadre d'une collaboration entre le Laboratoire de Virologie et le Laboratoire Hygiène et Environnement de l'IPG.

Dans le cadre de ce projet, l'IPG a rejoint le consortium Obépine et participe notamment aux projets ANRS-MIE POLIOVIRUS et SISP&EaU (Surveillance Intégrative en Soins Primaire & des Eaux Usées).

L'objectif du CNR à travers son implication dans ce laboratoire Epid'Eau est le développement d'outils alternatifs de surveillance dans les eaux usées susceptibles de venir compléter la surveillance épidémiologique existant en Guyane en s'affranchissant notamment de biais liés aux comportements humains et à l'offre de soins.

De premiers résultats viennent renforcer l'intérêt tout particulier de cette approche en Guyane avec une reprise de la circulation du SARS-CoV-2, détectable dès la semaine 17-2024 dans les eaux usées des différentes STEPs de Guyane soit 5 semaines avant les premiers signaux détectés dans la surveillance : après une activité très faible en début d'année et 10 semaines sans détection, ni activité de séquençage de la semaine 12 à la semaine 21, il a fallu attendre la semaine 22-2024 pour une première PCR positive et 8 demandes de séquençage au CNR.

8. Programme d'activité pour les années suivantes

Evolution de la surveillance génomique

Santé publique France et le Centre National de Référence Virus des Infections Respiratoires (CNR-VIR) ont convenu de faire évoluer la surveillance des variants du SARS-CoV-2, en cohérence avec la sortie de l'état de crise sanitaire et dans une optique de surveillance intégrée des infections respiratoires aigües.

En pratique, cette évolution se traduira par une modification dans les circuits de remontée des prélèvements pour séquençage aléatoire vers le CNR-VIR (enquêtes Flash). Les données de la surveillance génomique du SARS-CoV-2 continueront à être intégrées aux bulletins épidémiologiques de Santé publique France et feront l'objet de publications dédiées si la situation le justifie.

Le 23 septembre 2024 aura lieu la dernière enquête Flash organisée par Santé publique France. Après cette date, l'envoi de prélèvements vers le CNR-VIR sera coordonné par celui-ci via deux modalités détaillées ci-dessous.

La surveillance génomique de l'ensemble des virus respiratoires en milieu hospitalier sera renforcée autour des indications de séquençage ciblé, tel que définies par les sociétés savantes. Elle passera soit par l'envoi de prélèvements au CNR-VIR, soit par du séquençage réalisé localement et dont les résultats devront être déposés sur la base EMERGEN-DB et partagés sur GISAID. Ces indications de séquençage ciblé concernent à la fois le SARS-CoV-2, les virus de la grippe et le VRS.

La surveillance génomique aléatoire en milieu communautaire (laboratoires de biologie médicale de ville) sera recentrée autour du réseau des laboratoires de biologie médicale RELAB, animée par le CNR-VIR. D'autre part, dans le cadre des indications de séquençage ciblé* mentionnées précédemment, l'ensemble des laboratoires de biologie médicale de ville pourra toujours envoyer des prélèvements.

Surveillance intersaison

Durant l'intersaison, la surveillance des virus respiratoires reste limitée. RELAB restera actif en continu pour permettre un suivi, en temps réel et notamment durant les intersaisons, la surveillance des virus respiratoires au sein de la population. Un potentiel signal épidémique pourra être documenté virologiquement et cliniquement. Par ailleurs, cette surveillance intersaison permet de suivre l'évolution antigénique et génomique des virus grippaux, données essentielles pour anticiper l'ampleur de l'épidémie saisonnière ainsi que pour la préparation de la composition vaccinale du vaccin contre la grippe.

Développement du réseau RELAB

L'entrée de deux nouveaux groupements va permettre d'élargir la couverture géographique et d'obtenir plus de données et de prélèvements. BioLBS et INOVIE GEN-BIO vont rejoindre RELAB pour la prochaine saison. RELAB est également en cours de déploiement dans les DROM avec une phase pilote prévue avant la fin de l'année à La Réunion.

