

# RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2026

*Saison 2025-2026***CNR Virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-coV2)**

|                                  | Organisme / Structure d'hébergement | Responsable             |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| <b>Laboratoire Coordonnateur</b> | Hospices Civils de Lyon (HCL)       | Bruno LINA              |
| <b>Laboratoire Associé</b>       | Institut Pasteur Paris (IPP)        | Marie-Anne RAMEIX-WELTI |
| <b>Laboratoire Associé</b>       | Institut Pasteur de la Guyane (IPG) | Dominique ROUSSET       |
| <b>Laboratoire Associé</b>       | 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 10 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.
- Les annexes 3 à 10 regroupent 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 des annexes 3 à 10, 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

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Guide de remplissage.....                                                                   | 2         |
| Résumé analytique.....                                                                      | 5         |
| Faits marquants.....                                                                        | 5         |
| Executive summary .....                                                                     | 6         |
| Highlights 6                                                                                |           |
| <b>1. Missions et organisation du CNR .....</b>                                             | <b>6</b>  |
| 1.1 Organigramme .....                                                                      | 7         |
| 1.2 Mission et organisation .....                                                           | 8         |
| 1.3 Démarche qualité.....                                                                   | 8         |
| <b>2. Activités d'expertise .....</b>                                                       | <b>12</b> |
| 2.1 Évolution des techniques .....                                                          | 12        |
| 2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse .....                          | 17        |
| 2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires .....                                 | 19        |
| 2.4 Collections de matériel biologique .....                                                | 20        |
| 2.5 Activités d'expertise .....                                                             | 22        |
| 2.6 Activités de séquençage .....                                                           | 23        |
| 2.7 Partage de séquences produites par les CNR.....                                         | 27        |
| <b>3. Activités de surveillance .....</b>                                                   | <b>29</b> |
| 3.1 Description du réseau de partenaires .....                                              | 29        |
| 3.1.1 REseau NATIONAL des Laboratoires (RENAL) .....                                        | 29        |
| 3.1.2 Le réseau RELAB – Réseau de laboratoires communautaires .....                         | 30        |
| 3.1.3 Réseau Sentinelles.....                                                               | 31        |
| 3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections .....                | 34        |
| 3.2.1 Circulation et caractérisation des virus influenza .....                              | 34        |
| 3.2.2 Circulation et caractérisation des VRS .....                                          | 45        |
| 3.2.3 Circulation et caractérisation du SARS-CoV-2 .....                                    | 49        |
| 3.2.4 Circulation et caractérisation des autres viroses respiratoires.....                  | 51        |
| 3.2.5 Analyse des co-détections de virus respiratoires.....                                 | 53        |
| 3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux.....            | 55        |
| 3.3.1 Surveillance de la sensibilité des virus influenza aux antiviraux .....               | 55        |
| 3.3.2 Surveillance phénotypique de la sensibilité du SARS-CoV-2 aux antiviraux.....         | 59        |
| 3.3.3 Surveillance de la résistance du VRS aux anticorps monoclonaux .....                  | 61        |
| 3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux .....           | 62        |
| 3.4.1 Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France..... | 62        |
| 3.4.2 Contribution aux réseaux de surveillance européens .....                              | 63        |
| 3.4.3 Contribution aux réseaux de surveillance de l'OMS et autres réseaux globaux .....     | 63        |
| 3.4.4 Contribution à la surveillance zoonotique .....                                       | 64        |
| 3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance .....                       | 65        |
| 3.5.1 Enquête « Flash grippe » hospitalière .....                                           | 65        |
| 3.5.2 Surveillance génomique du SARS-CoV-2 dans les eaux usées.....                         | 66        |

|                                                                                                                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.5.3 Étude sur la sévérité de la grippe aux urgences des HCL.....                                                                                                                              | 67        |
| <b>4. Alertes.....</b>                                                                                                                                                                          | <b>68</b> |
| <b>5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil .....</b>                                                                                                    | <b>71</b> |
| 5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé.....                                                                                                                                       | 71        |
| 5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires .....                                                                                                                                         | 74        |
| 5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...) .....                                                                                                                  | 75        |
| <b>6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR .....</b>                                                                                                      | <b>77</b> |
| 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.....                                             | 77        |
| 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.....                                         | 82        |
| <b>7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux ____</b>                                                                         | <b>90</b> |
| <b>8. Programme d'activité pour les années suivantes .....</b>                                                                                                                                  | <b>91</b> |
| <b>9. Annexes .....</b>                                                                                                                                                                         | <b>92</b> |
| 9.1 Annexe 1 : Missions & organisation du CNR-VIR.....                                                                                                                                          | 92        |
| 9.1.1 Missions du CNR-VIR et de ses éventuels laboratoires associés .....                                                                                                                       | 92        |
| 9.1.2 Organisation du CNR-VIR et de ses éventuels laboratoires associés.....                                                                                                                    | 93        |
| 9.1.3 Locaux et équipements.....                                                                                                                                                                | 96        |
| 9.1.4 Collections de matériel biologique .....                                                                                                                                                  | 104       |
| 9.1.5 Démarche qualité du laboratoire.....                                                                                                                                                      | 104       |
| 9.2 Annexe 2 : Capacités techniques du CNR-VIR .....                                                                                                                                            | 107       |
| 9.2.1 Liste des techniques de référence.....                                                                                                                                                    | 107       |
| 9.2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR.....                                                                                                                                         | 109       |
| 9.3 Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques) .....                                                                                                               | 110       |
| 9.3.1 Permanence du CNR .....                                                                                                                                                                   | 110       |
| 9.3.2 Autorisations MOT .....                                                                                                                                                                   | 110       |
| 9.3.3 Autorisations d'exercer la biologie médicale.....                                                                                                                                         | 112       |
| 9.4 Annexe 4 : Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo.....                                                                                                                  | 112       |
| 9.5 Annexe 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 .....                      | 112       |
| 9.6 Annexe 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 ..... | 112       |
| 9.7 Annexe 7 : Autres remarques à destination du comité des CNR.....                                                                                                                            | 113       |
| 9.8 Annexe 8 : Recensement des collections de matériels biologiques (non destinées à être rendues publiques) .....                                                                              | 113       |
| 9.9 Annexe 9 : Autres virus respiratoires : détail par type .....                                                                                                                               | 116       |
| 9.10 Annexe 10 : Résistance du virus de la grippe aux antiviraux .....                                                                                                                          | 117       |

## RESUME ANALYTIQUE

### Faits marquants

Grâce à la mobilisation coordonnée de ses quatre laboratoires, le Centre National de Référence des virus des infections respiratoires (CNR-VIR) a assuré l'ensemble de ses missions de surveillance, d'expertise, de conseil et d'alerte au cours de la saison 2025-2026. À travers la coordination des réseaux RENAL et RELAB, le CNR-VIR a maintenu une surveillance virologique continue, en temps réel, couvrant à la fois les secteurs hospitalier et communautaire.

La saison grippale a été marquée par la co-circulation des virus A(H1N1)pdm09 et A(H3N2). La caractérisation phénotypique et génomique des virus circulants a mis en évidence la distance antigénique entre les virus A(H3N2) du sous-clade K et la souche vaccinale 2025-2026. Elle a aussi montré la progression, chez les virus A(H1N1)pdm09, de la double mutation NA:I223V+S247N, associée à une baisse modérée de la sensibilité à l'oseltamivir. Pour la troisième saison consécutive, les données du réseau RELAB ont permis d'estimer l'efficacité vaccinale en quasi-temps réel et par classe d'âge. Chez les personnes de 65 ans et plus, elle était de 23 % (IC 95 % : 13-31) contre la grippe A. Enfin, une étude menée dans trois services d'urgence a montré que l'infection par un virus A(H3N2) du sous-clade K était associée à un sur-risque modéré d'hospitalisation par rapport aux infections à A(H1N1)pdm09.

Concernant les autres virus respiratoires, une circulation soutenue des rhinovirus, des virus parainfluenza et des coronavirus saisonniers a par ailleurs été observée au cours de la période, notamment au sein du réseau hospitalier RENAL. L'épidémie de VRS a, elle, été marquée par une prédominance inhabituelle du lignage A.D.3.11. Aucun phénomène d'échappement au nirsevimab n'a été détecté dans le cadre de la surveillance, tandis que l'émergence de VRS-B résistants a été confirmée chez des nourrissons traités. La circulation du SARS-CoV-2 est restée limitée au cours de la période ; la surveillance génomique a néanmoins permis d'identifier et de suivre l'émergence et la progression des variants NB.1.8.1, XFG et BA.3.2 à partir de janvier 2026, aussi bien dans la population que dans les eaux usées. Enfin, le CNR-VIR a assuré le diagnostic, le suivi virologique et sérologique ainsi que la caractérisation génomique par métagénomique de deux cas importés de MERS-CoV en novembre 2025. Il a également conduit les investigations virologiques auprès de près de 60 personnes contacts de ces deux cas, co-voyageurs et personnels soignants, sans identifier de transmission secondaire confirmée.

Le CNR-VIR a maintenu et renforcé ses interactions avec les laboratoires hospitaliers et de ville par l'organisation de réunions d'animation, la mise en place d'évaluations externes de la qualité (EEQ) et la conduite de l'enquête « Flash grippe » en milieu hospitalier. Il a également développé ou consolidé plusieurs approches de surveillance et de caractérisation : analyse de la réponse immunitaire contre les virus influenza sur sérums humains, séquençage des virus respiratoires dans les eaux usées et séquençage métagénomique appliqué aux virus respiratoires autres que la grippe, le SARS-CoV-2 et le VRS. À l'échelle internationale, le CNR-VIR participe aux différents réseaux de surveillance ainsi qu'aux points de situation réguliers coordonnés par l'OMS et l'ECDC.

## EXECUTIVE SUMMARY

### Highlights

Through the coordinated efforts of its four laboratories, the National Reference Centre for Respiratory Viruses (CNR-VIR) fulfilled all of its surveillance, expert, advisory and alert missions during the 2025–2026 season. By coordinating the RENAL and RELAB networks, the CNR-VIR maintained continuous, real-time virological surveillance covering both hospital and community settings.

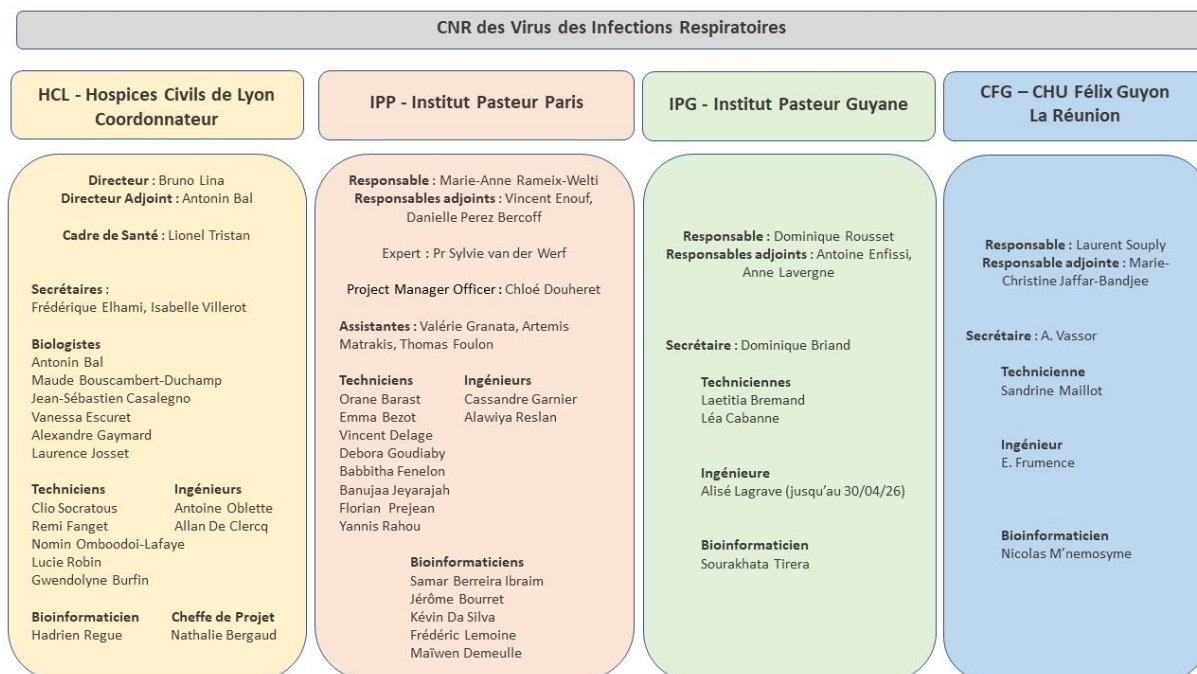
The influenza season was characterised by the co-circulation of A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses. Phenotypic and genomic characterisation of circulating viruses revealed an antigenic distance between A(H3N2) viruses of subclade K and the 2025–2026 vaccine strain. It also showed the progression, among A(H1N1)pdm09 viruses, of the NA:I223V+S247N double mutation, which is associated with a moderate reduction in susceptibility to oseltamivir. For the third consecutive season, data from the RELAB network made it possible to estimate vaccine effectiveness in near real time and by age group. Among people aged 65 years and over, vaccine effectiveness against influenza A was 23% (95% CI: 13–31). Finally, a study conducted in three emergency departments showed that infection with an A(H3N2) subclade K virus was associated with a moderately increased risk of hospitalisation compared with A(H1N1)pdm09 infection.

Regarding other respiratory viruses, sustained circulation of rhinoviruses, parainfluenza viruses and seasonal coronaviruses was observed during the period, particularly within the RENAL hospital network. The RSV epidemic was marked by an unusual predominance of the A.D.3.11 lineage. No escape from nirsevimab was detected through surveillance, whereas the emergence of resistant RSV-B was confirmed in treated infants. SARS-CoV-2 circulation remained limited during the period; genomic surveillance nevertheless made it possible to identify and monitor the emergence and spread of the NB.1.8.1, XFG and BA.3.2 variants from January 2026, both in the population and in wastewater. Finally, the CNR-VIR provided the diagnosis, virological and serological follow-up, and metagenomic characterisation of two imported MERS-CoV cases in November 2025. It also conducted virological investigations among nearly 60 contacts of these two cases, including fellow travellers and healthcare workers, without identifying any confirmed secondary transmission.

The CNR-VIR maintained and strengthened its interactions with hospital and community laboratories by organising network meetings, setting up external quality assessments (EQAs) and conducting the “Flash influenza” survey in hospitals. It also developed or consolidated several surveillance and characterisation approaches: analysis of the immune response to influenza viruses using human sera, sequencing of respiratory viruses in wastewater, and metagenomic sequencing applied to respiratory viruses other than influenza, SARS-CoV-2 and RSV. At international level, the CNR-VIR takes part in the various surveillance networks and in the regular situation updates coordinated by WHO and ECDC.

# 1. Missions et organisation du CNR

## 1.1 Organigramme



### HCL (Hospices Civils de Lyon)

Départ à la retraite de Martine Valette, Directrice Adjointe, le 17/07/2025, remplacée par Antonin Bal.

Arrivée de Stéphanie Dan, bioinformaticienne dans la suite du projet Seq4PI, CDD du 01/10/2025 au 31/12/2025.

Arrivée d'Allan de Clercq au 1<sup>er</sup> septembre 2025, en alternance sur fonds recherche, en charge du développement de la partie gestion de données, analyse et modélisation. Il rejoint l'équipe du CNR en septembre 2026.

Départ de Céline Thomas, le 7 octobre 2025, remplacée par Isabelle Villerot.

L'activité médicale du CNR des virus des infections respiratoires – laboratoire coordonnateur HCL repose sur un total de 1,15 ETP de biologistes financés dans le cadre du CNR. Le complément de temps médical mobilisé pour ces activités est pris en charge par les Hospices Civils de Lyon (HCL) et l'Université. (Détails en section 9.1.2, Annexe 1).

### IPP (Institut Pasteur Paris)

L'équipe d'ingénieurs a été renouvelée, avec les départs de Céline Amadori et de Léa Marti le 01/04/2026, et l'arrivée de Cassandre Garnier le 07/04/2026.

L'équipe technique a accueilli Orane Barast du 06/10/2025 au 31/08/2026 et Léa Avon a quitté le CNR le 31/03/2026.

Maïwenn Demeulle est arrivée pour un an dans l'équipe de bio-informatique le 01/12/2025.

L'assistante Artemis Matrakis est revenue de congé parental le 12/01/2026.

### IPG (Institut Pasteur Guyane)

Départ d'Alisé Lagrave le 30/04/2026, non remplacée à ce jour.

### CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Remplacement de la technicienne de séquençage, Anne-Julie Gourde par Sandrine Maillot.

## Nouveaux équipements

### HCL (Hospices Civils de Lyon)

Deux ABI 7500 ont été remplacés par deux QuantStudio 6 (Applied Biosystems) afin de moderniser les capacités de PCR en temps réel. Une ultracentrifugeuse partagée par plusieurs secteurs de virologie a également été remplacée par une Sorvall WX 80+. Le plateau de séquençage s'est doté d'un séquenceur MiSeq et d'un automate d'extraction eMag. Ces investissements ont été intégralement financés par les Hospices Civils de Lyon, dans le cadre de l'apport de la structure d'accueil.

## 1.2 Mission et organisation

Le Centre National de Référence (CNR-VIR) des virus des infections respiratoires a pour mission principale de contribuer à la surveillance épidémiologique, à la caractérisation virologique et au suivi de la sensibilité aux antiviraux des virus respiratoires d'intérêt, dont la grippe et le SARS-CoV-2. Son organisation repose sur un laboratoire coordonnateur (HCL, Lyon) et trois laboratoires associés (IPP à Paris, IPG en Guyane et CFG à La Réunion), permettant une couverture nationale intégrant les départements et régions d'outre-mer (DROM). Cette structuration garantit la complémentarité des expertises : les laboratoires rattachés aux hôpitaux assurent un lien direct avec les flux hospitaliers, tandis que les instituts de recherche apportent leur savoir-faire en développement méthodologique, en bio-informatique et en innovation technologique. La présence de quatre sites répartis entre la métropole et l'outre-mer permet de répondre efficacement aux enjeux de représentativité géographique et de réactivité, en tenant compte des spécificités épidémiologiques locales. Les prélèvements, issus de différents réseaux de surveillance (Réseau Sentinelles, RENAL, RELAB, réseaux locaux des DROM), sont centralisés et expertisés au sein du CNR-VIR selon un double flux : un flux de données virologiques analysées en temps réel et un flux d'échantillons sélectionnés pour des analyses approfondies (sous-typage, caractérisation antigénique, séquençage). Cette organisation intégrée, fondée sur une circulation coordonnée des données et des échantillons, confère au CNR-VIR une capacité de surveillance, d'expertise et d'alerte à l'échelle nationale et internationale.

## 1.3 Démarche qualité

### Points clefs

Le CNR-VIR met en œuvre une démarche qualité unifiée, accréditée ISO 15189 (versions 2012 et/ou 2022), sur l'ensemble de ses sites. Il participe activement aux contrôles de qualité externes (ECDC, OMS, QCMD) et est régulièrement évalué via des inspections et audits (ANSM, COFRAC, audits internes). Les analyses accréditées comprennent des examens représentatifs en biologie moléculaire, isolement viral et séquençage.

### 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 sont soumis à l'obligation de certification mise en œuvre par la Haute Autorité de Santé (HAS) (Certification V2022 du 21/06/2023). La nouvelle évaluation est prévue en 2027.

Le LBMMS est accrédité selon la norme NF EN ISO 15189 – 2012 (ordonnance du 13 janvier 2010 et loi du 30 mai 2013) pour les disciplines de MICROBIOLOGIE (dont VIROLOGIE) (N° 8-3442 rév. 29/ disponible sur le site du COFRAC [www.cofrac.fr](http://www.cofrac.fr)). Le renouvellement de son accréditation date du 23/01/2025.

L'Institut des Agents Infectieux est accrédité pour ses activités de sérologies infectieuses (Parasitologie-Mycologie, Bactériologie et Virologie), de biologie moléculaire (Parasitologie-Mycologie, Bactériologie et Virologie) et de séquençage. 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 dernières inspections ou les derniers audits sont listés ci-dessous.

- Inspections ANSM (2023 et septembre 2024) et une nouvelle inspection est prévue sur 3 jours répartis en octobre et novembre 2026 sur les activités MOT poliovirus en 1<sup>ère</sup> ligne avec inspection du L3 R2CM commun aux activités du CNR Enterovirus et CNR des virus des infections respiratoires.
- Un audit COFRAC de surveillance a eu lieu du 12 au 16 mai 2025 (accréditation LBMMS HCL dont CNR). Le COFRAC a reconduit l'accréditation du LBMMS. Une nouvelle inspection est prévue en décembre 2026.

Un changement de marché de plateforme d'extraction et d'organisation des activités nous a permis de renforcer notre stratégie de surveillance des infections virales respiratoires par le diagnostic automatisé et systématique d'un large panel de virus respiratoires sur les Panther Hologic®. En plus des panels commerciaux proposés par Hologic® (grippe A/B, VRS, SARS-CoV-2, adénovirus, métapneumovirus humain, rhinovirus, parainfluenzavirus), cet automate nous a permis de développer des tests à façon, avec la détection de panels complémentaires (coronavirus humains saisonniers, bocavirus et un contrôle cellulaire de la qualité des prélèvements GAPDH). Les validations de méthodes sont faites et cette ligne d'analyse a été ajoutée en septembre 2026.

Nous avons développé une plateforme partagée de culture virale avec l'équipe de Virologie Spécialisée de l'IAI afin de consolider nos compétences et mutualiser nos moyens pour réaliser l'isolement viral d'un plus grand nombre de prélèvements chaque année. En appui sur notre activité d'entretien de lignées cellulaires adaptées, nos équipes mutualisées sont formées et habilitées à réaliser de la culture virale en BSL2 et en BSL3 (SARS-CoV-2, MERS-CoV, et gripes zoonotiques). Le dossier de validation de méthodes de la culture virale des virus influenza est également soumis pour un ajout en septembre 2026.

Le CNR-HCL répond aux exigences du pré-analytique, de la traçabilité et des processus analytiques ainsi que la gestion des ressources humaines avec un processus de formation et un maintien de compétences au fil de l'eau mis en place depuis 2 ans.

| Étapes clés LBMMS                        | Périodes de réalisation |
|------------------------------------------|-------------------------|
| Revue de Processus CNR-HCL               | 01 avril 2026           |
| Revue de direction LREMS                 | 31 mars 2026            |
| Audit d'extension et surveillance COFRAC | 12-16 mai 2025          |

## IPP (Institut Pasteur Paris)

Le CNR-IPP 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 leurs 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](http://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 interlaboratoires avec des laboratoires homologues ou confrères européens ou mondiaux.

L'année qualité 2025 du CNR-IPP s'est organisée comme suit :

| Etapes clés LRE-MS                                                                   | Périodes de réalisation |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Revue qualité                                                                        | 18/03/2026              |
| Revue de direction LREMS                                                             | 24 juin 2025            |
| Audits internes qualité et technique                                                 |                         |
| Audit de surveillance COFRAC                                                         | 14-18 avril 2025        |
| Finalisation des dossiers de validation de méthode pour les extensions et les ajouts | 28 octobre 2025         |

Lors de l'évaluation de renouvellement COFRAC d'avril 2025, les évaluateurs ont accordé leur confiance au LREMS qui a démontré lors de son évaluation une réponse aux exigences qualité et techniques de la version 2022 de la norme ISO 15189.