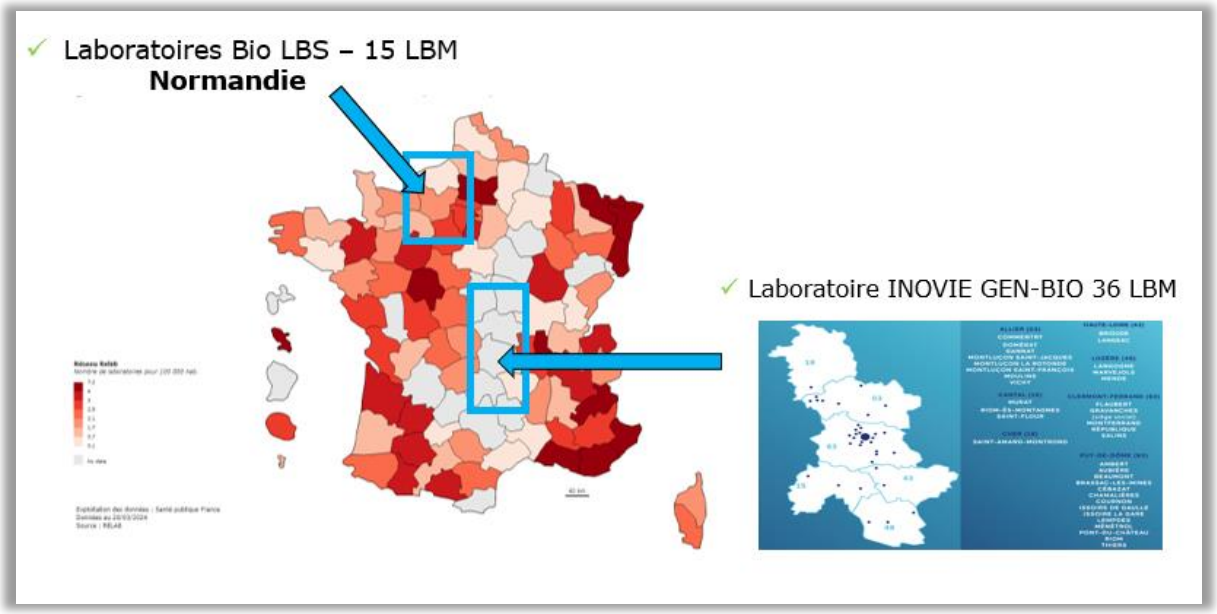


Figure 25 : Laboratoires Bio LBS et INOVIE

Collection de sera de patients communautaires par le réseau RELAB

Le CNR souhaite avoir la possibilité d'effectuer des comparaisons de l'immunité humorale de la population générale vis-à-vis d'un pathogène. Pour cela il est prévu de comparer les taux d'anticorps contre un virus donné avant et après sa période de circulation. Les pathogènes étudiés peuvent être :

1) des variants d'intérêt de virus respiratoire sous surveillance comme le SARS-CoV-2 ou les virus influenza. Dans ce cas l'immunité de la population vis-à-vis d'un variant donné avant sa circulation permettra d'évaluer le niveau d'échappement attendu de ce variant.

2) un pathogène émergent. A ce titre la période des JO représente un risque particulier du fait d'un large mélange de d'individus venus du monde entier. Cette collection servira au besoin de référence pré-JO en cas de suspicion de diffusion anormale d'un pathogène comme un arbovirus.

L'objectif est donc la constitution d'une sérothèque de patients communautaires qui sera utilisée pour répondre à 3 questions :

- Niveau de neutralisation des sera vis-à-vis des nouveaux variants SARS-CoV-2 (JN1*) de la population.
- Niveau de base de l'immunisation contre un pathogène X susceptible de diffuser pendant la période de JO 2024 (à comparer à une seconde collecte à partir de mi-septembre 2024 le cas échéant)
- Niveau de base d'immunisation contre un pathogène hivernal (à comparer une collecte en fin d'hiver (mars 2025).

Bulletins

Les données RELAB (virus grippaux, VRS et SARS-CoV-2) seront intégrées pour la préparation des bulletins hebdomadaires de Santé Publique France.