Perspectives 2026 :

| Etapes clés                          | Prévision de réalisation |
|--------------------------------------|--------------------------|
| Revue qualité LRE                    | Janvier-avril 2026       |
| Audits internes qualité et technique | Janvier - décembre 2026  |
| Revue de direction LRE-MS            | à planifier              |
| Audit de surveillance                | Mars 2027                |

### 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 regroupe l'ensemble des Laboratoires de référence et d'expertise de l'IPG (LREMS). L'ensemble 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](http://www.cofrac.fr)).

Le CNR-IPG est accrédité pour ses activités de biologie moléculaire (portée MICROBIOBM – VIROH) y compris le séquençage NGS du SARS-CoV-2.

Lors de la dernière évaluation COFRAC en février 2025, les évaluateurs ont accordé leur confiance au LREMS qui a démontré une réponse aux exigences qualité et techniques de la norme NF EN ISO 15189 : versions 2012 & 2022, et du SH REF 02 rev 8, en Biologie médicale / Microbiologie et Virologie spécialisée.

Notre système d'assurance qualité repose entre autres sur une gestion informatisée des documents et des stocks (KALILAB). Le personnel est formé et habilité aux activités qui lui 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. Il est inspecté et audité régulièrement. Les dernières inspections ou les derniers audits sont listés ci-dessous.

- Audit de surveillance COFRAC (24-27 février 2025)
- Audit interne technique (9 décembre 2025)
- Audit interne métrologie (25-26 juin 2026)

Le prochain audit COFRAC (audit de surveillance) est prévu en octobre 2026.

### **CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion**

Le laboratoire de microbiologie (hébergeant le CNR-CFG associé) fait partie du Pôle de Biologie et Pathologie du CHU La Réunion. Il est accrédité selon la norme NF EN ISO 15189 – 2022 (numéro d'accréditation 8-3832).

La dernière évaluation COFRAC sur site (rapport n°373A31B84) a eu lieu en mars 2025. Il n'y a pas eu de fiches d'écarts relevées pour la discipline de la VIROLOGIE.

## 2. Activités d'expertise

### 2.1 Évolution des techniques

#### Points clefs

Au cours de la saison 2025-2026, le CNR-VIR a poursuivi la diversification et la modernisation de ses outils diagnostiques, sérologiques, phénotypiques et génomiques. Les développements ont notamment porté sur l'optimisation et l'automatisation des RT-qPCR multiplexes de détection et de sous-typage, incluant l'adaptation des systèmes de détection H5 aux souches circulantes, ainsi que sur l'augmentation des capacités analytiques grâce aux plateformes à haut débit.

Les capacités de caractérisation phénotypique et sérologique ont également été renforcées, avec le développement ou la mise en œuvre de tests de séroneutralisation pour les virus influenza saisonniers et aviaires, le SARS-CoV-2 et le MERS-CoV, ainsi que de sérologies sur sérums humains. Des modèles cellulaires plus complexes, incluant des épithéliums respiratoires différenciés, ont par ailleurs été développés afin d'améliorer l'isolement et l'étude de virus difficiles à cultiver.

En génomique, le séquençage métagénomique a été étendu à plusieurs virus respiratoires, tandis que différentes approches de séquençage dans les eaux usées ont été évaluées. Les outils bioinformatiques ont été renforcés pour la détection des mutations d'intérêt, des génomes défectifs et des virus réassortants. En parallèle, l'automatisation des flux de données a permis d'intégrer les données virologiques, génomiques, cliniques et de surveillance, et d'accélérer leur analyse en quasi-temps réel.

#### HCL (Hospices Civils de Lyon)

##### Sérologie

- Mise en place de sérologie MERS-CoV par ELISA dans le contexte de l'alerte MERS-CoV en novembre 2025. Trois techniques ont été évaluées : un kit anti-MERS-CoV (Euroimmun, CE-IVD) automatisé sur l'automate EVOLIS® et deux kits RUO (Alpha Diagnostic) ciblant respectivement les anticorps dirigés contre la nucléoprotéine (NP) et le domaine de liaison au récepteur (RBD). Ces tests reposent sur la détection d'anticorps spécifiques du MERS-CoV par liaison à des antigènes immobilisés sur support solide, suivie d'une révélation colorimétrique mesurée par absorbance. Des travaux complémentaires sont en cours afin d'étendre cette approche à des tests sérologiques multiplexes, permettant l'analyse simultanée d'un panel plus large d'antigènes mais également des différents isotypes d'anticorps.
- Développement de la séroneutralisation par RTCA (Real-Time Cell Analysis). Cette méthode permet d'évaluer la capacité fonctionnelle des anticorps présents dans un sérum à inhiber l'infection virale. Les sérums sont testés à différentes dilutions puis mis en contact avec une quantité définie de virus avant d'être ajoutés à des cellules sensibles à l'infection. La RTCA permet de suivre en temps réel l'évolution de l'effet cytopathique viral par mesure de l'impédance électrique. En présence d'anticorps neutralisants, l'infection des cellules est réduite, permettant de préserver leur intégrité et leur adhérence et donc, de maintenir le signal d'impédance. À l'inverse, en l'absence d'anticorps neutralisants, l'effet cytopathique du virus entraîne une altération et un détachement progressif des cellules, associés à une diminution du signal. Cette approche permet ainsi de quantifier l'activité neutralisante des sérums vis-à-vis du virus étudié.
  - Cette méthode a été développée et mise en œuvre pour l'évaluation de 65 sérums issus de l'étude Discovery dans le cadre du projet EU-Response (Discovery/EU-SolidAct) et a permis de tester des échantillons de patients vaccinés et non vaccinés vis-à-vis de deux souches de SARS-CoV-2.

- Nous avons également utilisé cette méthode sur 90 sérums humains testés sur 4 souches de virus influenza (A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Yamagata et B/Victoria) dans le cadre d'une collaboration avec l'Université de Tübingen (Allemagne).
- Mise en place de la sérologie grippe par IHA sur sérum humain. Des premiers essais ont été réalisés afin d'évaluer la faisabilité technique et les performances de la méthode. Les travaux se poursuivent en vue de sa standardisation et de son intégration aux activités de routine.
- Mise en place d'une sérologie anti-VRS pré-fusion (ELISA RSV-preF) pour un projet d'étude d'efficacité vaccinale et de séro-épidémiologie.

## Biologie moléculaire

- Mise à jour des outils de RT-qPCR pour le sous-typage grippe permettant la détection des sous-types A(H1), A(H3) et du lignage B/Vic au cours de la même réaction de PCR, contre deux réactions précédemment. Cette évolution permet de simplifier le processus analytique, de réduire le temps technique et de diminuer les coûts en réactifs.
- Mise en place des extractions et RT-qPCR de sous-typage/lignage sur des plateformes de haut débit. Le CNR-HCL a accès aux équipements de haut débit acquis lors de la pandémie de SARS-CoV-2. Nous pouvons utiliser l'automate MGISP-960 qui permet l'extraction simultanée jusqu'à deux plaques de 96 échantillons en environ 1h30. De plus, l'utilisation de deux thermocycleurs (QuantStudio5) permet d'augmenter significativement notre capacité analytique de sous-typage tout en maintenant la qualité et les délais de rendu de résultats.
- En plus des panels commerciaux proposés par Hologic® (grippe A/B, VRS, SARS-CoV-2, adénovirus, métapneumovirus humain, rhinovirus, parainfluenzavirus), nous avons développé des tests à façon sur la plateforme Panther Hologic : coronavirus humains saisonniers, bocavirus et un contrôle cellulaire de la qualité des prélèvements GAPDH.
- Développement d'une RT-qPCR automatisée de détection des virus influenza A(H5) sur automate Panther Hologic afin de permettre la prise en charge rapide des suspicions d'infection 7/7j et 24h/24. Ce test repose sur une approche multiplexée en utilisant des amorces et sondes dérivées des protocoles de référence diffusés par l'OMS et actualisées par le CNR-IPP afin de prendre en compte les souches actuellement circulantes.

## Isolement viral

- Déploiement d'une culture systématique des échantillons respiratoires ensemencés sur 3 lignées cellulaires depuis septembre 2025 : MDCK, HEp-2 et MRC5. L'association de ces 3 lignées permet d'augmenter les chances d'isolement de l'ensemble des virus respiratoires. Un bilan complet lignée par lignée est en cours afin de cibler les lignées et les échantillons avec la plus haute probabilité d'isolement de la souche virale.
- Mise en place d'une culture sur système épithélium 3D (MucilAir® d'Epithelix) afin de permettre l'isolement de souches virales d'intérêt particulier. Ce système a été déployé et expérimenté pour la culture des cas de MERS-CoV fin 2025.

## Séquençage

- Les activités de séquençage ont été consolidées au cours de l'année, avec notamment l'utilisation en routine du séquençage métagénomique pour le suivi de plusieurs virus respiratoires, en particulier le VRS, le MERS-CoV et le virus parainfluenza de type 3 (PIV-3). Cette approche est également utilisée pour documenter les formes sévères d'infections respiratoires sans étiologie identifiée par les techniques diagnostiques conventionnelles.
- Plusieurs approches ont été testées pour le séquençage des virus influenza et SARS-CoV-2 dans les eaux usées. L'approche amplicon, couplée à l'analyse bioinformatique par le pipeline Freyja, a permis d'obtenir de bons résultats pour l'estimation des prévalences des variants du SARS-CoV-2 dans les eaux usées. Pour les virus influenza, une approche de capture dédiée semble être la plus sensible pour la détection et la quantification de ces virus, mais demande encore des optimisations pour l'utilisation en routine.

- Plusieurs développements ont été réalisés sur le plan bioinformatique. Pour les virus influenza, un pipeline d'analyse génomique reposant sur une approche de novo a été développé afin d'améliorer la caractérisation des génomes viraux d'origine zoonotique. Une interface Nextstrain, intégrant les données génomiques et des données cliniques associées, a également été mise en place afin de faciliter l'analyse phylogénétique, le suivi des variants et l'interprétation des données de surveillance. Enfin, des développements spécifiques ont été réalisés pour améliorer la détection et la caractérisation des virus influenza réassortants, notamment dans le cadre de la surveillance des événements inhabituels et des virus à potentiel émergent.

## Gestion des données et automatisation

- Le CNR-HCL a renforcé la gestion de ses données, leur analyse et la modélisation en routine. Les flux de données et les bulletins ont été automatisés.
- Encore en phase de développement, un entrepôt de données centralise les données de biologie du laboratoire (PCR, séquençage, culture virale et renseignements cliniques) ainsi que les données des réseaux de surveillance et des bases externes (Sentinelles, RENAL, RELAB, GISAID). L'objectif est de disposer d'un outil unique, fiable et interrogeable. Les données issues de sources différentes sont harmonisées et rapprochées pour chaque patient et chaque échantillon. Les doublons et les incohérences sont détectés à l'import, et l'origine de chaque donnée reste traçable.
- L'entrepôt alimente deux types de tableaux de bord. Les tableaux de bord épidémiologique suivent la circulation des virus respiratoires parmi les prélèvements reçus au laboratoire et en calcule les principaux indicateurs. Les tableaux de bord de production suivent l'activité des différentes analyses réalisées. L'entrepôt permet aussi de réaliser des extractions telles que pour RENAL, GISAID et, à terme, TESSy (ECDC).
- Ces développements permettent de produire des analyses en quasi-temps réel de l'efficacité vaccinale, selon un schéma test-négatif sur les données RELAB. Ils ont permis les développements rapides de modélisation, appliqués à l'étude du risque d'hospitalisation associé au sous-clade K de A(H3N2) aux urgences des HCL et au séquençage des eaux usées. Enfin, un pipeline automatisé met à jour les données et produit les figures pour permettre une analyse en temps réel et préparer les présentations pour les réunions mensuelles des réseaux RENAL, RELAB ainsi que pour les points mensuels « Variant update » de l'OMS.

## IPP (Institut Pasteur Paris)

### Biologie moléculaire

- Les RT-qPCR multiplex développées durant 2024-2025 et utilisées en routine pour la détection et le typage des virus influenza A, influenza B, et VRS, pour la détection des virus SARS-CoV-2, hMPV, Rhinovirus et Parainfluenza 3 (PIV3), et la RT-qPCR duplex de témoin de prélèvement et d'extraction ont été accréditées par le COFRAC.
- Les RT-qPCR Triplex de typage/sous-typage des virus Influenza (H1-H3-Bvic), et de détection des virus hRV-hMPV-PIV3 ont été modifiées pour optimiser les fluorophores. Ces changements de fluorophore et/ou de quencher permettent un meilleur rendement lors de la synthèse par notre fournisseur et donc une diminution du coût, et permettent de s'affranchir de l'hypersensibilité de la RT-qPCR hRV. Les expériences de validation sont quasiment terminées et le dossier d'accréditation à soumettre au COFRAC est en cours de rédaction.
- Le développement des RT-qPCR de détection des coronavirus saisonniers se poursuit. Des difficultés sont survenues au moment du multiplexage des 4 RT-qPCR en une RT-qPCR quadruplex : en effet, une perte de sensibilité a été observée pour NL63, HKU1 et 229E lors de la combinaison des 4 simplex. La piste actuelle vise à développer une RT-qPCR triplex et à détecter l'un des CoV saisonniers dans une RT-qPCR triplex combinée avec le duplex de détection du SARS-CoV-2.
- La RT-qPCR H5N1 a été adaptée aux souches circulantes. Le protocole mis à jour est publié sur la page du CNR ([pcr\\_duplex\\_h5\\_cnr\\_26.01.2026.pdf](#)) et a été diffusé à tous les ESR. Un transcrit ARN correspondant est prêt à être diffusé si besoin.

## Séquençage

- **PCR One-step SARS-CoV-2 et VRS (A et B)**

Les protocoles de séquençage du SARS-CoV-2 et du VRS par la méthode amplicon sont en cours de modification afin de passer d'une RT + PCR en deux étapes et deux tubes à une RT-PCR one-step. Ce changement permet d'effectuer toutes les étapes de RT-qPCR en un seul tube, sans étapes de transfert de matériel génétique (cDNA) de tube à tube ou d'une première plaque à une seconde plaque, ce qui comporte toujours un petit risque de contamination et d'erreur. Ces expériences sont finalisées pour le SARS-CoV-2 et la PCR de séquençage se fera en une étape dès cette nouvelle saison. Pour le VRS, des essais d'optimisation sont en cours, afin d'atteindre des seuils de couverture comparables à ceux obtenus avec le protocole classique en deux étapes.

## Tests de séroneutralisation et tests phénotypiques

Ce test permet de détecter et de mesurer l'activité neutralisante d'anticorps présents dans le sérum ou le plasma suite à une infection ou à la vaccination. Inversement, il peut également permettre de caractériser antigéniquement des virus en mesurant leur sensibilité à la neutralisation par un sérum vaccinal ou de référence. Les tests de séroneutralisation sont complémentaires des tests sérologiques qui mesurent la présence d'anticorps, mais ne fournissent pas d'information sur leur fonctionnalité. Plusieurs tests de séroneutralisation ont été développés contre les virus grippaux saisonniers et aviaires, le SARS-CoV-2 et le MERS-CoV.

- **Séroneutralisation du virus de la grippe saisonnière**

Dans le cas des virus grippaux, l'efficacité d'un anticorps ou d'un sérum/plasma contre un virus est classiquement mesurée par un test IHA (Inhibition d'Hémagglutination). Ce test rapide mesure la capacité de l'anticorps ou du sérum à interférer avec la liaison de la HA du virus testé avec son récepteur. Il ne prend pas en compte la fusion ni les anticorps ciblant d'autres protéines virales, comme la Neuraminidase (NA). Le test de séroneutralisation détecte aussi bien des anticorps ciblant la HA que la NA, sans toutefois les distinguer. C'est donc un test plus précis et pertinent que le test IHA, mais il est plus lourd à réaliser.

Un virus de référence ou un isolat viral à tester est incubé avec des dilutions sérielles de sérum, puis déposé sur des cellules cibles (MDCK-SIAT ou MDCK) pendant 24 heures. L'infection est détectée par immunofluorescence grâce à un anticorps détectant la protéine virale NP. La présence d'anticorps neutralisants ou la sensibilité du virus à la neutralisation par les anticorps se traduisent par une diminution de la fluorescence. Plus l'infection est inhibée, plus il y a d'anticorps neutralisants. Ce test a été validé pour la grippe A(H1N1), A(H3N2) et B(Vic). Il a été utilisé pour mesurer la neutralisation induite par la vaccination dans une cohorte de 32 donneurs, prélevés avant vaccination et entre 2 et 10 semaines après vaccination (étude SURVA, voir plus bas).

- **Séroneutralisation de virus aviaires H5N1**

Le test de séroneutralisation de la grippe saisonnière a été adapté pour mesurer la séroneutralisation de virus aviaires H5N1, sur le même principe. Il a été effectué sur plusieurs souches vaccinales (NIBRG) proches ou représentatives des virus aviaires circulants : clades 2.2.1, 2.3.4, 2.3.2.1c/e et 1.1 ainsi que sur la souche primaire H5N1 A/Sandwich\_Tern/Netherlands/7/2022 appartenant au clade 2.3.4.4b.

- **Séroneutralisation du virus SARS-CoV-2**

Deux tests de séroneutralisation du SARS-CoV-2 ont été implémentés au CNR.

Le premier test a été développé au CNR. Il se base sur l'infection de cellules IGROV exprimant le récepteur TMPRSS2 (IGROV-TMPRSS2) infectées pendant 48h avec le virus SARS-CoV-2 à tester et préalablement incubé avec des dilutions sérielles de sérum ou de plasma. L'infection est détectée à l'aide d'un anticorps pan-Coronavirus ciblant une région conservée de Spike développé à l'Institut Pasteur (équipe Immunologie humorale). La réduction de l'infection (de la fluorescence) traduit la neutralisation. Ce test permet de détecter un large panel de clades et sous-clades SARS-CoV-2, et notamment BA.3.2 (RE.2.4).

Le deuxième test a été développé par l'équipe d'Olivier Schwartz et a été implémenté au CNR. Il est basé sur l'utilisation de deux lignées cellulaires, exprimant chacune une portion de la protéine fluorescente GFP. Lorsque les cellules sont infectées, elles forment des syncytia et la GFP ainsi reconstituée fluoresce, permettant de déceler l'infection. Ce test présente l'avantage de ne pas nécessiter d'anticorps. Toutefois, il ne permet pas une détection nette de tous les clades de SARS-CoV-2, est un peu moins sensible que le test basé sur la révélation à l'aide d'un anticorps pan-Coronavirus, et est dépendant de la capacité des protéines Spike à former des syncytia.

#### - **Séroneutralisation du virus MERS-CoV**

Un test de séroneutralisation en microplaque a été mis au point au CNR-IPP. Le virus est incubé avec des dilutions sérielles de sérum/plasma pendant une heure, puis des cellules de la lignée IGROV sont infectées avec la mixture. L'infection est détectée par immunofluorescence à l'aide d'un anticorps pan-Coronavirus développé à l'Institut Pasteur (équipe Immunologie humorale) ciblant une région conservée de Spike.

Ce test a été utilisé pour rechercher la présence d'anticorps neutralisants chez 32 personnes ayant été en contact avec les deux patients infectés par le virus MERS-CoV lors d'un voyage au Moyen-Orient en novembre 2025.

#### - **Test phénotypique de résistance aux inhibiteurs de Neuraminidase (NA) (MUNANA maison)**

La mesure de la résistance d'isolats ou de virus Influenza A et B aux inhibiteurs de Neuraminidase (oseltamivir, zanamivir, etc.), peut se faire grâce à un test enzymatique de dose-réponse mesurant la capacité de la Neuraminidase à cliver l'acide sialique d'un substrat, ce qui libère un fluorophore. Des kits commerciaux existent, mais sont relativement onéreux. Nous avons donc développé et validé un test maison pour mesurer la résistance d'isolats et de virus de patients aux inhibiteurs de NA. Ce test a été validé pour l'oseltamivir et le zanamivir et a été utilisé pour déterminer les caractéristiques phénotypiques de virus sélectionnés pendant cette saison.

### **Modèles cellulaires**

Le CNR-IPP en lien avec l'unité de recherche M3P a mis en place le modèle d'épithélium respiratoire différencié en interface air-liquide. Des cellules primaires bronchiques humaines achetées auprès d'Epithelix sont amplifiées soit en monocouche soit en "organoïdes" puis ensemencées sur des nacelles en interface air-liquide pour différenciation. Au bout de 3 semaines nous obtenons de façon reproductible des épithéliums respiratoires pseudostratifiés comprenant l'ensemble des cellules spécialisées (cellules ciliées, cellules à mucus, cellules de Clara et cellules basales). Ces cultures reproduisent un battement ciliaire et une sécrétion de mucus reproduisant les caractéristiques d'un épithélium bronchique. Des mises au point sont en cours pour l'utilisation de ces modèles pour l'isolement de virus difficiles à isoler sur des lignées ou pour des tests de fitness.

### **Bio-informatique**

#### **Détection automatisée des génomes défectifs**

Notre workflow bioinformatique d'analyse de routine intègre désormais la détection automatique des génomes défectifs et la correction du consensus produit le cas échéant (voir section 6.1).

#### **Suivi des mutations d'intérêt**

Nous avons également développé un outil de détection et de suivi des mutations d'intérêt à partir des données de séquençage (DrMab, voir section 6.1).

### **IPG (Institut Pasteur Guyane)**

#### **Finalisation de la mise en place des séquençages pour le VRS**

Finalisation de la mise en place du séquençage des virus VRS A et B, technologie Oxford Nanopore (ONT - MinION). Utilisation de l'outil Artic pipeline v1.6.0.

#### **Mise à jour des RT-PCR de détection VRS**

Au cours de l'été 2025, nous avons mis à jour la technique de détection/typage par RT-PCR multiplex des VRS A et B (protocole IPP). La validation de méthode a été finalisée le 26/08/2025.

#### **Mise à jour des RT-PCR de détection des virus H5N1av**

Mise à jour des systèmes de détection H5 selon le protocole IPP (version du 26/01/2026) en cours de finalisation.

### **CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion**

Mise au point du séquençage du Métapneumovirus par technique Oxford Nanopore Technologies (ONT)

Mise en application de la dernière version du protocole de détection par PCR du virus H5N1 (version du 26/01/2026 - Institut Pasteur)

Mise en application de la dernière version du kit de détection par PCR des virus Influenza A (dont sous-types H1, H1pdm09, H3), Influenza B, VRS A et B (kit Respiratory Panel RP1a Allplex™, Seegene)

## 2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses

### Points clefs

Le CNR-VIR contribue activement à l'évaluation des techniques de diagnostic et de séquençage des virus respiratoires, en France comme en Europe. Au niveau national, il a organisé un EEQ de séquençage NGS des virus influenza auprès de 13 laboratoires hospitaliers, qui ont tous obtenu une assignation correcte de leurs séquences. Il a également préparé un EEQ consacré au sous-typage des virus influenza A, qui permettra d'évaluer les techniques utilisées par 3 laboratoires hospitaliers de virologie. Il coordonne par ailleurs le réseau européen VIRvOLT (16 laboratoires de 14 pays), dont la comparaison annuelle de quantification normalisée a montré en 2025 une conformité de 99 % des résultats (127/128). Il a aussi évalué deux tests ELISA MERS-CoV, dont la concordance avec la séroneutralisation dépasse 95 %. En lien avec l'ANSM, il prépare l'évaluation de 21 tests antigéniques rapides duplex et triplex utilisés en médecine générale. Au niveau européen, il co-organise, dans le cadre d'AURORAE, des EEQ bioinformatiques ainsi qu'un EEQ de détection moléculaire et de séquençage (36 laboratoires de 25 pays).

### HCL (Hospices Civils de Lyon)

#### EEQ NGS

Dans le cadre de l'accompagnement des laboratoires hospitaliers dans la mise en place de leurs activités de séquençage des virus de la grippe, le CNR-HCL a préparé et organisé un EEQ dédié au séquençage NGS de virus influenza. Le panel comprenait une souche A(H1N1)pdm09, une souche A(H3N2) et une souche B/Victoria chacune à deux charges virales différentes. Le CNR-IPP a contribué à la validation de la séquence de référence utilisée pour la comparaison avec les autres laboratoires. Les échantillons ont été distribués aux laboratoires volontaires (n=13) afin d'évaluer leurs capacités techniques de séquençage et d'analyse bioinformatique. L'analyse et la restitution des résultats ont fait l'objet d'une communication dédiée lors des réunions du réseau RENAL permettant de partager les performances observées et les principales difficultés rencontrées. Des discordances ont été observées sur les séquences générées notamment sur les fragments les plus grands ou pour les faibles charges virales mais tous les centres ont obtenu une assignation correcte de leurs séquences. (Figure 1)

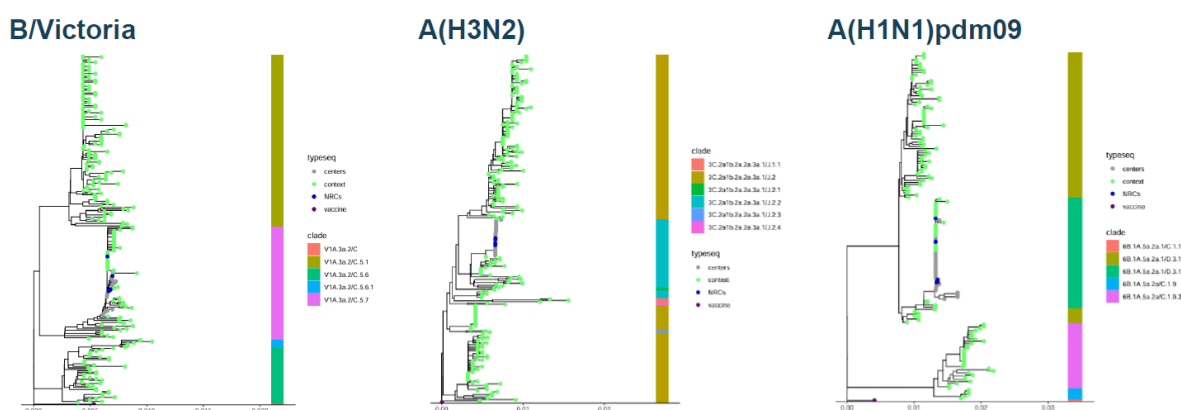


Figure 1 : Assignation des séquences des différents centres participants par virus grippaux.

## EEQ sous-typage

Suite à la note conjointe CNR/ANSM sur le recensement des tests de sous-typage disponibles, le CNR-HCL coordonne l'EEQ sous-typage grippe qui comprend 34 participants (laboratoires hospitaliers uniquement) dont les résultats sont attendus pour novembre 2026. Cet EEQ a pour objectif d'évaluer la capacité des laboratoires à identifier les deux sous-types A(H1N1)pdm09 et A(H3N2), ainsi que leur conduite analytique face à un échantillon positif pour la grippe A mais non sous-typable. L'analyse des résultats permettra d'évaluer les performances des différents outils de sous-typage utilisés par les laboratoires participants et d'identifier d'éventuelles limites de sensibilité ou spécificité des techniques utilisées.

## Évaluation des tests sérologiques MERS-CoV

Les deux tests ELISA commerciaux (IgG anti-N et anti-RBD) ont été évalués sur 40 sérums. Les résultats de 32 d'entre eux ont pu être confrontés à la séroneutralisation réalisée au CNR-IPP avec une concordance supérieure à 95 %.

## Comparaisons inter-laboratoires

Dans le cadre des projets européens que le CNR-HCL coordonne sur les aspects Virologie depuis la pandémie COVID (EU-RESPONSE et PROACT EU-RESPONSE), le CNR-HCL a constitué un réseau de laboratoires de virologie répartis en Europe, capable de réaliser la même technique de charges virales normalisées SARS-CoV-2, Virus influenza A et VRS sur des plateformes de Biologie Moléculaire différentes. Suite à un travail d'harmonisation des résultats, les 16 laboratoires du réseau VIRvOLT (Virology Operational Laboratories for drug Testing) sont en mesure de réaliser le suivi de l'efficacité antivirale des molécules et des thérapeutiques évaluées sur ces plateformes d'essais thérapeutiques. Dans ce contexte, le CNR-HCL réalise depuis 2023 un EEQ ou comparaison inter-laboratoire au sein du réseau VIRvOLT pour maintenir l'harmonisation des résultats délivrés.

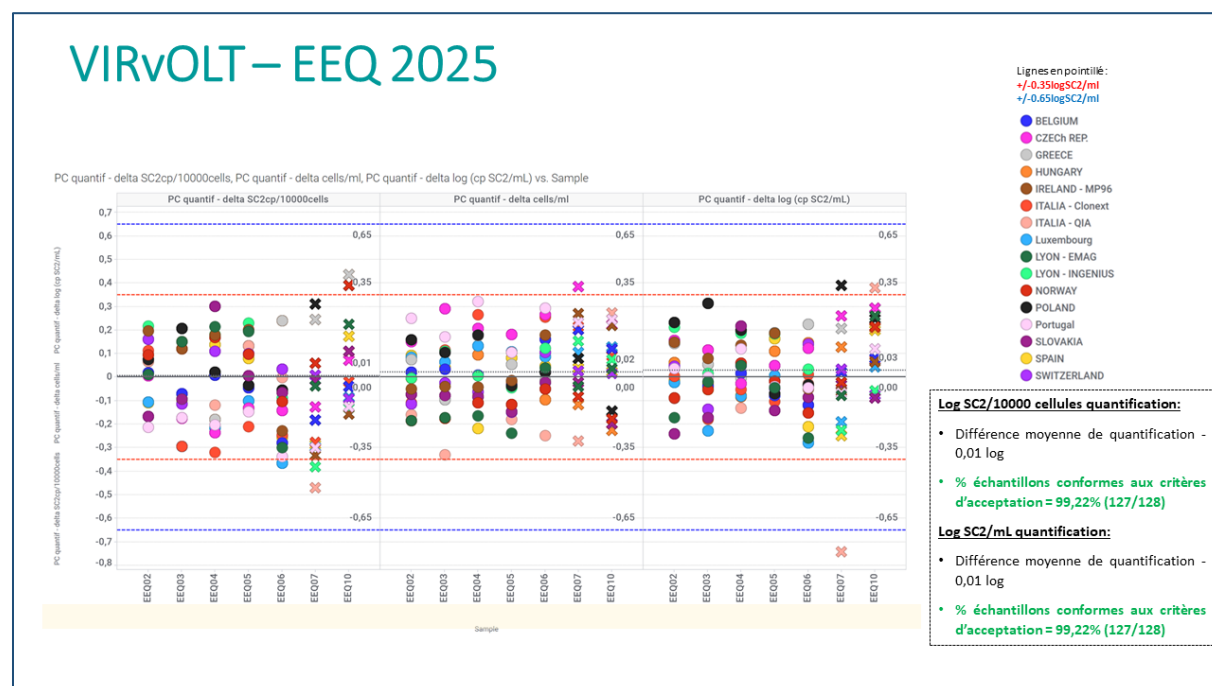


Figure 2 : Comparaison inter-laboratoire annuelle dans le réseau VIRvOLT (Virology Operational Laboratories for drug Testing)

Plus de 99 % des échantillons présentent des quantifications comparables en termes de SC2/mL et de SC2/10 000 cellules, avec un biais moyen négligeable. Seize plateformes (extraction / amplification) ont été comparées et montrent une quantification inter-laboratoire robuste et homogène. (Figure 2)

## Tests rapides

Le CNR-HCL travaille avec l'ANSM pour la mise en place de protocole d'étude des tests antigéniques utilisés par les médecins généralistes dans le diagnostic de grippe, Covid-19 et VRS. Deux réunions ont eu lieu (27/01/2026 et 15/07/2026). Il a été décidé de tester uniquement les tests rapides utilisés par les médecins généralistes et uniquement les tests duplex

(Influenza/SARS-CoV-2) ou triplex (Influenza/SARS-CoV-2/VRS), les tests simplex ayant déjà été évalués par l'ANSM il y a deux ans. L'ANSM a fait un travail pour sélectionner une liste précise de tests à évaluer. Il a été décidé de tester 13 références de tests duplex et 8 références de tests triplex.

Le premier objectif est d'abord d'établir la sensibilité et la spécificité analytiques des tests en utilisant des protéines recombinantes de virus ayant circulé récemment. Le CNR-HCL a validé avec l'ANSM le choix des protéines à tester pour chaque type de virus (nucléoprotéines pour souches de référence les plus récentes A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B(Vic) ; nucléocapside du variant XFG SARS-CoV-2, nucléocapside et protéines de fusion pour virus récents représentatifs de VRS-A et VRS-B). Le CNR-HCL a aidé à valider le choix pour chaque type de virus. Le choix des représentants viraux pour le VRS est en cours. Les protéines recombinantes seront synthétisées par la société Sino Biological. Le protocole qui sera suivi par l'ANSM est finalisé.

Un second objectif est de tester la réactivité des tests rapides évalués en utilisant des cultures de virus inactivés correspondant à des virus ayant circulé récemment. Des échanges sont en cours sur les procédés d'inactivation. En effet, le procédé d'inactivation par la chaleur dénature les protéines et les procédés d'inactivation chimique peuvent interagir avec les tampons des tests rapides. Des essais d'inactivation des virus par le  $\beta$ -mercaptoéthanol, censé conserver la structure des protéines, sont prévus pour voir si ce procédé altère ou non l'antigénicité par rapport au virus non inactivé. L'objectif final est d'établir une corrélation entre concentration limite de protéine recombinante / TCID50 limite / nombre de copies (RT-PCR).

## IPP (Institut Pasteur Paris)

### **AURORAE ESIB-EQA : « European SARS-CoV-2 and influenza virus Bioinformatics External Quality Assessment »**

Dans le cadre du projet européen AURORAE (Laboratory Support for SARS-CoV-2, influenza and RSV for Europe), financé par l'ECDC (2022-2026), nous co-animons, avec RIVM (Pays-Bas), le work package dédié à l'External Quality Assessment and Bioinformatics Ring Trials pour le compte du CNR de l'Institut Pasteur. Cette mission consiste à organiser chaque année un exercice de validation bioinformatique à destination des laboratoires européens de surveillance génomique. Concrètement, nous sélectionnons une trentaine d'échantillons de séquençage représentatifs des difficultés d'analyse rencontrées en routine, que nous distribuons aux laboratoires participants afin qu'ils les traitent avec leurs propres pipelines bioinformatiques. Nous assurons ensuite le suivi et la communication avec l'ensemble des laboratoires, produisons pour chacun un rapport individuel détaillé de ses performances, puis rédigeons un rapport final agrégeant et analysant l'ensemble des résultats, publié par l'ECDC (par exemple Lemoine, Simon-Lorière, Van Walle, « External quality assessment of European SARS-CoV-2 and zoonotic influenza Bioinformatics (ESIB-EQA), 2024 », Stockholm : ECDC, 2025). Cette activité d'External Quality Assessment (EQA), reconduite depuis 2022, contribue directement à l'harmonisation et à l'amélioration continue de la qualité des analyses bioinformatiques au sein du réseau européen de surveillance des pathogènes respiratoires (SARS-CoV-2, grippe, VRS), et se poursuivra jusqu'en 2030 dans le cadre du financement ECDC EURL qui prend la suite d'AURORAE, avec l'ajout d'un volet Horizon Scanning.

### **EEQ européen de détection moléculaire et séquençage des virus respiratoires dans les laboratoires européens spécialisés en 2026 dans le cadre d'AURORAE**

Le CNR-IPP a coorganisé avec le RIVM et la Charité Berlin un EEQ spécifique sur le SARS-CoV-2, VRS et les virus influenza impliquant 36 laboratoires de 25 pays. La détection moléculaire du SARS-CoV-2, du VRS et des virus influenza A est maîtrisée par l'ensemble des laboratoires avec seulement quelques échecs pour le VRS. L'analyse des résultats du séquençage est encore en cours. L'identification des variants SARS-CoV-2 est maîtrisée par la majorité des laboratoires alors que quelques difficultés apparaissent sur l'assignation des lignages pour le VRS. La publication des résultats est en cours.

## 2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

### HCL (Hospices Civils de Lyon)

Le CNR-HCL assure la formation au séquençage et à l'analyse bio-informatique des laboratoires hospitaliers de virologie dans le cadre des réunions du groupe technologie des laboratoires séquenceurs. Un protocole de sous-typage des virus influenza par séquençage rapide, accessible en ligne, a été développé puis diffusé aux laboratoires.

Pendant la gestion des cas de MERS-CoV, le CNR-HCL a apporté un appui diagnostique à l'établissement de santé de référence de Bordeaux, qui a adressé les prélèvements respiratoires positifs du patient hospitalisé pour confirmation et suivi quantitatif des charges virales. Il a aussi proposé un suivi sérologique. Enfin, le modèle de bulletin local de surveillance intégrant l'ensemble des virus respiratoires (voir §5.1) est partagé avec les laboratoires et services souhaitant le reproduire.

### IPP (Institut Pasteur Paris)

Le CNR-IPP fournit une aide aux laboratoires nationaux, en particulier aux Établissements de Santé de Référence (ESR) pour le déploiement d'un test diagnostique H5. Il propose désormais sur sa page web un lien permettant de télécharger le protocole de détection des virus grippaux H5N1. Celui-ci permet de détecter tout type de virus H5N1 connu à ce jour. Ce protocole a été mis à jour en 2026 et la nouvelle version du protocole est disponible sur le site internet du CNR-IPP depuis le 26 janvier 2026. Un ARN synthétique, non MOT, est aussi disponible sur demande auprès du CNR-IPP pour servir de témoin positif, et a été distribué à 3 centres hospitaliers supplémentaires en 2025-2026 (Hôpital National d'Instruction des Armées Bégin, CHU de Brest, CHU de Clermont-Ferrand).

Voici la liste des laboratoires possédant le kit complet de détection à ce jour : Hôpital National d'Instruction des Armées Bégin, CHU de Brest, CHU de Clermont-Ferrand, CHR Orléans, CHU Reims, CHU Pontchaillou (Rennes), CH Versailles, CHU Besançon, CHRU Strasbourg, CHU Nantes, Hôpital La Pitié-Salpêtrière (Paris), CHU Martinique, IHU Méditerranée Infection (Marseille), CHRU Brabois (Nancy), CHU Lille, CHU Angers, Hôpital Bichat Claude Bernard (Paris), CHU Purpan (Toulouse), CHU Rouen, Hôpital Henri Mondor (Créteil), CH Toulon.

En 2026, le CNR-IPP a également actualisé son protocole de séquençage par amplicons des VRS, afin de l'adapter aux souches virales circulant lors de la saison 2025-2026. Ces mises à jour sont désormais accessibles en téléchargement sur le [site du CNR-IPP](#) depuis le 20 mars 2026.

## 2.4 Collections de matériel biologique

### Points clefs

Le CNR-VIR maintient, sur ses quatre sites, des collections biologiques uniques en France regroupant souches virales, isolats cliniques, prélèvements humains et sérums de référence. Ces ressources couvrent un spectre large de virus respiratoires, incluant la grippe (avec plus de 23 000 isolats et des souches vaccinales historiques), le SARS-CoV-2 (41 souches de référence et sérums associés), le VRS, les coronavirus saisonniers, ainsi que de nombreux virus émergents (MERS-CoV, influenza aviaires et porcins). Elles sont conservées dans des biobanques sécurisées selon des procédures harmonisées, garantissant traçabilité et qualité. Les collections incluent également plus de 40 000 prélèvements biologiques humains et une large gamme de sérums animaux et humains indispensables aux études antigéniques et immunologiques. Accessible à la communauté scientifique dans un cadre réglementé, ce patrimoine constitue une ressource stratégique pour la surveillance, la préparation vaccinale et la recherche.

Le CNR-VIR, structuré autour de quatre sites (Hospices Civils de Lyon, Institut Pasteur de Paris, Institut Pasteur de Guyane, CHU Félix Guyon à La Réunion), maintient des collections de matériel biologique d'une ampleur et d'une diversité uniques en France. Ces collections incluent des souches virales, des isolats cliniques, des prélèvements biologiques humains, ainsi que des sérums animaux et humains utilisés comme références. Elles constituent un outil essentiel pour la surveillance nationale et internationale, la préparation vaccinale, et la recherche sur les infections respiratoires émergentes.

Les matériels biologiques sont conservés selon des protocoles standardisés garantissant leur intégrité principalement en cryotube à -80 °C pour une conservation long terme. Chaque site est équipé de dispositifs de congélation et de biobanques sécurisées, avec un suivi permanent des conditions de stockage. La traçabilité et la qualité sont assurées par des procédures harmonisées et la mise à disposition du matériel biologique est possible grâce à plusieurs structures.

La collection couvre un spectre large de virus respiratoires. Pour les virus grippaux, elle comprend à la fois les souches vaccinales prototypes historiques (depuis 1934 pour A(H1N1), 1968 pour A(H3N2) et 1940 pour le type B) et les souches récentes issues de la surveillance saisonnière. Plus de 23 000 isolats de virus grippaux humains sont conservés, ainsi que des souches d'origine animale (aviaires, porcines, équine). Une sélection représentative de souches de référence (dont plus de 40 disponibles via l'infrastructure internationale EVAg) est mise à disposition pour la communauté scientifique.

Concernant le SARS-CoV-2, le CNR-VIR maintient une large collection couvrant les souches initiales et les variants successifs, y compris les plus récents (Omicron et sous-variants, tels que les variants XFG et LP.8.1 etc.). Au total, 41 souches de référence sont actuellement accessibles auprès du CNR-IPP via EVAg pour les Centres de Ressources Biologiques (CRB) des centres. Le CNR-HCL est en cours d'adhésion à la plateforme EVAg afin d'harmoniser la visibilité et la mise à disposition des souches de référence pour les virus respiratoires et/ou émergents. Des sérums humains associés (patients infectés par différents variants, sérums vaccinaux) complètent ces collections, constituant un panel unique pour les études immunologiques.

Les autres virus respiratoires saisonniers sont également représentés, notamment le virus respiratoire syncytial (VRS) de type A et B, pour lequel plusieurs souches de référence et 5 nouvelles souches caractérisées ont été mises à disposition en 2025-2026. Des isolats de rhinovirus, coronavirus saisonniers et de métapneumovirus complètent ces collections. En parallèle, les virus émergents sont inclus : MERS-CoV, SARS-CoV, ainsi que de nombreuses souches de virus influenza aviaires (H5N1, H5N8 clade 2.3.4.4b, H7N9) et porcins (H1N1v, H3N2v, H1N2v).

Les prélèvements biologiques humains constituent un autre pilier : le CNR-VIR dispose de plus de 40 000 échantillons collectés depuis 1993, associés à des données cliniques, auxquels s'ajoutent les collections plus récentes en Guyane (depuis 2013) et à La Réunion (depuis 2023). Ces biothèques incluent des échantillons positifs et négatifs pour la grippe, le VRS, le SARS-CoV-2 et d'autres virus respiratoires.

Enfin, une large gamme de sérums de référence est disponible : sérums de lapin et de furet dirigés contre les souches vaccinales de grippe, sérums humains liés aux infections naturelles ou à la vaccination contre la grippe, le SARS-CoV-2 ou le VRS. Ces matériels sont indispensables pour les caractérisations antigéniques et les études de réponse immunitaire.

Les collections sont accessibles à la communauté scientifique et médicale dans un cadre strictement encadré. Leur mise à disposition repose sur les missions de surveillance nationale et internationale (notamment via le réseau GISRS de l'OMS), et s'effectue selon des protocoles contractuels (accords de transfert ou de collaboration) dans le cadre de projets de recherche ou de surveillance. En 2025-2026, plusieurs dizaines de souches grippales, de variants du SARS-CoV-2 et de VRS ont ainsi été transférées vers des laboratoires académiques et industriels, en France comme à l'international, via notamment les CRB ou la plateforme EVAg.

Ces collections, qui s'enrichissent chaque année grâce aux réseaux de surveillance et à l'apport des partenaires hospitaliers et communautaires, constituent une ressource nationale stratégique pour la veille sanitaire, la caractérisation des virus respiratoires et le soutien aux politiques vaccinales.

## 2.5 Activités d'expertise

Au cours de la saison 2025-2026, 15 454 échantillons issus des trois sources de surveillance ont été analysés par le CNR-VIR, avec une répartition géographique variable selon les réseaux (Figure 3). Les laboratoires de ville (RELAB) constituent la première source de prélèvements (n = 6 519). Toutes les régions métropolitaines sont représentées, mais trois régions regroupent près des deux tiers des prélèvements : Auvergne-Rhône-Alpes (n = 1 501), Île-de-France (n = 1 327) et Provence-Alpes-Côte d'Azur (n = 1 276). Le Réseau Sentinelles / SOS Médecins (n = 4 027) présente la répartition géographique la plus homogène.

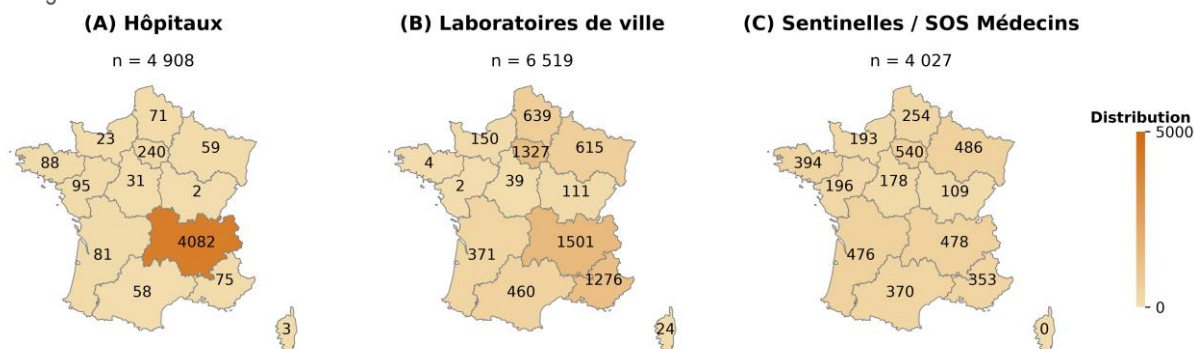


Figure 3 : Répartition géographique des échantillons analysés selon la source de prélèvement, France. Cette figure présente la distribution régionale des échantillons recueillis en France au cours de la période étudiée, selon trois sources de prélèvement : (A) hôpitaux (n = 4 908), (B) laboratoires de ville (n = 6 519) et (C) Réseau Sentinelles / SOS Médecins (n = 4 027). L'intensité de la couleur reflète le nombre d'échantillons collectés par région, 01/07/2025-30/06/2026.