Structuration d'un réseau européen de laboratoires en support d'essais cliniques

Le CNR-HCL a participé activement à la réalisation des charges virales normalisées dans les prélèvements respiratoires pour des essais contrôlés randomisés (DisCoVeRy et Barisolidact) au sein du projet EU-Response, afin

d'évaluer l'efficacité antivirale de différentes molécules contre le SARS-CoV-2. Ce projet a permis la mise en place d'un réseau de laboratoires en Europe, le réseau VIRvOLT, qui est constitué de laboratoires de biologie moléculaire capables en temps réel de réaliser des charges virales normalisées comparables entre les centres avec la même technique permettant ainsi de compiler en un temps réduit des résultats d'efficacité antivirale in vivo, (https://eu-response.eu/virology-network/). Le CNR-HCL coordonne le réseau VIRvOLT et a pour objectifs d'intégrer de nouveaux laboratoires en Europe et de co-développer avec bio Mérieux des techniques de mesure de charges virales vis à vis d'autres virus respiratoires (grippe, VRS) ainsi que vis à vis d'un potentiel nouveau virus en cas d'émergence. Le réseau VIRvOLT peux être sollicité pour divers essais thérapeutiques et fera partie intégrante du projet EU-ProAct.

.

9. Annexes

9.1 ANNEXE 1 : Missions & Organisation du CNR

9.1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Les missions du CNR sont dans la continuité des objectifs affichés lors des deux dernières années.

A la lumière de la période 2020 – 2022, période révélatrice des enjeux majeurs que pose la surveillance des virus des infections respiratoires, et de la nécessaire robustesse et réactivité des réponses devant être apportées de la part du CNR, l'organisation du CNR s'est modifiée fortement, renforçant ses réseaux, ses capacités d'analyse et sa réactivité notamment dans le domaine du séquençage. Concomitamment, le CNR a maintenu des capacités de surveillance et d'investigation pour tous pathogènes appartenant à son périmètre d'expertise (Influenza virus, SARS-CoV-2, Virus Respiratoire Syncytial, autres virus respiratoires), et fournir à Santé Publique France, à la Direction Générale de la Santé, à l'European CDC et à l'OMS, l'ensemble des éléments de surveillance habituels pour ces virus.

Cette capacité de renforcer la surveillance (réseau RENAL notamment), l'investigation et l'expertise sur l'ensemble de son périmètre est le reflet de l'adaptabilité dont fait preuve les laboratoires du CNR, en consolidant les acquis et en assumant les différents piliers de la communication aux autorités de santé sur les virus respiratoires. Ainsi la bascule des enquêtes Flash pour le SARS-CoV-2 vers le CNR, le renforcement de la surveillance moléculaire du VRS en accompagnement de l'utilisation du Nirvezimab ®, et la détection précoce de virus H1N1pdm09 avec un profil de resistance a l'Oselamivir ® illustrent cette capacité de consolidation de la capacité de surveillance des virus respiratoires, et de la réponse aux émergences.

Parmi les émergences à surveiller, le risque zoonotique H5 est élevé, comme l'illustre l'épisode Grippe bovine aux USA. Nous avons renforcé les liens avec les LNR de l'ANSES, avons développé des outils diagnostiques innovants et rapides incluant la génomique, et consolidés techniques plus conventionnelles. Le protocole SAGA auquel le CNR a été associé (surveillance active du risque H5) devra être consolidé.

Enfin, la lisibilité internationale des laboratoires du CNR est très forte. Par la présence du CNR-IPP comme laboratoire OMS H5 et SARS-CoV-2, du CNR-HCL et IPP comme sites de formation du programme EUPHEM de l'ECDC, la participation des membres du CNR comme *temporary advisors* dans les instances de l'OMS notamment pour COVINET et de l'ECDC via AURORAE, les membres du CNR sont des interlocuteurs fréquemment sollicités pour participer à des expertises de très haut niveau.

Cette expertise est aussi reconnue au niveau national (HAS, ANSM, HCSP, DGS, ANSES, CS COVID-19). La participation aux structures d'expertise et aux réseaux internationaux sera maintenue et renforcée.