Au total, 9 929 prélèvements ont été séquencés : 5 092 pour le SARS-CoV-2, 4 179 pour la grippe et 658 pour le VRS (Figure 4). Les prélèvements hospitaliers (n = 3 635) concernaient surtout la grippe (n = 1 686). Les DROM ont contribué à hauteur de 404 prélèvements séquencés, essentiellement d'origine hospitalière (n = 384).

Nombre de prélèvements = 9 929

(SARS-CoV-2 n = 5 092; Grippe n = 4 179; VRS n = 658)

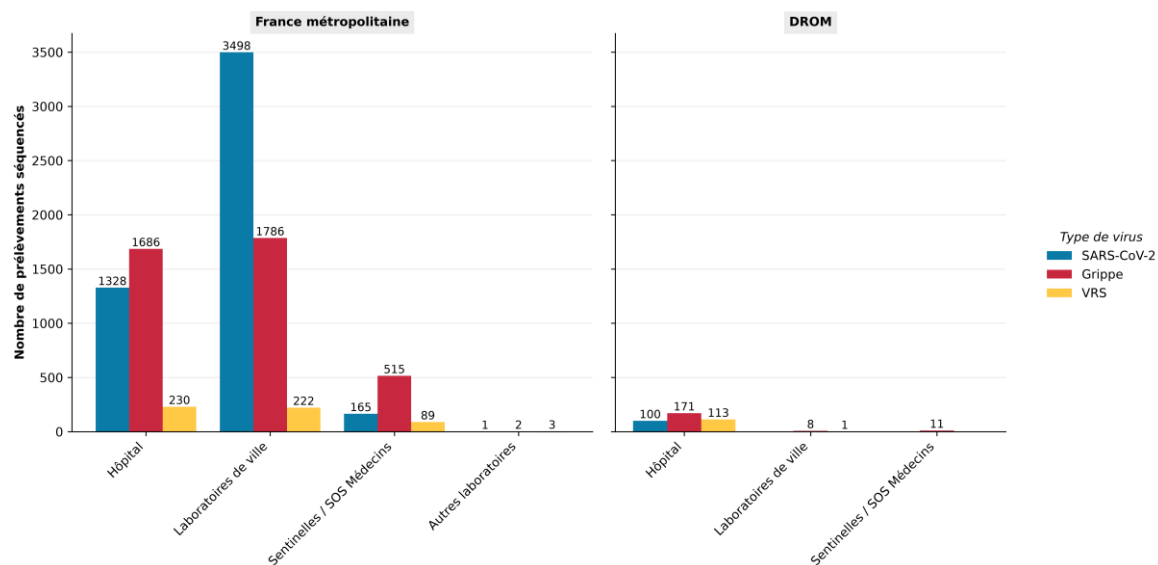


Figure 4 : Nombre de prélèvements séquencés pour le SARS-CoV-2, la grippe et le VRS (lorsque la source du prélèvement est disponible). La figure présente le nombre de prélèvements séquencés (n = 9 929) répartis par source de collecte (hôpital, laboratoires de ville, médecins du Réseau Sentinelles / SOS Médecins et autres laboratoires) et par virus (SARS-CoV-2, virus influenza, VRS), distinguant la France métropolitaine et l'outre-mer, 01/07/2025-30/06/2026.

Par ailleurs, 1 907 prélèvements ont été mis en culture (Figure 5). Pour les virus influenza (n = 1 224), ils proviennent principalement des hôpitaux et du Réseau Sentinelles / SOS Médecins, avec des proportions proches de virus A(H3N2) et A(H1N1)pdm09. Pour le VRS (n = 443), les prélèvements cultivés sont majoritairement hospitaliers (n = 265) et le VRS-A prédomine nettement (n = 263, contre 105 VRS-B et 75 non typés). Les autres virus respiratoires (n = 240) sont dominés par les rhinovirus (n = 160), devant les adénovirus (n = 58) et les virus parainfluenza (n = 22), et proviennent surtout des hôpitaux (n = 194).

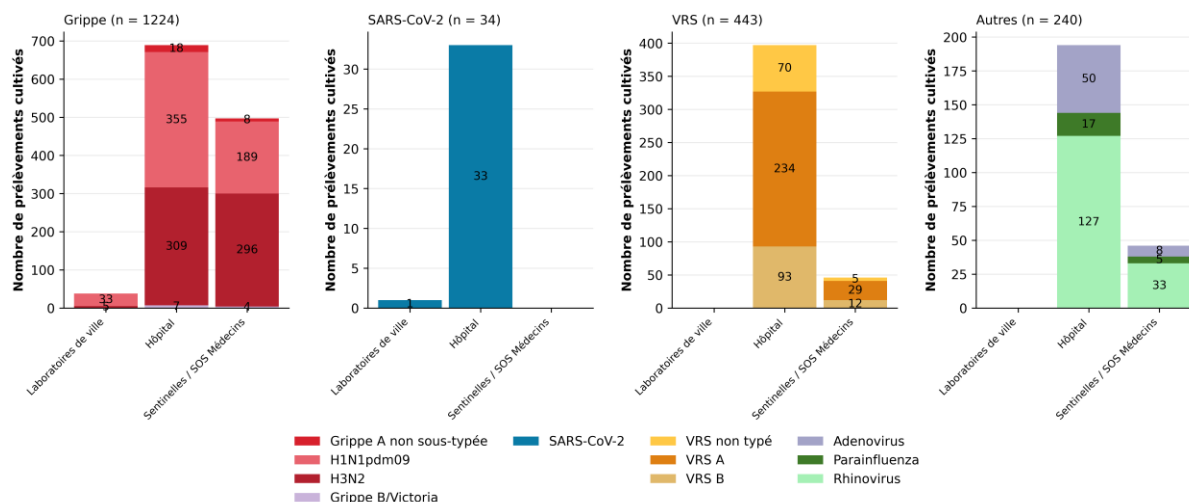


Figure 5 : Répartition des prélèvements mis en culture selon la source de collecte et le type de virus. La figure présente le nombre de prélèvements cultivés par type de virus (grippe, SARS-CoV-2, VRS et autres virus respiratoires) et par source de collecte (laboratoires de ville, hôpitaux, Réseau Sentinelles / SOS Médecins) du 01/07/2025 au 30/06/2026.

## 2.6 Activités de séquençage

### Indications des prélèvements reçus pour séquençage

Hormis les prélèvements reçus dans le cadre de la surveillance via le réseau RENAL, RELAB et Réseau Sentinelles, des échantillons ont été adressés au CNR-VIR pour diverses indications, principalement liées à la prise en charge de cas graves et à l'investigation de clusters épidémiques (Figure 6). Cette saison, les cas graves constituaient le principal motif d'investigation, en France métropolitaine (n = 181) comme dans les DROM (n = 59). Les clusters (n = 98) et les patients immunodéprimés (n = 48) représentaient les deux autres motifs principaux.

Nombre de prélèvements (hors surveillance) = 463

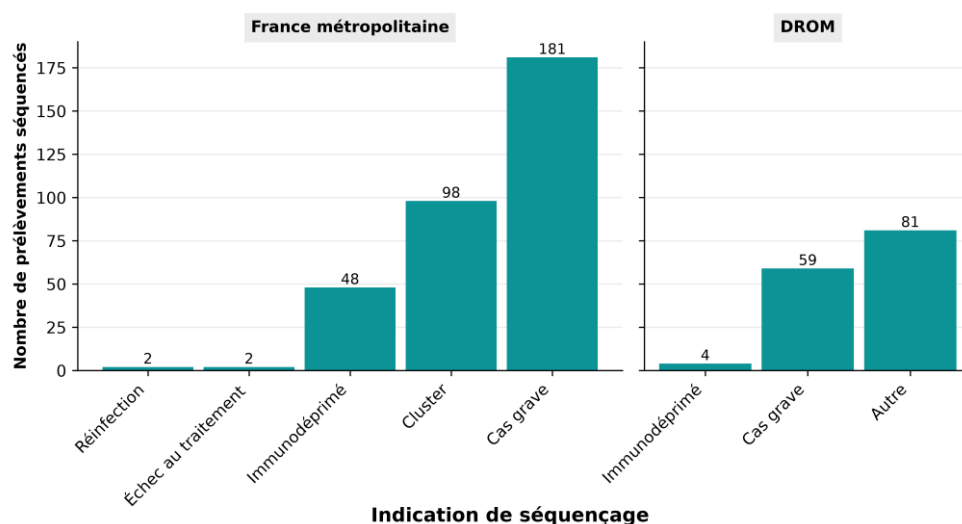


Figure 6 : Indications de séquençage hors surveillance distinguant la France métropolitaine et l'outre-mer, du 01/07/2025 au 30/06/2026 (un prélèvement peut avoir plusieurs indications ; cas grave : cas hospitalisés et cas sévères en réanimation)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>× OUI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Accès interne</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | La plateforme GENEPII utilise la technologie Illumina pour réaliser les librairies et le séquençage de routine sur NextSeq 550 ou NovaSeq 6000. Les séquençages urgents sont réalisés sur des séquenceurs ONT : Gridion ou Minion.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>× OUI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Interne</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Les données de séquençage pour tous les virus respiratoires sont traitées à l'aide du pipeline bioinformatique interne seqmet ( <a href="https://github.com/genepii/seqmet">https://github.com/genepii/seqmet</a> ). Ce pipeline intègre plusieurs outils pour la classification des variants dont Nextclade et Usher, ainsi que des scripts internes développés pour détecter les mutations de résistance, de potentielles coinfections, et des potentielles contaminations intra-run. |
| <b>Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>× OUI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Le NGS est utilisé en routine comme méthode principale de séquençage depuis 2015.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>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)</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Les analyses bioinformatiques de routine intègrent la classification des lignages, l'analyse phylogénétique des séquences françaises dans un contexte international via l'implémentation d'un Nextclade local, l'analyse phylogénétique des séquences en lien avec les titres IHA, et enfin la détection automatisée des potentiels clusters nosocomiaux ou épidémiques.              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Au total, 98 virus ont été séquencés dans le cadre d'investigation de clusters (81 SARS-CoV-2, 17 Influenza virus)                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Séquençage utilisé à des fins de surveillance (prélèvements collectés entre 01/07/25 et 30/06/26):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• SARS-CoV-2 : 3.571 séquences dont 3.310 séquences déposées sur GISAID</li> <li>• Grippe : 2.791 séquences dont 2.503 séquences déposées sur GISAID</li> <li>• VRS : 221 séquences dont 175 séquences déposées sur GISAID</li> </ul>                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Réseau Sentinelles/ SOS Médecins : séquençage de tous les virus dont le Ct<28.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Réseau RELAB : séquençage d'un pourcentage variable des positifs du réseau, tous les prélèvements envoyés aux HCL étant séquencés.                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Réseau hospitalier HCL : séquençage de tous les SARS-CoV-2 dont le Ct<28, et d'une fraction des virus influenza (sélection des patients hospitalisés dans les services des urgences, réanimation, hépatologie, pneumologie et maladies infectieuses), et des VRS (sélection des patients hospitalisés en réanimation et des patients pour lesquels le statut vaccinal est renseigné). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Réseau hospitalier RENAL : séquençage de tous les prélèvements envoyés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences : génomes assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?</b>                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Les séquences brutes (fastQ) sont stockées sur les serveurs sécurisés HDS des HCL (avec système de sauvegarde redondant). Les séquences consensus (fasta) sont déposées en temps réel dans la base française EMERGEN-DB pour le SARS-CoV-2 et la base internationale GISAID pour le SARS-CoV-2, les virus influenza et le VRS.

## IPP (Institut Pasteur Paris)

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

|       |                                                                                                                                                                                                                    |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ✕ OUI | Le CNR-IPP a un accès privilégié 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-IPP est alors prioritaire |
|       | La plateforme P2M utilise la technologie Illumina et Nanopore pour réaliser les librairies et le séquençage. Deux types de séquenceurs sont utilisés : NextSeq 500, NextSeq 2000 (Illumina) et PromethION.         |

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

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ✕ OUI | Le CNR-IPP compte 4 bioinformaticiens au sein de son équipe. Ils ont mis en place une infrastructure d'analyse complète (workflows dédiés aux données Illumina et Nanopore, ainsi que gestion des résultats et curation), qu'ils utilisent pour : i) Réceptionner les résultats de séquences SARS-CoV-2, VRS et grippe, et ii) réaliser l'ensemble des analyses permettant de reconstruire les génomes complets, de vérifier les résultats, de classer ces virus par clade/groupe, d'identifier les mutations connues et de proposer des phylogénies adaptées aux questions posées, et d'identifier des virus potentiellement intéressants (clusters, recombinants, réassortants, etc.). |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 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)**

Les données de séquençage sont utilisées pour effectuer les analyses bioinformatiques suivantes en routine :

- Reconstruction des génomes consensus via des workflows dédiés et reproductibles ;
- Annotation des virus : Types, sous-types, clades, lignages (outils nextclade, pangolin et UShER (PMID : 29790939, 34527285, 33972780)) ;
- Extraction des profils mutationnels et identification des mutations intéressantes (résistance, adaptation à l'hôte, etc.) pour les virus Influenza, SARS-CoV-2 et VRS (à l'aide des outils DrMab, FluSurver pour influenza (<https://flusurver.bii.a-star.edu.sg/>) et Sierra pour SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2, 35263335));
- Construction de phylogénies avec les virus identifiés à l'international (analyses contextuelles) afin de caractériser la situation nationale au regard du contexte international, et d'assurer une surveillance épidémiologique dans le temps et l'espace (version interne de l'outil nextstrain (PMID : 29790939) et via GISAID (<https://gisaid.org/>));
- Identifier les virus potentiellement intéressants (mutations particulières, clusters, recombinant, réassortiments, etc.) via des outils internes et rebar pour SARS-CoV-2 (<https://github.com/phac-nml/rebar>);
- Vérification des résultats via des scripts de curation et post-curation.

**Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies (qq soit le réseau)**

Aucun cluster investigué pour l'IPP /

#### Séquençage utilisé à des fins de surveillance

3026 échantillons ont été séquencés cette saison : 1445 SARS-CoV-2, 1258 virus influenza et 323 VRS.

Parmi ces séquences 2724 ont été déposées sur GISAID : 1228 SARS-CoV-2, 1226 virus influenza et 270 VRS.

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 : génomes assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?

Stockage interne à l'Institut Pasteur pour les séquences brutes

Les séquences fasta (génome assemblé) sont déposées sur EMERGEN-DB (SARS-CoV-2) et GISAID (SARS-CoV-2, FLU et VRS). En raison d'une décision du DPO de Santé publique France, aucune séquence n'est déposée sur EMERGEN-DB depuis le 06/07/2026.

### 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

Un bioinformaticien est affecté à temps partiel au CNR :  
Outils utilisés pour l'analyse des séquences :  
- outil commercial : CLC Workbench 25.0.3  
- outil open source : ARTIC, nanopolish, Guppyplex, minimap2, EPI2ME, 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 / avec NGS comme 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)**

Après reconstruction des génomes consensus (SARS-CoV-2, VRS et virus influenza) à l'aide d'outils robustes, les analyses bio-informatiques de routine intègrent la classification des lignages et l'analyse phylogénétique des séquences guyanaises dans un contexte national et international.

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

Pas d'investigation de cluster

#### Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

Précisez ici le nombre de souches séquencées dans l'année :

• SARS-CoV-2 : 64 séquences dont 43 séquences interprétables (déposés sur GISAID).  
L'identification du variant a été déterminée pour les 64 séquences.  
• Grippe : 97 séquences dont 92 séquences interprétables

|                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • VRS : 38 séquences dont 38 séquences interprétables                                                                        |
| <b>Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences : génomes assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?</b> |
| Dans les bases de données fermées : <b>Stockage interne à l'IPG pour les séquences brutes</b>                                |
| Les séquences fasta (génomes assemblés) sont déposées sur EMERGEN DB (SARS-CoV-2) et GISAID (SARS-CoV-2, FLU et VRS)         |

## CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

|                                                                                                                                                       |                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?</b>                                                                                        |                                                                                                                           |
| <b>× OUI</b>                                                                                                                                          | Plateforme de séquençage mutualisée du CHU<br>Séquenceurs MinION (Oxford Nanopore Technologie)                            |
| <b>Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?</b>                                                                                      |                                                                                                                           |
| <b>× OUI</b>                                                                                                                                          | Outils utilisés pour l'analyse des séquences : commercial (BioNumerics par exemple), outil open source, outils maison ... |
| <b>Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?</b>                                                           |                                                                                                                           |
| <b>× OUI</b>                                                                                                                                          | Surveillance épidémiologique                                                                                              |
| <b>Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :</b>                                                                                   |                                                                                                                           |
| <b>× NON</b>                                                                                                                                          |                                                                                                                           |
| <b>Séquençage utilisé à des fins de surveillance</b>                                                                                                  |                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• SARS-CoV-2 : 99</li> <li>• Grippe : 110</li> <li>• VRS : 82</li> </ul>                                       |                                                                                                                           |
| <b>Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences : génomes assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?</b>                          |                                                                                                                           |
| Les séquences de SARS-CoV-2 (génomes assemblés et séquences brutes) sont déposées dans EMERGEN-DB et GISAID, les séquences grippe et VRS dans GISAID. |                                                                                                                           |
| <b>Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?</b>                                                                                        |                                                                                                                           |
| <b>× OUI</b>                                                                                                                                          | Plateforme de séquençage mutualisée du CHU<br>Séquenceurs MinION (Oxford Nanopore Technologie)                            |

## 2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Pour la saison 2025-2026, le CNR-VIR a déposé 9 176 séquences sur la base de données GISAID : 8 712 proviennent de France métropolitaine et 464 des départements et régions d'outre-mer (DROM). En métropole, le SARS-CoV-2 représente

plus de la moitié des séquences déposées ( $n = 4\,538$ ), suivi des virus influenza ( $n = 3\,729$ ) et du VRS ( $n = 445$ ). Dans les DROM, la répartition est différente : les virus influenza sont les plus représentés ( $n = 202$ ), devant le SARS-CoV-2 ( $n = 142$ ) et le VRS ( $n = 120$ ).

## 3. Activités de surveillance

### 3.1 Description du réseau de partenaires

#### Points clefs

En métropole, la surveillance des virus respiratoires repose sur trois réseaux complémentaires : le Réseau Sentinelles (médecine de ville), RENAL (laboratoires hospitaliers) et RELAB (laboratoires de biologie médicale de ville). Ces trois réseaux couvrent l'ensemble du territoire et assurent une représentativité nationale (Figure 7). Le réseau RELAB compte désormais 1 655 laboratoires, avec l'arrivée des groupements BioLBS et Inovie, et le groupe Eurofins le rejoindra en 2026-2027. Le CNR-VIR est responsable de la coordination, l'animation et la rétro-information des réseaux RENAL et RELAB, qui assurent une surveillance continue tout au long de l'année : réunions mensuelles (plus de 200 laboratoires hospitaliers invités pour RENAL), bulletin commun et enquête « Flash grippe » auprès des hôpitaux. Dans les DROM, la surveillance s'appuie sur les médecins sentinelles et les laboratoires hospitaliers et de ville.

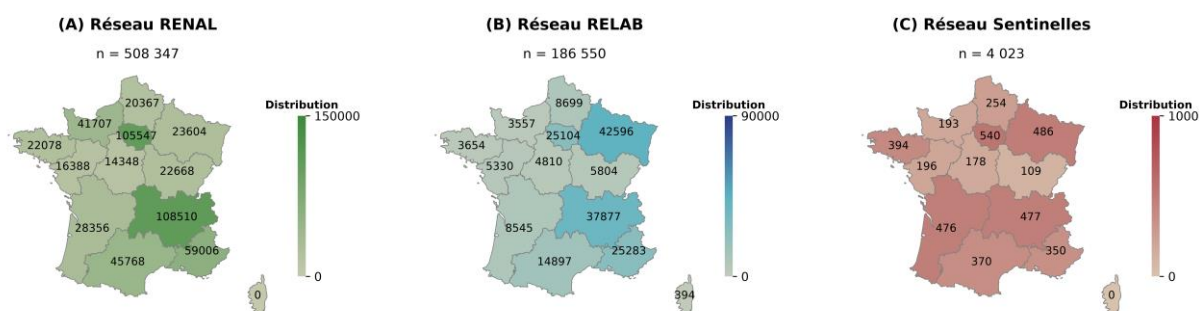


Figure 7 : Distribution régionale des prélèvements testés par les réseaux en France métropolitaine, selon leur quantité définie par l'intensité de la couleur, du 01/07/2025 au 30/06/2026. (A) Réseau RENAL (hospitalier) échelle : 0 à 150 000 tests. (B) Réseau RELAB (laboratoires de ville) échelle 0 à 90 000 tests, (C) Réseau Sentinelles échelle 0 à 1 000 tests

#### 3.1.1 REseau NAtional des Laboratoires (RENAL)

Le 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 dans la Figure 8.

Les laboratoires du réseau RENAL communiquent l'ensemble des résultats de virologie. Concernant les virus influenza, les laboratoires hospitaliers rapportent les types A et B mais rarement les sous-types pour la grippe A. De même les types de VRS (A ou B) sont rarement rapportés. Toutefois, il paraît nécessaire de donner aux laboratoires les moyens de faire le sous-typage en priorisant par exemple les virus détectés dans le cas de formes sévères (exemple réanimation) pour la surveillance des formes graves, ou pour une identification rapide d'un virus zoonotique non-H1 non-H3 chez un patient hospitalisé. Une partie des virus détectés dans le réseau RENAL est transmise au CNR pour caractérisation génotypique et phénotypique.

L'animation de ce réseau repose sur l'organisation d'une réunion mensuelle présentant un point sur la situation épidémiologique et permettant d'échanger sur d'éventuelles difficultés ou cas exceptionnels relevés dans les différents laboratoires. L'invitation à cette réunion ainsi que la présentation faite sont envoyées à plus de 200 laboratoires hospitaliers de virologie.

Dans le cadre du renforcement de la surveillance génomique hospitalière, une étude « Flash Grippe » a également été proposée aux laboratoires hospitaliers avec l’envoi, pour chaque centre, de 20 prélèvements positifs grippe de patients hospitalisés. Les résultats ont été présentés au cours d’une réunion mensuelle RENAL. Ce type d’étude sera reconduit et élargi aux autres virus respiratoires la saison prochaine.

Un accompagnement est également assuré pour les nouveaux laboratoires afin qu’ils puissent faire remonter leurs données sur la plateforme RENOG et une communication ciblée est prévue pour augmenter le nombre de laboratoires remontant leurs données sur cette plateforme.

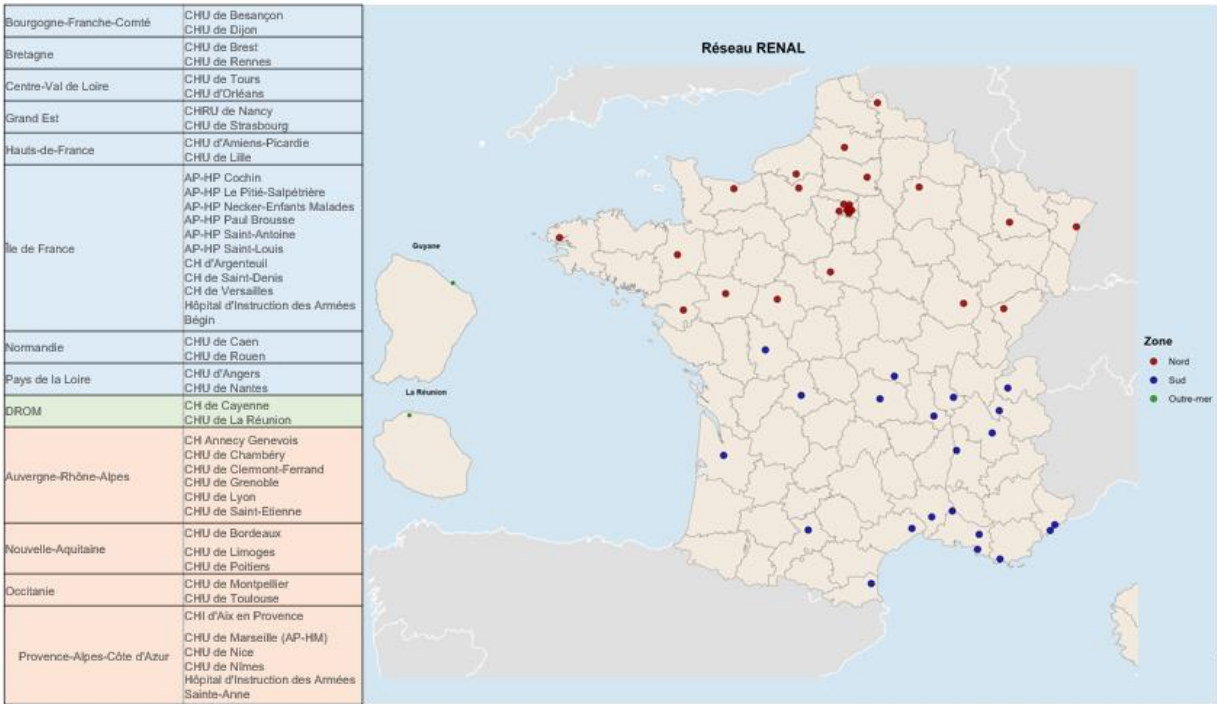


Figure 8 : Carte des laboratoires participant au réseau RENAL, 2026

### 3.1.2 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. Depuis la saison 2024-2025, deux nouveaux groupements de laboratoires ont rejoint le réseau, le groupement BioLBS en Normandie et le groupement Inovie, s’ajoutant aux groupements déjà présents : Biogroup et Cerballiance. Un total de 1 655 laboratoires présentant un maillage territorial complémentaire participe au réseau (Figure 9). Le groupe Eurofins va rejoindre le réseau pour la saison 2026-2027.

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 (âge, 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. Parallèlement à l’envoi hebdomadaire de données, des prélèvements positifs sont envoyés chaque semaine au CNR pour isolement et caractérisation antigénique et génomique.

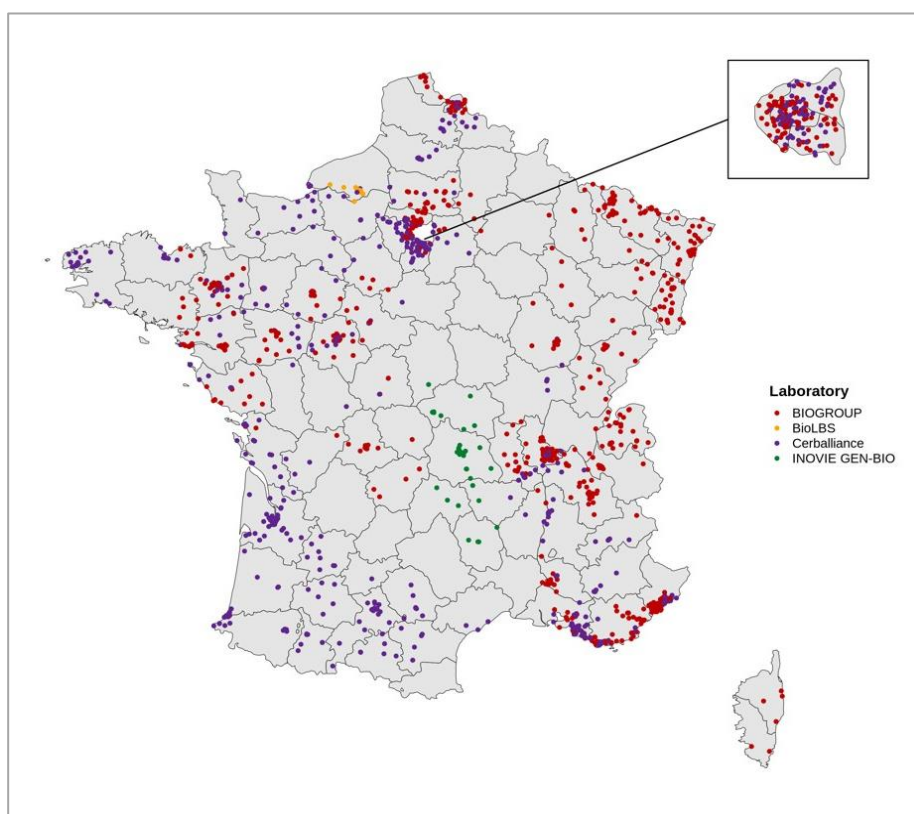


Figure 9 : Distribution géographique des laboratoires RELAB. Les groupements de LBM (Biogroup, Cerballiance, BioLBS, INOVIE-GENBIO) sont représentés par des couleurs différentes.

### 3.1.3 Réseau Sentinelles

Le **Réseau Sentinelles** est un réseau de médecins généralistes (2 % des MGL) et de pédiatres (4,8 % des PL) libéraux. Leur répartition géographique est décrite sur la Figure 10.

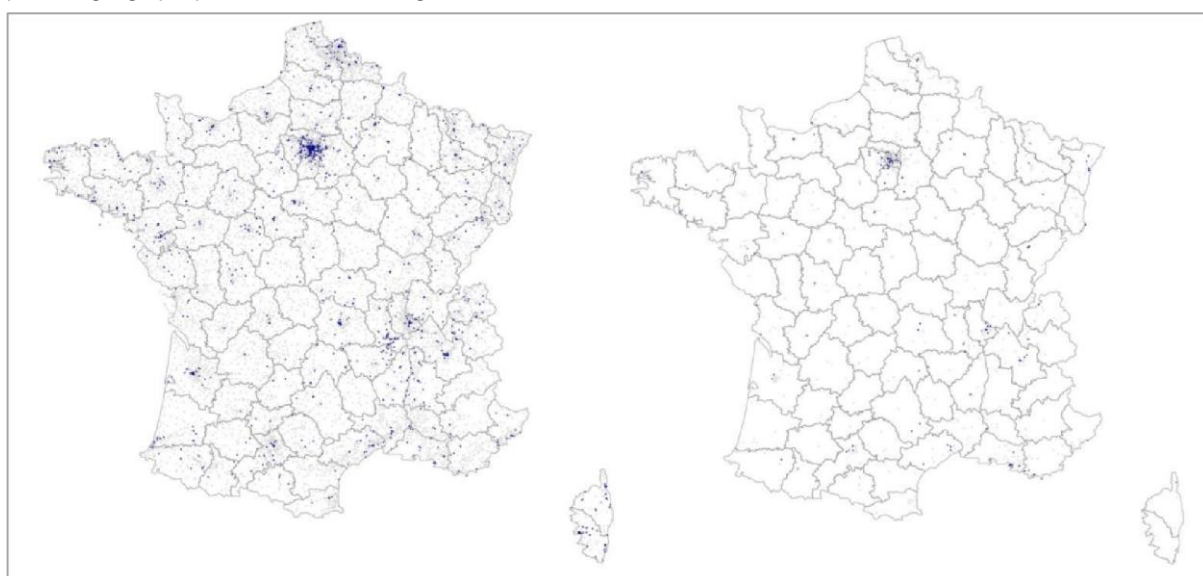


Figure 10 : Localisation des médecins du Réseau Sentinelles (points bleus), MG à gauche et pédiatres à droite, en regard de l'ensemble des médecins généralistes libéraux et des pédiatres libéraux (points gris) en France métropolitaine au 1er janvier 2024 (extrait site <https://sentiweb.fr>)

Le CNR-VIR recherche un panel large de virus respiratoires sur les prélèvements du Réseau Sentinelles incluant grippe A(H1N1)pdm09, grippe A(H3N2), grippe B(Vic), VRS-A et VRS-B, SARS-CoV-2, HMPV et Rhinovirus.

## HCL (Hospices Civils de Lyon)

### Surveillance locale

En complément des réseaux nationaux RENAL, RELAB et Sentinelles, le CNR-HCL anime une surveillance locale fondée sur les résultats des PCR respiratoires de routine des HCL en incluant le sous-typage systématique des prélèvements positifs grippe. Les données sont analysées en début de semaine, avec une stratification par classe d'âge à l'échelle locale, puis agrégées aux niveaux régional et national. Elles alimentent un bulletin hebdomadaire intégrant tous les virus respiratoires depuis 2009.

## IPG (Institut Pasteur Guyane)

Dans les DFA, la surveillance de la circulation des virus respiratoires repose sur une surveillance communautaire basée sur la participation des réseaux de médecins sentinelles et une surveillance hospitalière basée sur la participation des laboratoires des CHU.

En Guyane, depuis la saison 2024-2025, suite à un conflit avec l'ARS, le fonctionnement du réseau Sentinelles a été suspendu. Cette saison, seuls 3 médecins (sur 18 initialement) ont continué à contribuer à la surveillance virologique. La surveillance communautaire a été complétée par la participation du réseau de laboratoires de biologie médicale « Eurofins » (consortium de 7 laboratoires répartis sur le littoral où réside environ 80 % de la population : entre la région de Cayenne, et les villes de Kourou et de Saint-Laurent-du-Maroni), ainsi que par la participation de CDPS (Centres délocalisés de Prévention et de Soin) pour les communes de l'intérieur. Les laboratoires des 3 hôpitaux du CHU de Guyane (hôpitaux de Cayenne, de Saint-Laurent-du-Maroni et de Kourou) ont tous contribué à la surveillance.

Pour les Antilles, seul le laboratoire du CHU de Pointe-à-Pitre (Guadeloupe) a contribué à la surveillance.

Les laboratoires de ville comme les laboratoires hospitaliers adressent au CNR un échantillon, plus ou moins exhaustif en fonction de la période épidémique, des prélèvements détectés positifs, ainsi que les prélèvements des cas sévères quand ils sont disponibles, pour caractérisation : sous-typage des gripes A, typage des VRS, et séquençage SARS-CoV-2, Influenzavirus et VRS.

La répartition des différents contributeurs (médecins, laboratoires de ville et laboratoires hospitaliers) à la surveillance de la circulation des virus respiratoires à travers l'envoi au CNR-IPG de prélèvements positifs est présentée sur la Figure 11.

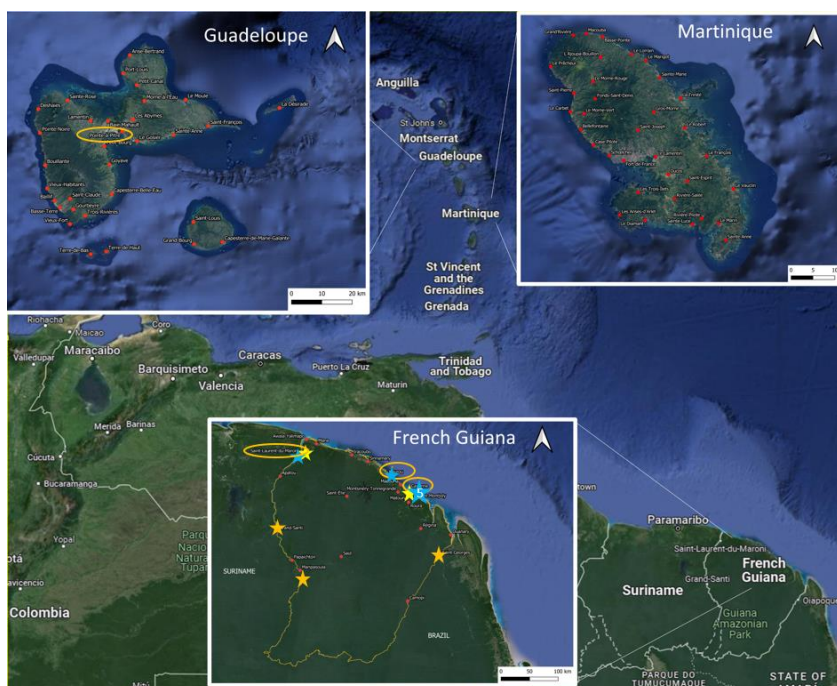


Figure 11 : Répartition des Médecins du Réseau Sentinelles (étoiles jaunes), Laboratoires de ville (étoiles bleues), CDPS -Centres Délocalisés de Prévention et de Soin- (étoiles oranges) et Centres hospitaliers- CHU, (entourés en orange) des Antilles et de Guyane ayant contribué à la surveillance en 2025-2026.

## CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

À La Réunion, les partenaires sont :

- les deux sites du CHU La Réunion à Saint-Denis et Saint-Pierre
- le laboratoire public du Centre Hospitalier Ouest Réunion à Saint-Paul
- les laboratoires privés de l'île : Bioaustral, Cerballiance, Inovie couvrant tout le territoire,
- le réseau de médecins Sentinelles composé de 47 médecins (contre 51 l'année précédente) (Figure 12)

La distribution géographique correspond 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.

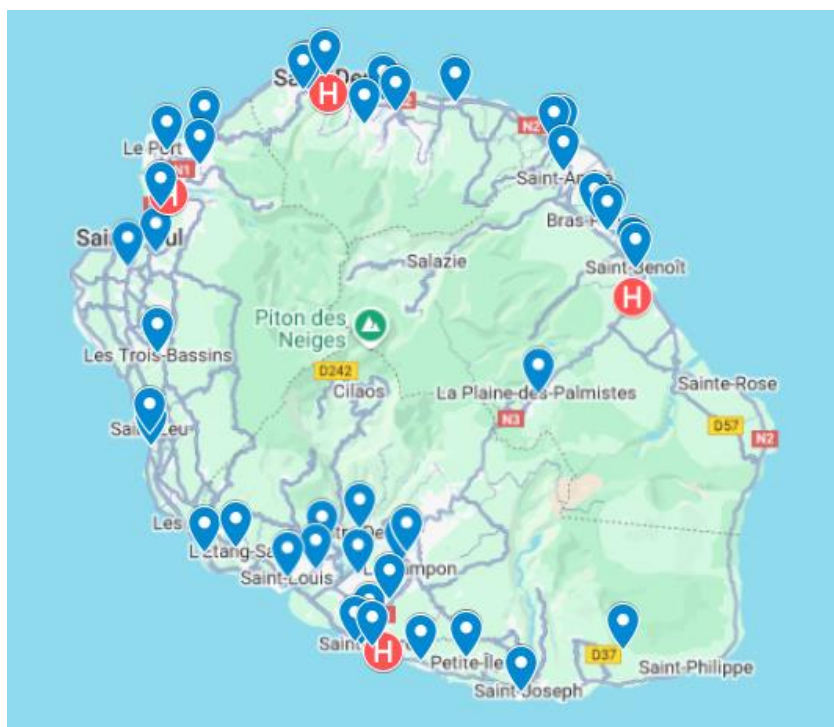


Figure 12 : Carte des médecins Sentinelles partenaires sur l'île de la Réunion.

Au sein 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.

## 3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

### Points clefs par virus

L'épidémie de grippe a été caractérisée par sa précocité avec un pic en semaine 51. Une co-circulation de virus influenza A(H3N2) et A(H1N1)pdm09 dans des proportions proches a été observée tout au long de l'épidémie. La détection de virus influenza B(VIC) est restée sporadique. Les virus influenza A(H3N2) étaient presque exclusivement du "clade K" distant antigéniquement de la souche vaccinale Nord 25-26. Les virus influenza A(H1N1)pdm09 appartenaient presque tous au clade D.3.1.1, proche antigéniquement de la souche vaccinale Nord 25-26.

L'épidémie de VRS était caractérisée par une dominance des VRS du groupe A et de façon inhabituelle la circulation d'un lignage majoritaire le A.D.3.11. D'autres lignages de VRS-A et VRS-B ont aussi été observés. Comme en saison 24-25, une circulation prolongée jusqu'au début du printemps a été observée.

Le SARS-CoV-2 a circulé majoritairement en fin d'été avec une épidémie d'ampleur limitée et une détection sporadique tout au long de l'année. Le clade majoritaire est resté le clade XFG qui domine encore actuellement.

### 3.2.1 Circulation et caractérisation des virus influenza

La détection des virus grippaux est restée sporadique jusqu'à la semaine 42 de 2025. Des détections régulières ont été observées à partir de la semaine 43 avec augmentation rapide de l'activité grippale à partir de la semaine 48 pour un début d'épidémie en métropole en semaine 49. Le pic a été atteint très rapidement en semaine 51 suivi d'une légère décroissance et d'un rebond avec une forte circulation jusqu'en semaine 4. L'activité grippale a ensuite diminué pour une fin d'épidémie en semaine 6 et un retour à des niveaux très faibles en semaine 10 (Figure 13). Les données du réseau RELAB ont été stratifiées par âge (Figure 14). Un niveau élevé de circulation du virus de la grippe a été observé chez les enfants de 0-5 et 6-18 ans ; dans ce dernier groupe, les taux de positivité sont restés supérieurs à 45 % de la semaine 50 à la semaine 6.

La saison 2025-26 a été caractérisée par la co-circulation des virus grippaux A(H1N1)pdm09 et A(H3N2). La détection des virus B(VIC) est restée sporadique. Dans le Réseau Sentinelles, les virus A(H1N1)pdm09 représentaient 37,6 % (373/992) des virus influenza A typés de la semaine 28/2025 à la semaine 27/2026 alors qu'ils étaient majoritaires avant le début de l'épidémie représentant 60 % (48/80) des virus influenza A typés de la semaine 28/2025 à 48/2025 (Figure 15).

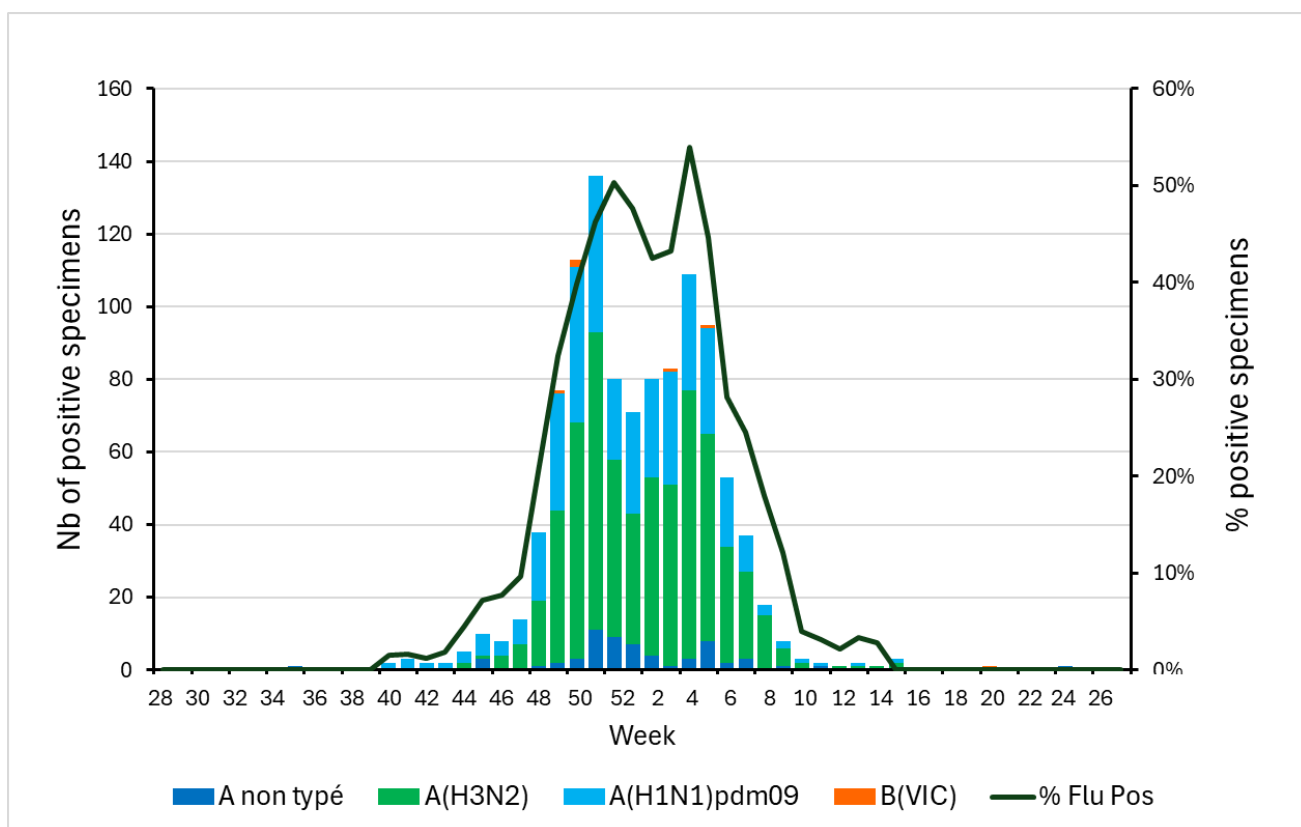


Figure 13 : Détection de virus Influenza de la semaine 28/2025 à 27/2026. Origine : Réseau Sentinelles, France métropolitaine