9.1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Noms et Prénoms	Fonction	Qualification	ETP 2024	Organisme payeur
LINA Bruno	Biologiste	PU-PH	0,3	HCL
VALETTE Martine	Biologiste	PA	0,8	HCL
BOUSCAMBERT Maude	Biologiste	PH	0,2	HCL
ESCURET Vanessa	Biologiste	MCU-PH	0,1	HCL
JOSSET Laurence	Biologiste	MCU-PH	0,05	HCL
CASALEGNO Jean-Sébastien	Biologiste	MCU-PH	0,2	HCL
GAYMARD Alexandre	Biologiste	PHU	0,2	HCL
BAL Antonin	Biologiste	PH	0,4	HCL
OBLETTE Antoine	Ingénieur	Ingénieur	1	HCL
THOMAS Céline	Secrétaire	Secrétaire	0,4	HCL
TRISTAN Lionel	Cadre de santé	Cadre de santé	0,11	HCL
BERGAUD Nathalie	Cheffe de projet	Master 2	0,47	HCL
FANGET Rémi	Technicien	BTS	1	HCL
SOCRATOUS Clio	Technicienne	BTS	0,9	HCL
OMBOODOI-LAFAYE Nomin	Technicienne	DETLM	1	HCL
ROBIN Lucie	Technicienne	BTS	1	HCL
BURFIN Gwendolyne	Technicienne	BTS	0,9	HCL
REGUE Hadrien	Bioinformaticien	Bioinformaticien	1	HCL

IPP (Institut Pasteur Paris)

Noms et Prénoms	Qualifications*	ETPT	Employeur
RAMEIX-WELTI Marie-Anne (*)	Scientifique, médecin biologiste, responsable	0,40	APHP
PEREZ BERCOFF Danielle	Scientifique, responsable adjoint	0,75	Institut Pasteur
ENOUF Vincent	Scientifique, responsable adjoint	0,50	Institut Pasteur
DOUHERET Chloé	Cadre scientifique (conformité MOT, OGM & data management)	0,80	Institut Pasteur
MARTI Léa	Ingénieur(e)	0,75	Institut Pasteur
YAB Emilie	Ingénieur(e)	0,80	Institut Pasteur
DELAGE Vincent	Technicien(ne) de laboratoire	0,90	Institut Pasteur
FOFANAFatoumata	Technicien(ne) de laboratoire	0,90	Institut Pasteur
FENELON Babbitha	Technicien(ne) de laboratoire	0,90	Institut Pasteur
BADU Gloria	Technicien(ne) de laboratoire	0,90	Institut Pasteur
JEYARAJAH Banujaa	Technicien(ne) de laboratoire	0,90	Institut Pasteur
RAHOU Yannis	Technicien(ne) de laboratoire	0,90	Institut Pasteur
AVONS Léa	Technicien(ne) de laboratoire	0,90	Institut Pasteur
PREJEAN Florian	Technicien(ne) de laboratoire	0,90	Institut Pasteur
BEZOT Emma	Technicien(ne) de laboratoire	0,90	Institut Pasteur

BOURRET Jérôme	Bio-informaticien(ne)	1,00	Institut Pasteur
BERREIRA IBRAIM Samar	Bio-informaticien(ne)	0,80	Institut Pasteur
LEMOINE Frédéric	Bio-informaticien(ne)	0,60	Institut Pasteur
GRANATA Valérie	Assistant(e) administrative	0,40	Institut Pasteur
ARTEMIS MATRAKIS	Assistant(e) administrative	0,90	Institut Pasteur
	TOTAL	15,80	

(*) mise à disposition dans le cadre d'une convention de reversement à l'organisme employeur

CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Noms et Prénoms	Fonction	Qualification	ETP 2024	Organisme payeur
Gourdé Anne-Julie	Technicienne	BTS	0	CHU
M'nemosyme Nicolas	Bioinformaticien	Master 2	0.8	CHU
Jaffar Bandjee Marie-Christine	Biologiste	MD, PhD	0	CHU
Souply Laurent	Biologiste responsable	Pharm D	0.05	CHU

IPG (Institut Pasteur Guyane)

Noms et Prénoms	Fonction	Qualification	ETP 2024	Organisme payeur
ROUSSET Dominique	Responsable du CNR	MD, PhD, HDR	0,2	IPP
ENFISSI Antoine	Responsable adjoint	PhD	0,7	IPG
LAVERGNE Anne	Responsable adjoint	PhD, HDR	0,1	IPP
BREMAND Laetitia	Technicien	BTS	0,4	IPG
LAGRAVE Alisé	Ingénieur	Ingénieur	0,2	IPG
TIRERA Sourakhata	Bioinformaticien	Bioinformaticien, PhD	0,05	IPG
à recruter	Technicien	BTS	0,4	IPG
BRIAND Dominique	Secrétaire	Secrétaire	0,2	IPG

9.1.3 Locaux et équipements

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Plan des locaux du Centre de Biologie Nord – IAI – 5è étage