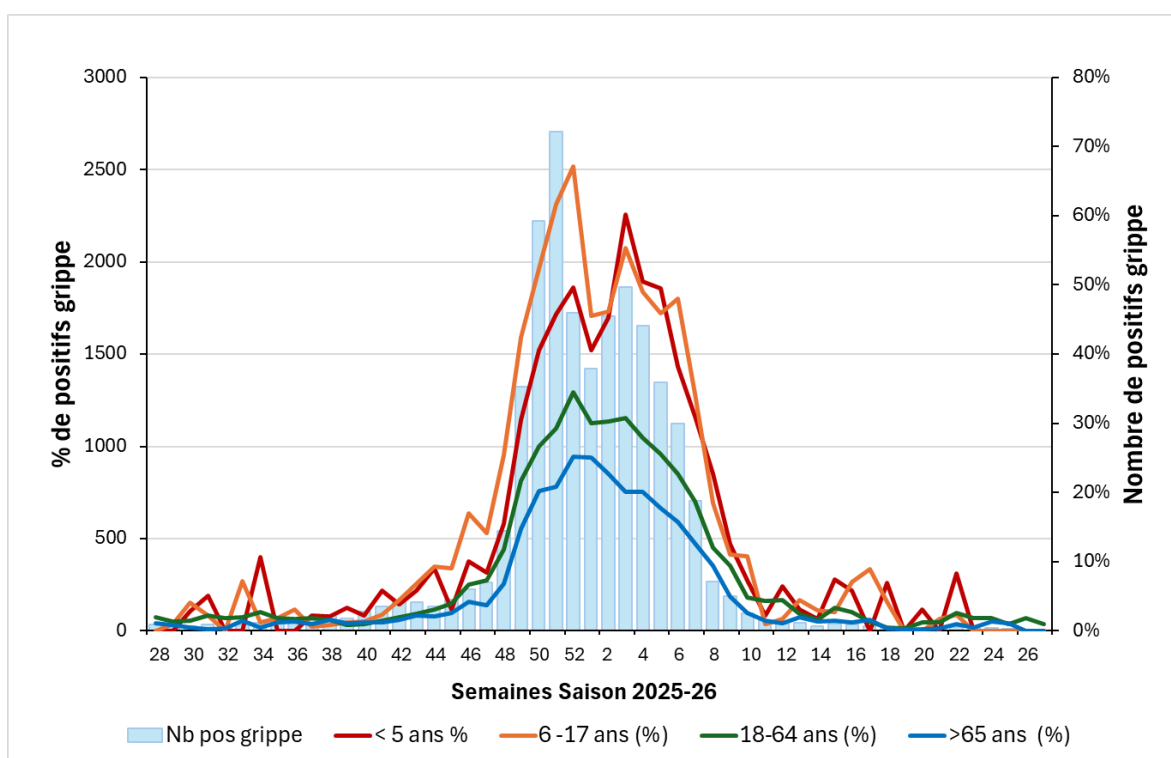


Figure 14 : Détection de virus Influenza de la semaine 28/2025 à 27/2026. Origine : réseau RELAB, France métropolitaine par tranche d'âge

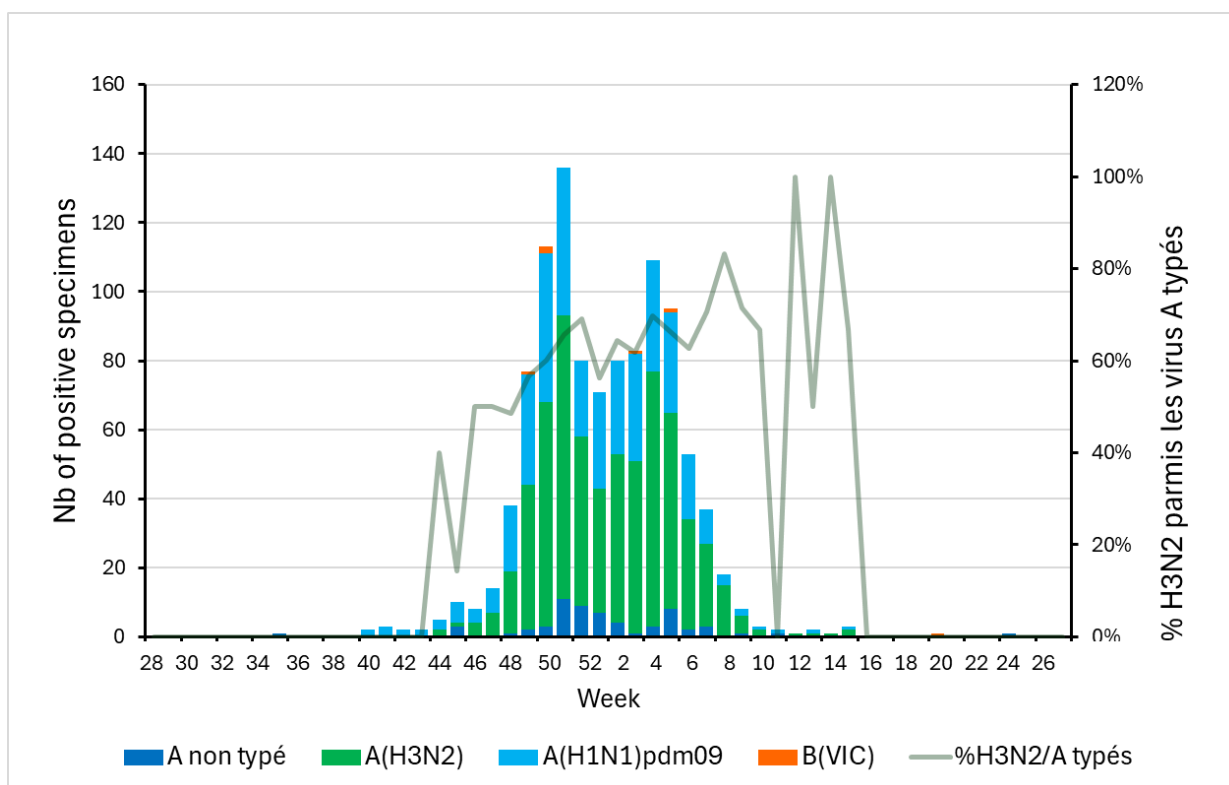


Figure 15 : Détection de virus Influenza de la semaine 28/2025 à 27/2026 montrant la proportion de A(H3N2) au cours du temps.  
Origine : Réseau Sentinelles, France métropolitaine

### 3.2.1.1 Caractérisation génomique et antigénique des virus influenza A(H1N1)pdm09

La saison 2025-26 a été caractérisée par la circulation largement dominante du sous-clade D.3.1.1 pendant l'ensemble de l'épidémie en France métropolitaine. En effet 92 % (1615/1748) des virus analysés sur la période appartenaient au sous-clade D.3.1.1 dérivé du sous-clade 5a.2a.1. Le sous-clade parental D.3.1 représentait 7 % (120/1748) des virus A(H1N1)pdm09 sur la saison. Il a commencé à circuler dès l'intersaison et représentait 39 % (63/162) des virus H1N1pdm09 analysés sur la période juillet-septembre 2025. Quelques détections sporadiques (13) du sous-clade C.1.9.3 dérivant du sous-clade 5a.2a ont été rapportées essentiellement en période pré-épidémique (Figure 16).

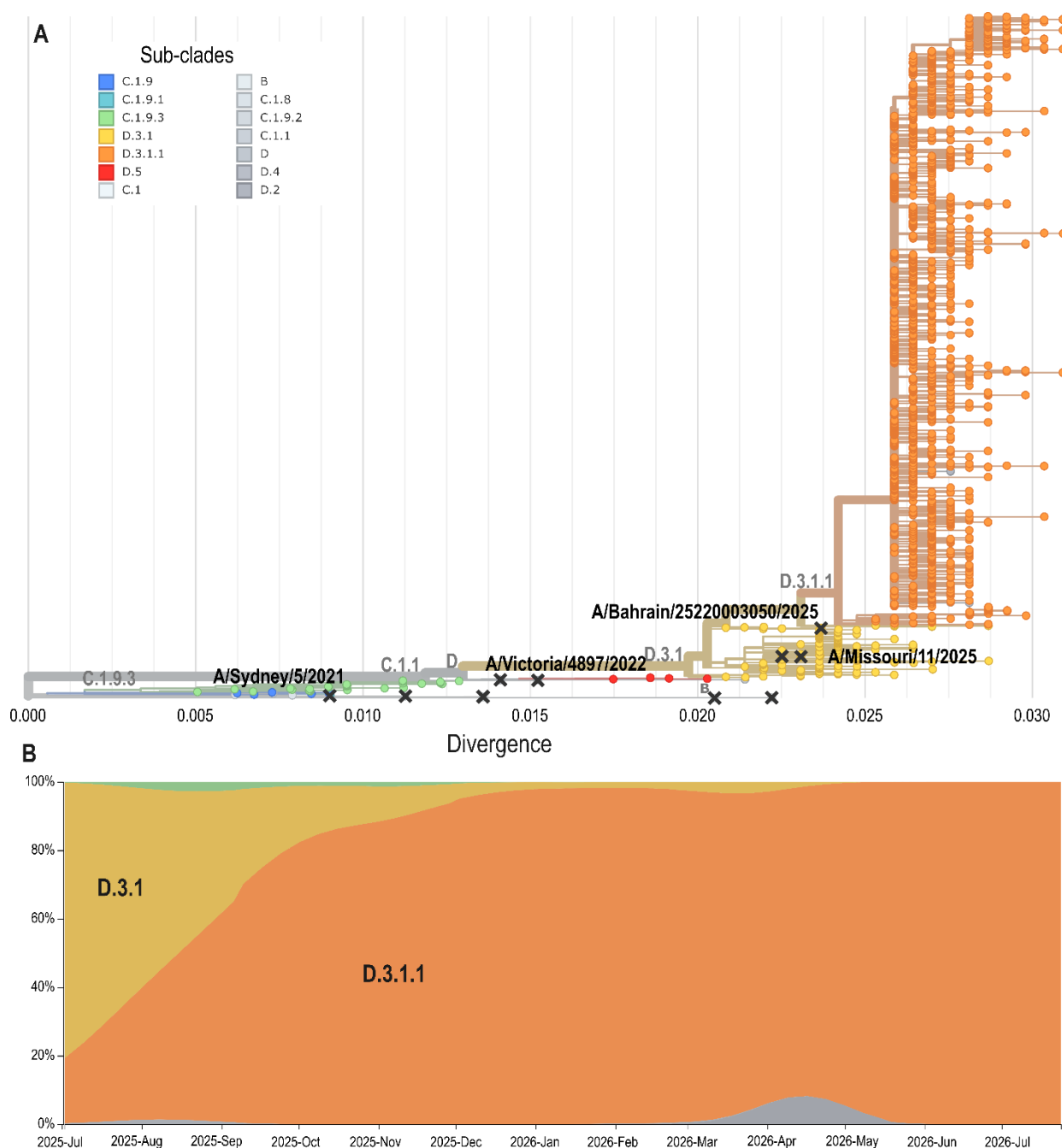


Figure 16 : Diversité des clades des virus A(H1N1)pdm09 circulant lors des saisons 2025-26 en France métropolitaine. A. Arbre phylogénétique des séquences HA des virus A(H1N1)pdm09 circulant en 2025-26. B. Proportion des clades. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine (n=1748) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales des CCOMS (n=63). Les souches vaccinales de l'hémisphère Nord 2025-2026 (A/Victoria/4897/2022) et les souches Sud 2026 et Nord 2026-27 (A/Missouri/11/2025 et l'équivalent A/Bahrain/25220003050/2025) sont indiquées par une croix noire.

En Guyane, la saison 2025-26 a été caractérisée par la circulation successive des sous-clades D.3.1 puis D.3.1.1.

Le sous-clade D.3.1, qui représente 36,8 % (14/38) des échantillons A/H1 séquencés, a circulé jusqu'en septembre 2025, remplacé ensuite par le sous-clade D.3.1.1.

En saison 2025-26, la circulation des virus A(H1N1)pdm09 à La Réunion est essentiellement représentée par le sous-clade D.3.1.1 (30/34).

Les caractéristiques antigéniques de presque 500 virus A(H1N1)pdm09 pour lesquels une séquence était disponible ont été analysées par inhibition d'hémagglutination. Pour tous les sous-clades, la quasi-totalité des virus analysés sont proches

antigéniquement des souches du vaccin Nord 25-26 : A/Victoria/4897/2022 (tableau 1). Ils sont aussi tous parfaitement reconnus par le sérum de furet dirigé contre A/Bahrain/25220003050/2025 équivalent de la souche du vaccin Sud 2026 et du vaccin nord 26-27. En revanche ces virus sont mal reconnus par le sérum de furet dirigé contre la souche vaccinale 2020-21 A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019.

Tableau 1 : 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 incluses dans le vaccin sont indiqués ainsi que la référence du furet. Un virus avec un ratio  $\leq 4$  est considéré comme proche antigéniquement de la souche de référence.

| Souche      | A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 |                      | A/Victoria/4897/2022 |                      | A/Bahrain/25220003050/2025 |                      |
|-------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| Furet       | F11/20                          |                      | F07/23 ou F06/23     |                      | F32/25                     |                      |
| Vaccin      | Vaccin Nord 20-21, B            |                      | Vaccin Nord 23-26, D |                      | Eq Vaccin Sud 26, D.3.1    |                      |
| Sous-clades | n                               | % IHA ratio $\leq 4$ | N                    | % IHA ratio $\leq 4$ | n                          | % IHA ratio $\leq 4$ |
| C.1.9.3     | 3                               | 0%                   | 3                    | 100%                 | 2                          | 100%                 |
| D.3.1       | 42                              | 0%                   | 54                   | 98%                  | 27                         | 100%                 |
| D.3.1.1     | 37<br>0                         | 0%                   | 41<br>6              | 98%                  | 32<br>4                    | 99%                  |

### 3.2.1.2 Caractérisation génomique et antigénique des virus influenza A(H3N2)

Tous les virus de sous-type A(H3N2) analysés en 2025-26 appartenaient au clade 2a.3a.1 (Figure 17). L'épidémie 2025-26 a été marquée par la circulation d'un sous-clade dominant baptisé sous-clade K. Ce virus dérivant du sous-clade J.2.4 a émergé à la fin de l'épidémie de l'hémisphère Sud. Il est caractérisé par la présence de plusieurs mutations dans des résidus clés du site antigénique majeur de la H3 en comparaison aux virus du sous-clade J.2 (correspondant au vaccin HN de 2025-26 et aux virus ayant circulé en France en 2024-25). Trois mutations (158D, 135K, 144N qui modifie un site de glycosylation) s'ajoutent à une modification de la position 189 dans le sous-clade J.2.4 dont il dérive. C'est ce sous-clade J.2.4 qui était inclus dans le vaccin Sud 2025. Ces changements importants sur le site antigénique principal expliquent probablement le succès évolutif de ce virus et sa diffusion rapide et large avec des épidémies prolongées dans l'hémisphère Sud et précoces dans certains pays de l'hémisphère nord comme le Royaume-Uni. En France le sous-clade représente 94 % des virus analysés (1845/1962). Des précurseurs de ce virus, sous-clade J.2.4, ont aussi été détectés (2 % ; 39/1962). Un point d'attention est la détection à bas bruit de virus du sous-clade J.2.3 (51/1962 ; 2,6 %) qui sont relativement distants du J.2.4 et du K en termes d'antigénicité.

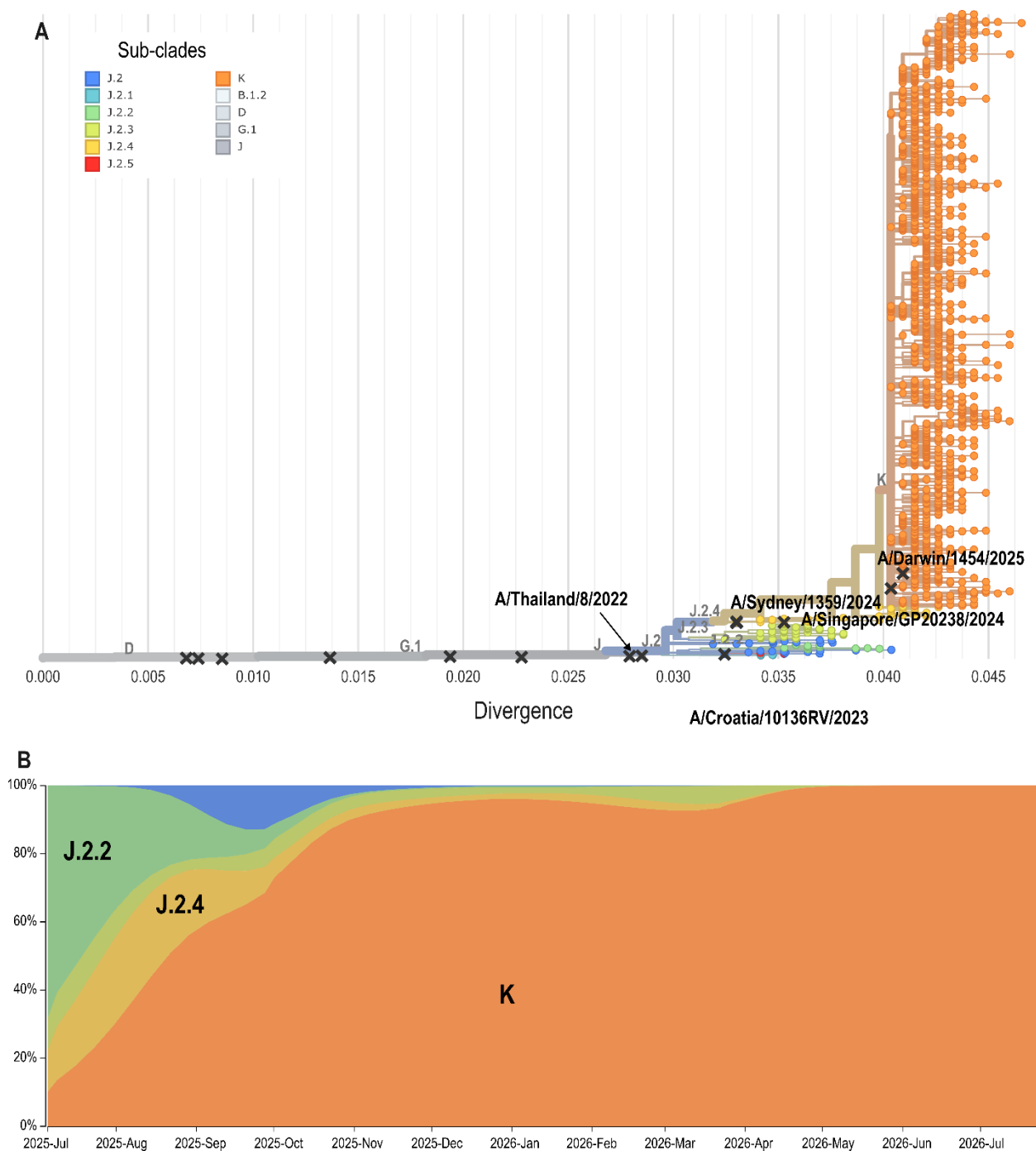


Figure 17 : Diversité des clades des virus A(H3N2) circulant lors des saisons 2025-26 en France Métropolitaine. A. Arbre phylogénétique des séquences HA des virus A(H3N2) circulant en 2025-26. B. Proportion des clades. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine (n=1952) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales des CCOMS (n=49). Les souches vaccinales de l'hémisphère Nord 2024-2025 (A/Thailand/8/2022) ; Nord 2025-2026 (A/Croatia/10136RV/2023) ; Sud 2026 (A/Sydney/1359/2024 et A/Singapore/GP20238/2024) et Nord 2026-27 (A/Darwin/1454/2025) sont indiquées par une croix noire

En saison 2025-2026, l'épidémie de grippe à la Réunion est majoritairement due au virus A(H3N2) avec une prépondérance des sous-clades K (23/54) et 3C.2a1b.2a.2a.3a.1 (19/54).

En Guyane comme en métropole, tous les virus de sous-type A(H3N2) analysés en 2025-26 appartenaient au clade 2a.3a.1. Le sous-clade K est majoritaire (38/41) mais les sous-clades J.2.2 (2/41) et J.2.3 (1/41) ont également été identifiés.

Les caractéristiques antigéniques d'environ 400 virus influenza A(H3N2) pour lesquels des séquences étaient disponibles ont été déterminées, dont une grande majorité du sous-clade K. La quasi-totalité des virus n'était pas reconnu par le sérum de furet dirigé contre la souche du vaccin hémisphère Nord 2024-25 (A/Thailand/8/2022). Seule une minorité de virus était antigéniquement apparentés à la souche vaccinale de l'hémisphère nord 2025-26 (A/District of Columbia/27/2023 appartenant au sous-clade J.2). Comme attendu les virus des sous-clades J.2 et J.2.2 étaient bien reconnus mais seuls 14 % des virus du sous-clade K avaient un ratio de titre IHA  $\leq 4$ . En revanche les virus du sous-clade K étaient mieux reconnus par le sérum dirigé contre la souche du vaccin hémisphère sud 2026 (équivalent de A/Valladolid/1187/2025). Toutefois seuls 56 % (212/380) des virus du sous-clade K présentaient des ratios d'IHA  $\leq 2$  et 25 % (97/380) présentaient un ratio de 4 indiquant une certaine distance antigénique avec la souche du vaccin Sud 2026 (Tableau 2). La souche du vaccin Nord 2026-27 a été modifiée pour un virus de sous-clade K (A/Darwin/1415/2025). Il faut noter que les quelques virus de sous-clade J.2.3 testés ne sont reconnus par aucun des sera de furet testé. Ils sont antigéniquement distants des souches vaccinales et du sous-clade K.

Tableau 2 : 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 incluses dans le vaccin HN sont indiqués. Un virus avec un ratio  $\leq 4$  est considéré comme proche antigéniquement de la souche de référence.

| Souche      | A/Thailand/8/2022 |                      | A/District of Columbia/27/2023 |                      | A/Valladolid/1187/2025   |                      |
|-------------|-------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Furet       | F34/23            |                      | F38/24                         |                      | F05/25                   |                      |
| Vaccin      | Vaccin Nord 24-25 |                      | Vaccin Nord 25-26 (J.2)        |                      | Eq vaccin Sud 26 (J.2.4) |                      |
| Sous-clades | n                 | % IHA ratio $\leq 4$ | N                              | % IHA ratio $\leq 4$ | n                        | % IHA ratio $\leq 4$ |
| J.2         | 4                 | 0%                   | 5                              | 80%                  | 4                        | 50%                  |
| J.2.2       | 5                 | 20%                  | 5                              | 100%                 | 3                        | 33%                  |
| J.2.3       | 14                | 0%                   | 16                             | 0%                   | 16                       | 6%                   |
| J.2.4       | 6                 | 0%                   | 6                              | 33%                  | 3                        | 33%                  |
| K           | 372               | 0%                   | 389                            | 14%                  | 380                      | 81%                  |

### 3.2.1.3 Caractérisation génomique et antigénique des virus influenza B

Seuls quelques virus influenza B(VIC) ont été détectés sporadiquement en France métropolitaine durant la saison 2025-26. La majorité d'entre eux appartenait au clade C.5.6 38 % (18/47) et son descendant C.5.6.1 26 % (12/47). Quelques virus des clades C.3.1 (4) ; C.5.1 (8) et C.5.7 (5) ont été rapportés (Figure 18).

Les caractéristiques antigéniques ont été déterminées pour 16 virus B(VIC). Tous sont antigéniquement proches de la souche vaccinale B/Austria/1359417/2021 présente dans le vaccin nord 2025-26.

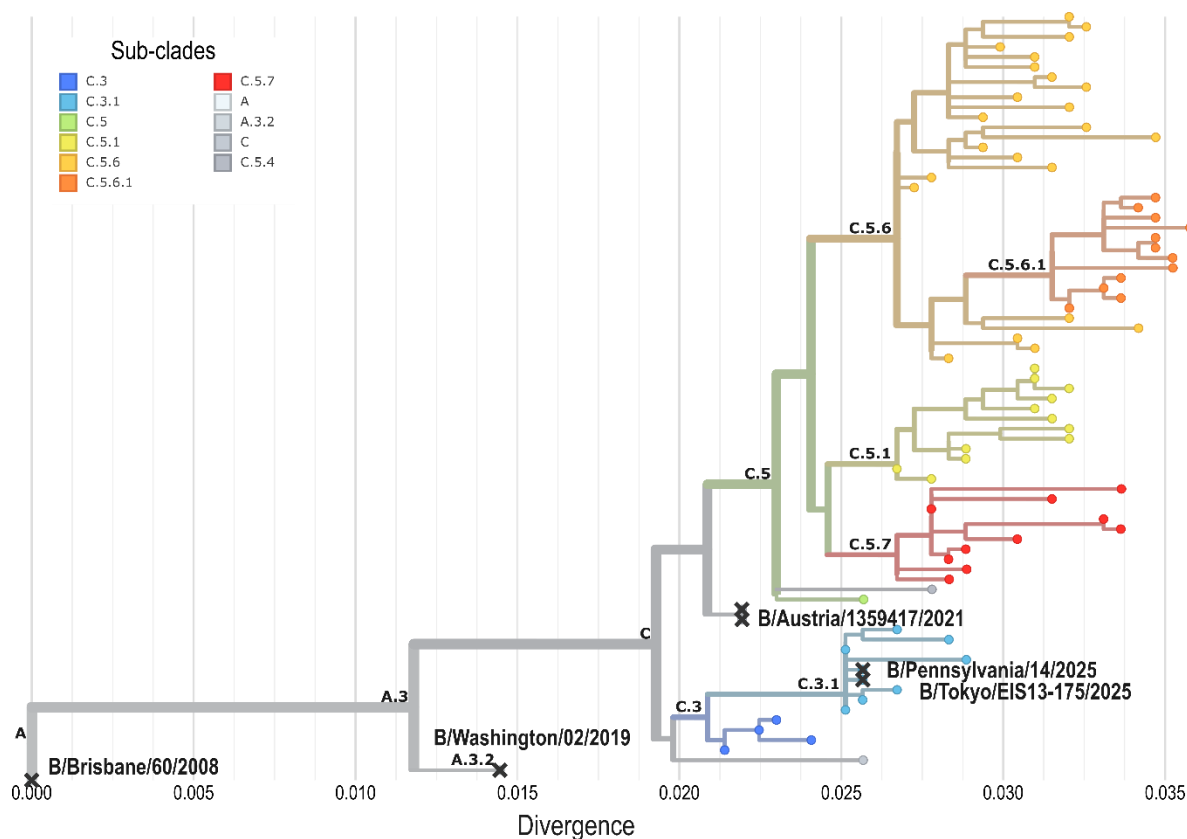


Figure 18 : Diversité des clades des virus influenza B(VIC) analysés par le CNR en 2025-26. Arbre phylogénétique des séquences HA des virus B(VIC) circulant en 2025-26. Les séquences de France métropolitaine (n=47) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales des CCOMS (n=33). Les souches vaccinales de l'hémisphère Nord 2025-2026 (B/Austria/1359417/2021) et 2026-2027 (B/Tokyo/EIS13-175/2025 et B/Pennsylvania/14/2025) sont indiquées par une croix noire. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les tips sont colorés en fonction des sous-clades.

### CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Les 19 virus séquencés appartiennent majoritairement aux clades C.5.1 et C.5.6, et dans une moindre mesure aux clades C.3.3 et C.5.7.

### IPG (Institut Pasteur Guyane)

Bien que minoritaires, les virus influenza B(VIC) ont été détectés au cours de la saison 2025-26. Les virus ayant circulé de juillet à septembre 2025 appartiennent au clade C.5.1 tandis que ceux ayant circulé à partir de mai 2026 appartiennent au clade C.5.6.

#### 3.2.1.4 Tests de séroneutralisation

Pour préciser la réactivité antigénique des virus influenza ayant circulé au cours de la saison 2025-26, nous avons mis en place des tests de séroneutralisation qui complètent les données d'inhibition d'héماغglutination. Ces tests sont lourds mais la séroneutralisation mesure plus directement les capacités fonctionnelles des anticorps et est plus sensible pour détecter des différences faibles. Si la réponse chez l'Homme est plus complexe à analyser car elle résulte d'infections/vaccinations multiples, elle reflète mieux l'effet attendu de la variation antigénique sur l'immunité de la population. Nous avons mis en place un protocole clinique, SURVA, porté par le centre médical de l'IPP pour collecter des échantillons de sérum prélevés chez environ 30 adultes en bonne santé avant et 1 à 4 mois après la vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin de l'hémisphère nord pour la saison 2025-2026.

L'activité neutralisante de ces sera a été mesurée face aux souches de référence suivantes :

| Type/sous-type      | Souche                                | Vaccins*                                          |
|---------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>A(H1N1)pdm09</b> | A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019       | Hémisphère Nord 21-22                             |
|                     | <b>A/Victoria/4897/2022</b>           | <b>Hémisphère Nord 25-26</b>                      |
|                     | A/Missouri/11/2025                    | Hémisphère Sud 26<br>Hémisphère Nord 26-27        |
| <b>A(H3N2)</b>      | A/Thailand/8/2022                     | Hémisphère Nord 24-25                             |
|                     | <b>A/District of Columbia/27/2023</b> | <b>Hémisphère Nord 25-26</b>                      |
|                     | A/Singapore/GP202388/2024             | Hémisphère Sud 26                                 |
|                     | A/Darwin/1454/2025                    | Hémisphère Nord 26-27                             |
| <b>B(VIC)</b>       | <b>B/Austria/1359417/2021</b>         | <b>Hémisphère Nord 25-26</b><br>Hémisphère Sud 26 |
|                     | B/Tokyo/EIS13-175/2025                | Hémisphère Nord 26-27                             |

\* dernier vaccin dans lequel la souche était incluse. Les souches incluses dans le vaccin Nord 25-26 utilisé pendant la période de l'étude sont indiquées en gras

Les sérums pré-vaccinaux ont été prélevés entre les semaines 37/2025 et 48/2025. Les titres de séroneutralisation ont été déterminés par un test d'inhibition des foyers fluorescents. En bref, des dilutions en série au double de sérums inactivés par le complément ont été incubées avec 250 unités de foyers fluorescents (FFU) de la souche virale de référence avant d'être inoculées sur des cellules MDCK SIATensemencées dans des plaques à 96 puits. Après 24 heures à 37 °C avec 5 % de CO<sub>2</sub>, les cellules ont été fixées et une immunocoloration anti-NP a été réalisée pour mettre en évidence les foyers infectieux. Les FFU ont été comptés automatiquement à l'aide du logiciel ImmunoSpot 7.0.22.1. Les valeurs NT<sub>50</sub> (titre inhibiteur à mi-course) ont été estimées par régression non linéaire dans le logiciel GraphPad Prism. Les résultats sont présentés dans la Figure 19 et le tableau 3.

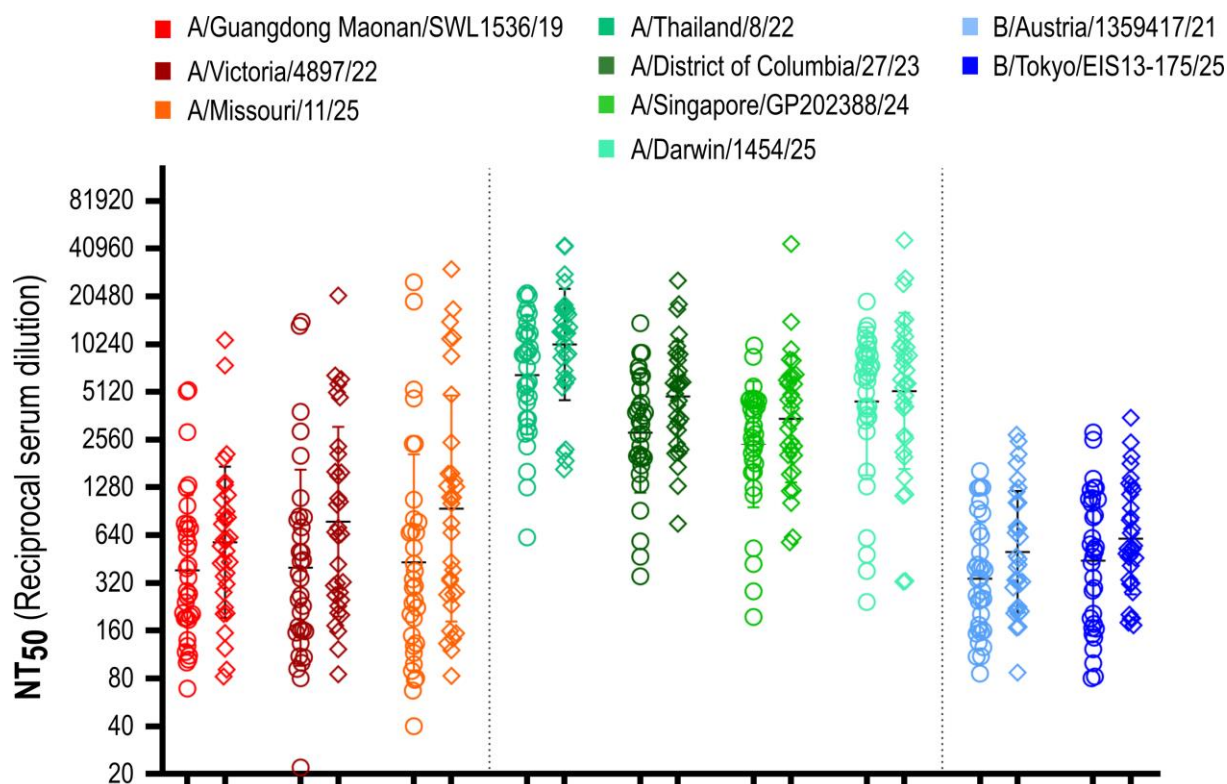


Figure 19 : Titres d'anticorps neutralisants sériques. Les titres sont exprimés sous forme de réciproque de la dilution sérique la plus élevée inhibant 50 % de l'infectivité virale ( $NT_{50}$ ) de la souche de référence correspondante (voir la légende des couleurs). Les données représentent les résultats obtenus pour un échantillon de sérum, soit avant la vaccination saisonnière (cercles), soit 2 à 10 semaines après la vaccination contre la grippe saisonnière (losanges), avec indication de la moyenne géométrique et de l'écart-type (ET).

Tableau 3 : Titres d'anticorps neutralisants sériques contre les souches de référence de la grippe. Les données représentent la moyenne géométrique (écart-type géométrique) des titres d'anticorps neutralisants de 31 à 33 sérums pré-vaccination et de 30 à 33 post-vaccination. Les titres sont exprimés sous forme de réciproque de la dilution sérique la plus élevée inhibant 50 % de l'infectivité virale ( $NT_{50}$ ) de la souche de référence correspondante. Les souches de référence du vaccin de l'hémisphère nord pour la saison 2025-2026 sont indiquées en gras.

| Neutralisation<br>Titer 50%<br>(reciprocal serum<br>dilution) | A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 | <b>A/Victoria/4897/2022</b> | A/Missouri/11/2025 | A/Thailand/8/2022 | <b>A/District of Columbia/27/2023</b> | A/Singapore/GP202388/2024 | A/Darwin/1454/2025 | <b>B/Austria/1359417/2021</b> | B/Tokyo/EIS13-175/2025 |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------------|
| Pre-Vaccine                                                   | 384 (3)                         | 399 (4)                     | 431 (5)            | 6537 (2)          | 2825 (2)                              | 2395 (2)                  | 4465 (3)           | 340 (2)                       | 441 (3)                |
| Post-Vaccine                                                  | 577 (3)                         | 777 (4)                     | 942 (5)            | 10183 (2)         | 4788 (2)                              | 3459 (3)                  | 5181 (3)           | 502 (2)                       | 608 (2)                |

Des titres de neutralisation élevés ont été observés dans la quasi-totalité des sérums analysés, même avant la vaccination, seuls quatre patients présentant des titres inférieurs à 80 pour le virus A(H1N1)pdm09. Les titres de neutralisation étaient particulièrement élevés pour les virus A(H3N2), ce qui est en accord avec les données de la littérature. Une légère augmentation des titres a été observée après la vaccination, notamment contre la souche incluse dans le vaccin de l'hémisphère nord pour la saison 2025-2026. Il convient de noter que les patients participant à cette étude étaient des volontaires, dont la plupart se faisaient vacciner régulièrement contre la grippe. Cette analyse nous a permis de confirmer nos capacités à réaliser des études sérologiques restreintes par une méthode sensible démontrant l'efficacité du protocole clinique et de notre nouvelle méthode d'analyse. Ce

projet sera poursuivi dans le futur et permettra notamment de tester la neutralisation par les sera de sujets vaccinés en année n-1 de souches récentes pour lesquelles on pourrait craindre un échappement (activité anormale, mutations du site antigénique).

### 3.2.1.5 Sérologie humaine IHA

Pour évaluer la faisabilité des sérologies humaines de la grippe par IHA, des sérums provenant de deux populations distinctes ont été analysés : des enfants âgés de 1 à 2 ans, afin de limiter la présence potentielle d'anticorps maternels résiduels, et des adultes âgés de plus de 65 ans. Les sérums ont été récoltés en avril 2025 au CNR-HCL, après la période épidémique grippale. Ces sérums ont été sélectionnés aléatoirement, sans informations concernant le contexte clinique ou le statut vaccinal des patients.

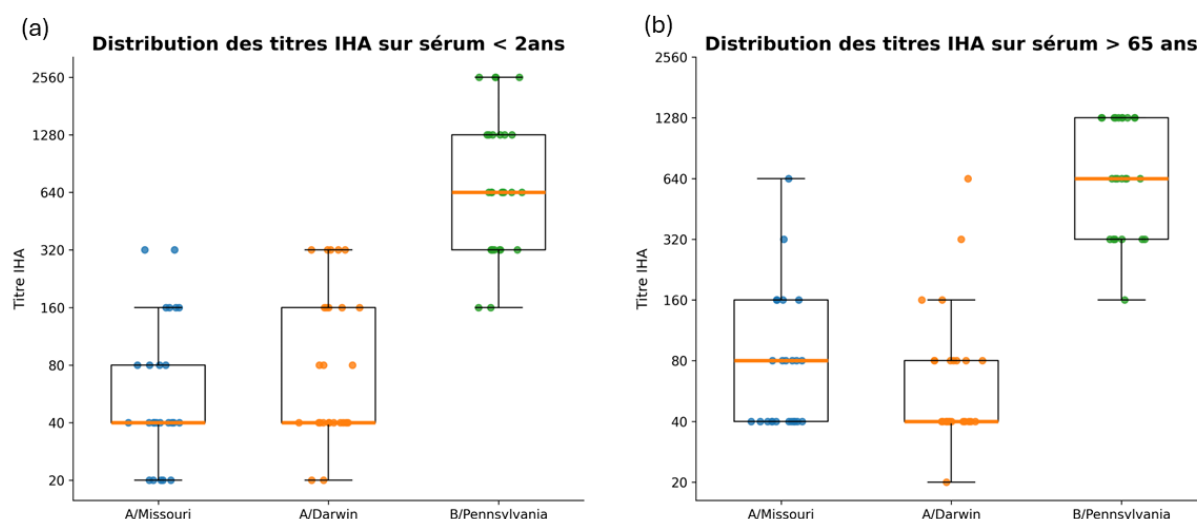


Figure 20 : Distribution des titres d'anticorps obtenue par IHA chez (a) les enfants < 2 ans (n=27) (b) les adultes adultes > 65 ans (n=26) vis-à-vis des souches A/Missouri/11/2025, A/Darwin/1415/2025 et B/Pennsylvania/14/2025.

Les titres IHA observés étaient hétérogènes selon les souches testées (Figure 20). Dans les deux groupes d'âge, les titres dirigés contre les virus grippaux A/Missouri et A/Darwin étaient globalement faibles, tandis que les titres dirigés contre B/Pennsylvania étaient nettement plus élevés. La dispersion des titres était également importante, traduisant une variabilité interindividuelle importante. Ces premiers résultats confirment la capacité de la méthode à discriminer différents niveaux de réponse sérologique selon les souches virales étudiées. Ce projet sera poursuivi dans le futur et permettra notamment d'évaluer des sérums populationnels collectés dans le cadre du réseau RELAB.

### 3.2.1.6 Estimation de l'efficacité vaccinale

Pour la troisième saison consécutive, nous avons estimé l'efficacité vaccinale (EV) à partir des données RELAB de la semaine 44/2025 (15 jours après le début de la campagne de vaccination en France) à la semaine 8/2026 (Figure 21). Cette saison, l'analyse a inclus 30 858 témoins et 7 515 cas de grippe A, dont 819 ont été séquencés. Nous avons utilisé un schéma test-négatif : 1 – odds ratio (OR) avec IC à 95 %, où l'OR représente le rapport entre la cote de vaccination chez les patients testés positifs et la cote de vaccination chez les patients testés négatifs. Nous avons calculé l'EV à l'aide d'un modèle linéaire généralisé avec une réponse binomiale pour l'infection détectée par PCR, ajusté sur des variables catégorielles incluant le sexe (femme, homme), le groupe d'âge (18–64, 0–4, 5–17, ≥ 65 ans), la technique PCR, la semaine de réalisation du test et le statut vaccinal (non vacciné, vaccination antérieure datant de 15 jours à 6 mois). Les estimations de fin de saison 2025–26 ont été comparées à celles précédemment rapportées pour l'estimation intermédiaire 2025-26 et pour la fin de saison 2024–25.

Tous groupes d'âge confondus, les estimations de l'EV contre la grippe A étaient cohérentes avec celles de la saison 2024–25 (IC se chevauchant). Chez les personnes âgées de ≥ 65 ans, l'EV était de 23 % (IC à 95 % : 13–31) contre 23 % (IC à 95 % : 13–32) lors de la saison précédente. Chez les adultes âgés de 18 à 64 ans, l'EV était respectivement de 35 % (IC à 95 % : 26–42) et de

38 % (IC à 95 % : 30–45). Chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, l'EV était respectivement de 67 % (IC à 95 % : 50–78) et de 57 % (IC à 95 % : 32–72). Après stratification par sous-type parmi les virus séquencés, l'EV globale contre A(H3N2) était de 35 % (IC à 95 % : 13–50). L'EV contre A(H1N1)pdm09 était imprécise et non statistiquement significative (16 %, IC à 95 % : –13 à 38).

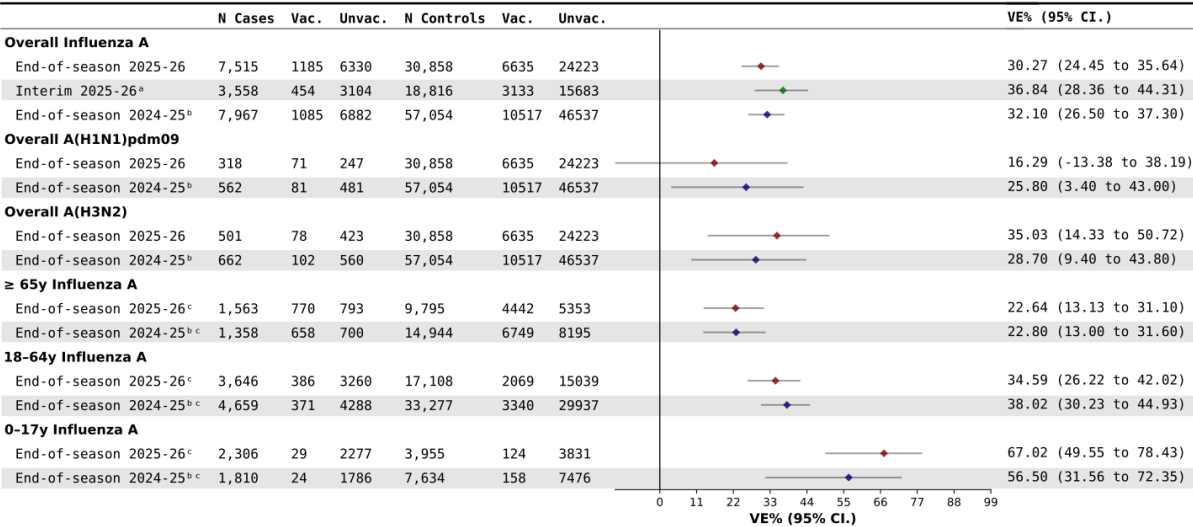


Figure 21 : Efficacité vaccinale contre la grippe A en milieu communautaire, globale et stratifiée par âge, France, comparaison entre les deux saisons 2024-25 et 2025-26.

a Estimations intermédiaires (semaine 44/2025–1/2026), publiées précédemment.

b Saison 2024/25 (semaine 44/2024–14/2025), même méthodologie et même réseau que ceux précédemment publiés.

c Modèles stratifiés par âge, non ajustés sur le groupe d'âge.

### 3.2.2 Circulation et caractérisation des VRS

La circulation du VRS est restée sporadique jusqu'en semaine 42 pour augmenter ensuite progressivement et atteindre des niveaux élevés à partir de la semaine 46 pour un début d'épidémie de bronchiolite en France métropolitaine en semaine 47 (Figure 22). La circulation chez les enfants a précédé la détection chez les adultes (Figure 23). L'épidémie de bronchiolite a pris fin en semaine 2/2026 mais le VRS a continué à circuler à un niveau relativement élevé en particulier chez les adultes jusqu'en semaine 10 (Figures 22-23).

Les VRS-A et B ont co-circulé durant cette saison avec une large majorité de VRS A. Dans le réseau Sentinelles 68 % (115/168) des VRS typés étaient des VRS A (Figure 22). Cette proportion est restée stable durant l'ensemble de la saison. La comparaison des pourcentages de positivité par classe d'âge dans le réseau RELAB illustre bien le pouvoir pathogène particulier du VRS chez le jeune enfant avec des taux de positivité pour le VRS nettement plus élevés chez les enfants (< 5 ans) (Figure 23).

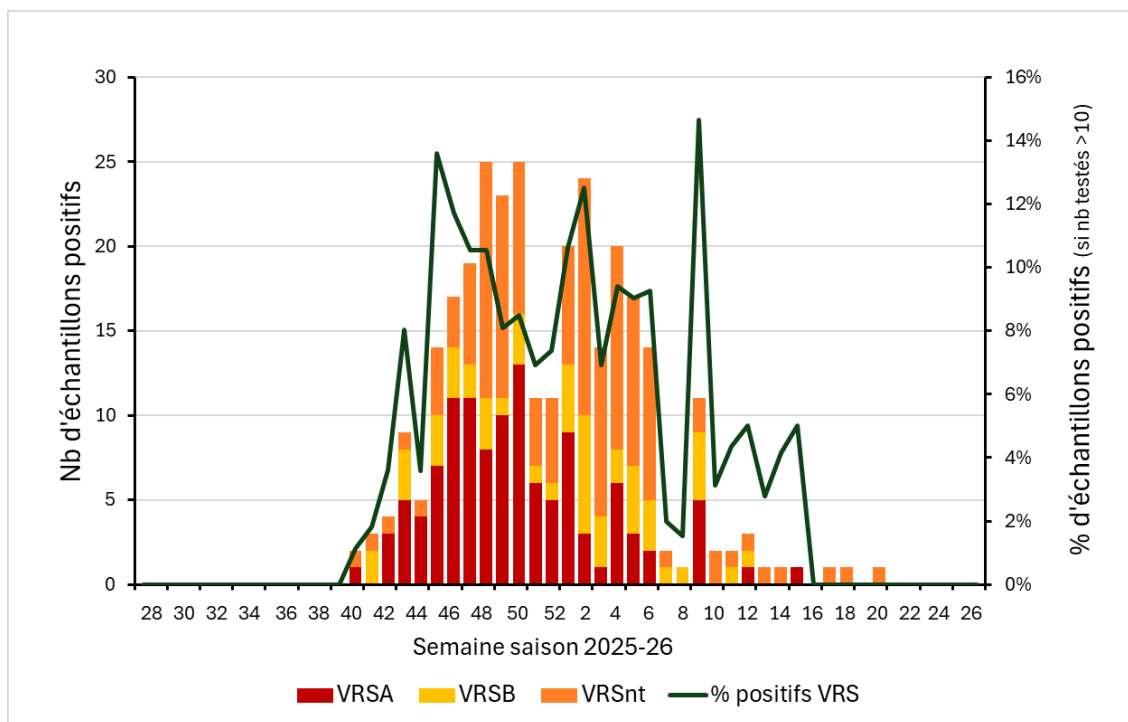


Figure 22 : Détection des virus VRS-A et VRS-B de la semaine 28/2025 à 27/2026. Origine : Réseau Sentinelles, France métropolitaine

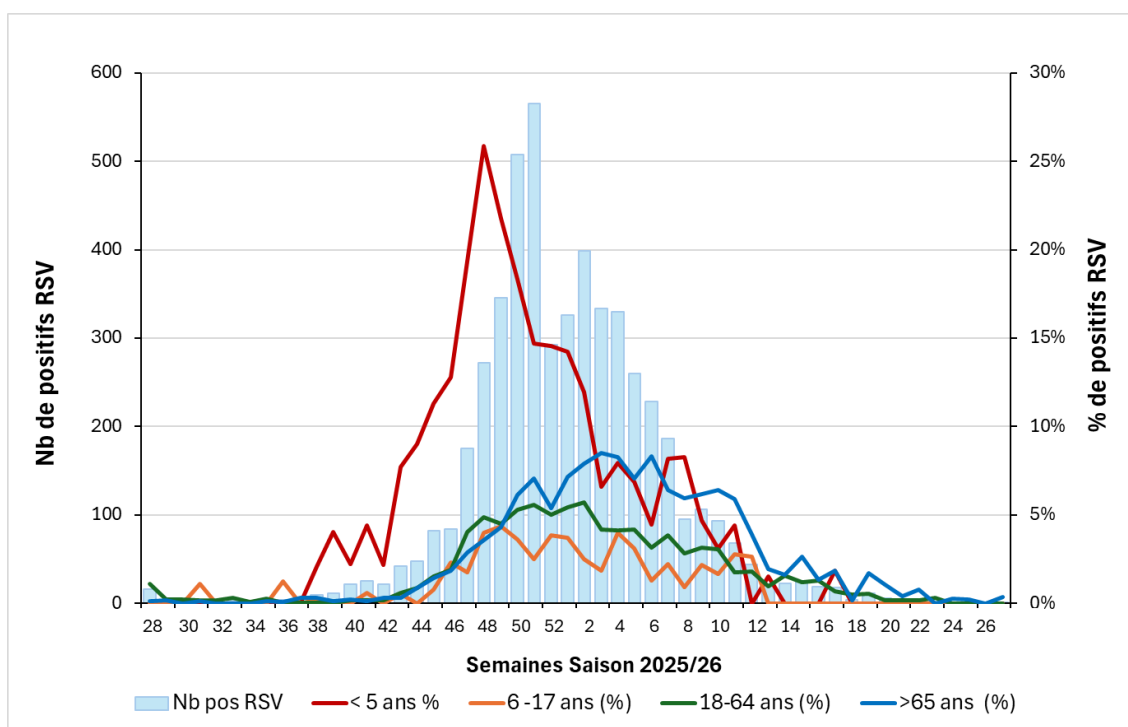


Figure 23 : Détection des VRS par tranche d'âge de la semaine 28/2025 à 27/2026. Origine : RELAB (communautaire), France métropolitaine

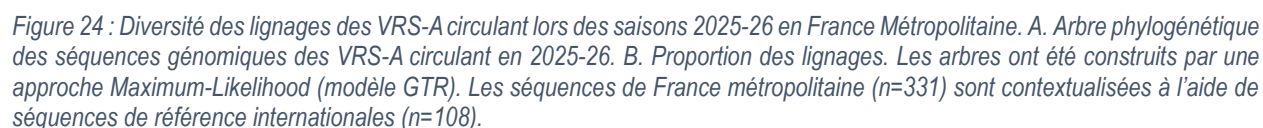
Pour la troisième année, le CNR a assuré un suivi de la diversité génétique des VRS circulant. Cette année, la circulation a été largement dominée par le lignage A.D.3 représentant 86 % (285/331) des VRS-A. Le sous-lignage A.D.3.11 était particulièrement prévalent représentant à lui seul 70 % des VRS-A (231/331). Cette dominance d'un sous-lignage est inhabituelle pour le VRS-A bien que le recul soit limité. Des VRS-A des lignages A.D.1\* (7 % ; 22/331), A.D.2\* (2 % ; 6/331) et A.D.5\* (5 % ; 18/331) ont été détectés dans de faibles proportions avec une grande diversité de sous-lignages pour les A.D.1\* et A.D.5\* (Figure 24).

**A**

Lignages

- A.D.3.11
- A.D.3
- A.D
- A.D.5.2
- A.D.3.12
- A.D.3.7
- A.D.1.5
- A.D.1
- A.D.3.3
- A.D.1.4
- A.D.5
- A.D.2.1
- A.3.1
- A.D.1.11
- A.D.1.9
- A.D.2.2
- A.D.3.1
- A.3.1.1
- A.3
- A.D.1.10
- A.D.5.1
- A.D.1.6
- A.D.2.2.1
- A.D.3.8
- A.2.1.1
- A.D.1.3
- A.D.1.7
- A.D.2
- A.D.4
- A.D.5.3

Divergence



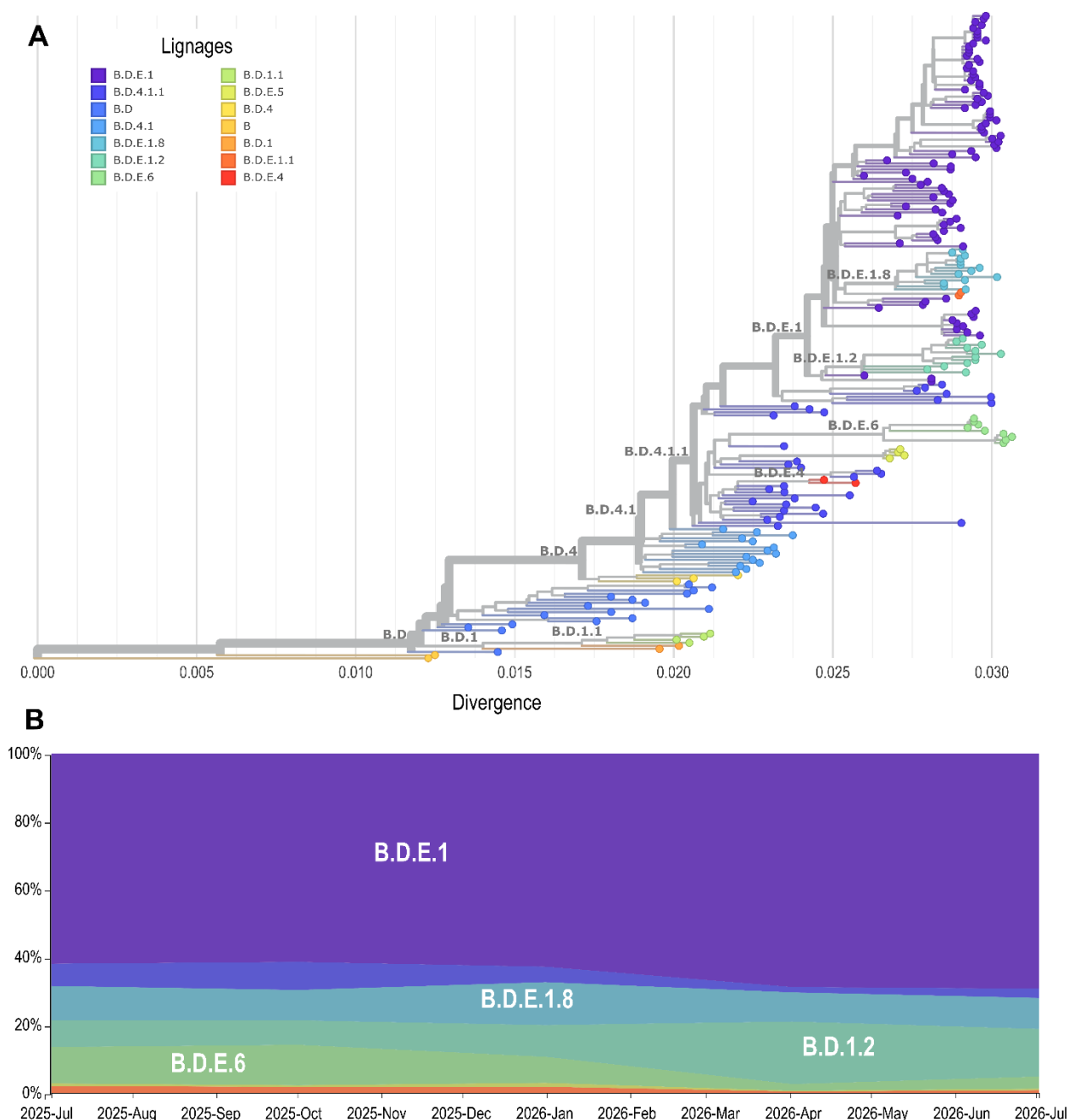


Figure 25 : Diversité des lignages des VRS-B circulant lors des saisons 2025-26 en France Métropolitaine. A. Arbre phylogénétique des séquences génomiques des VRS-B circulant en 2025-26. B. Proportion des lignages. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine ( $n=115$ ) sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales ( $n=96$ ).

### IPG (Institut Pasteur Guyane)

En Guyane, comme en métropole, la circulation des VRS-A a été largement dominée par le lignage A.D.3 représentant 92 % (23/25) des virus séquencés. Les VRS-B analysés correspondent au lignage B.D.E.1 et au sous-lignage B.D.E.1.2.

### CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

En saison 2025-26, la circulation du VRS à la Réunion est essentiellement représentée par les lignages A.D.3 (38/82) et B.D.E.1.8 (31/82).

### 3.2.3 Circulation et caractérisation du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 a circulé durant la seconde partie de l'été 2025 avec une augmentation progressive à partir de mi-août (semaine 35) et un retour à une circulation très faible fin octobre 2025 (semaine 44). Au pic, la proportion de positifs est la plus élevée chez les adultes  $\geq 65$  ans et les 18-64 ans, traduisant une circulation plus soutenue dans ces tranches d'âge (Figure 26). Le nombre de prélèvements chez les enfants reste faible, ne permettant pas une évaluation précise des taux de positivité sur cette période pour ces catégories. La circulation est ensuite restée extrêmement faible pendant toute la période hivernale et le printemps.

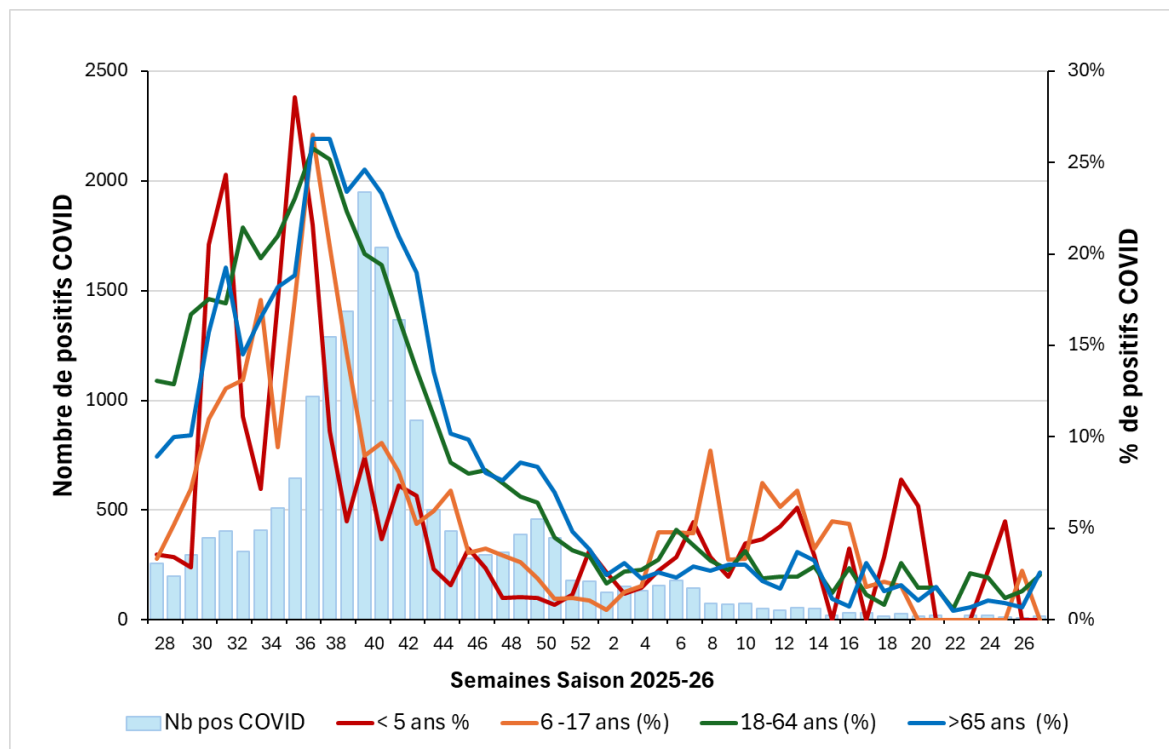


Figure 26 : Évolution hebdomadaire des cas positifs SARS-CoV-2 et répartition par groupe d'âge, France métropolitaine saison 2025-26. La figure présente le nombre hebdomadaire d'échantillons positifs pour le SARS-CoV-2 (histogrammes bleus, axe de gauche) ainsi que la proportion de positifs par groupe d'âge (courbes, axe de droite) au cours des semaines 28/2025 à 27/2026. Les groupes d'âge représentés sont : 0–5 ans (rouge), 6–17 ans (orange), 18–64 ans (vert) et  $\geq 65$  ans (bleu), réseau RELAB

Les virus actuels ( $n = 4\,703$ ) dérivent tous du variant Omicron. La saison 2025-26 a été marquée par la poursuite de la diversification du lignage JN.1, et en particulier de son sous-lignage XFG (recombinant LF.7/LP.8.1.2), mais aussi par la circulation de deux lignages plus distants de JN.1 : les lignages NB.1.8.1 et surtout BA.3.2 (Figure 27). NB.1.8.1 est un descendant de XDV (recombinant XDE/JN.1) ayant accumulé 7 mutations en acides aminés sur la protéine Spike, tandis que BA.3.2 se caractérise par près de 70 substitutions ou délétions sur la protéine Spike comparativement à JN.1.

Au début de la saison hivernale, la situation était caractérisée majoritairement par la circulation du variant XFG et ses sous-lignages (notamment XFG.3) représentant jusqu'à 80 % des séquences détectées en France métropolitaine en octobre. À partir de novembre 2025, le lignage NB.1.8.1 a progressivement augmenté, passant d'environ 12 % en septembre à près de 27 % en décembre. À partir de janvier 2026, le clade BA.3.2.2, nouvellement installé en France métropolitaine, s'est diffusé rapidement, son descendant RE.2.2 devenant le lignage le plus fréquemment détecté en février et en mars (environ 30 %). Sur les derniers mois de la saison, malgré le faible nombre de séquences, ce sont principalement les lignages RV.1.3 (descendant de XFG.23) et RE.2.2.9 qui ont été détectés. La même dynamique, avec une diffusion rapide de BA.3.2, a été observée en Europe. En Amérique du Nord, cette progression a été plus lente et n'a pas atteint les mêmes proportions. En Amérique du Nord, XFG, et en particulier son sous-lignage XFG.1.1, reste majoritaire avec des sous-lignages de NB.1.8.1 (RC.\*). En Asie, le début de saison a été dominé par NB.1.8.1 et ses sous-lignages (principalement des PQ.\* et RC.\*) pour laisser place principalement à des RE.1.1.5, RF.5.1

(descendant de LF.7.9.1) et SV.\* (descendants de NB.1.8.1), des lignages qu'on ne retrouve que très peu en Europe et en France métropolitaine.

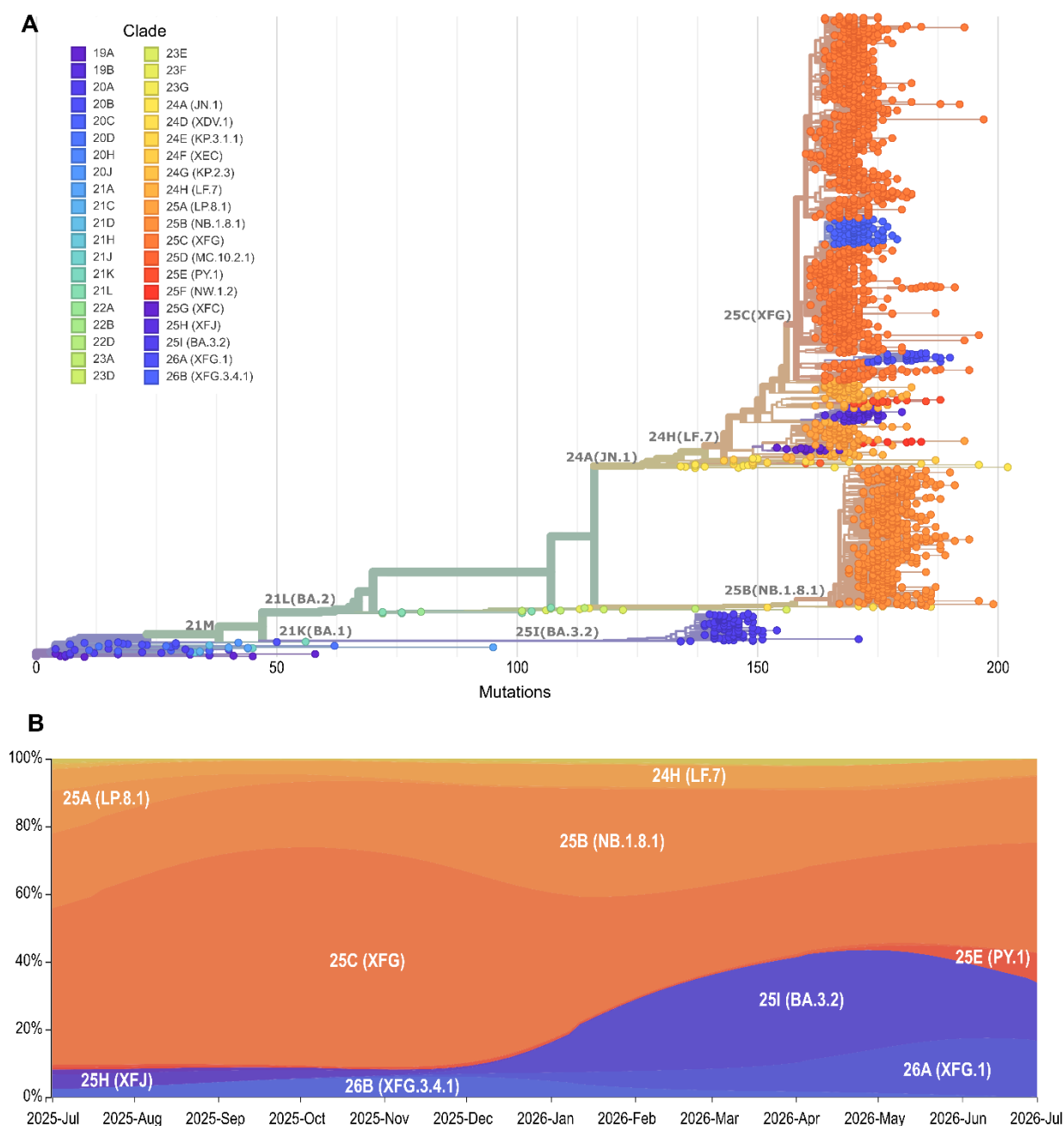


Figure 27 : Diversité des clades des virus SARS-CoV-2 circulant lors des saisons 2025-26. A. Arbre phylogénétique des séquences d'un échantillon de 1999 séquences de SARS-CoV-2 circulant en 2025-26 en France métropolitaine. B. Proportion des clades. Les arbres ont été construits par une approche Maximum-Likelihood (modèle GTR). Les séquences de France métropolitaine sont contextualisées à l'aide de séquences de référence internationales (199).

En saison 2025-26, le clade majoritaire du SARS-CoV-2 circulant à la Réunion est le 25C (44/99) suivi de clades minoritaires (22K, 22A, 25B, 25E, 25G, 25I et recombinants).

En saison 2025-26, le clade majoritaire du SARS-CoV-2 circulant en Guyane est le 25C (29/43) suivi de clades minoritaires (24H, 25A, 25B, 25I et recombinants).

### 3.2.4 Circulation et caractérisation des autres viroses respiratoires

Concernant les autres virus respiratoires détectés en France métropolitaine au cours de la saison 2025-2026 dans le réseau RENAL, les picornavirus ont été les plus fréquemment détectés, avec des taux de positivité lissés (TP) atteignant 29 % (n = 1 138/4 118) en semaine 39/2025 (Figure 28). Les virus parainfluenza ont atteint un TP de 9 % (n = 286/3 278) en semaine 27/2025 et les coronavirus saisonniers de 9 % (n = 317/3 692) en semaine 8/2026 (Figure 28). Les virus parainfluenza ont circulé tout au long de la saison, principalement le parainfluenza 3, présent à l'été 2025 puis au printemps 2026, tandis que les parainfluenza 1 et 4 ont surtout circulé entre l'été et l'automne 2025. Les coronavirus saisonniers ont présenté une circulation hivernale marquée, avec un pic en février 2026 commun aux quatre types (OC43, 229E, HKU1 et NL63) ; le détail par type est présenté en Annexe 9. Les autres virus (entérovirus, adénovirus, bocavirus et métapneumovirus) sont restés sous le seuil de 5 % tout au long de la saison.

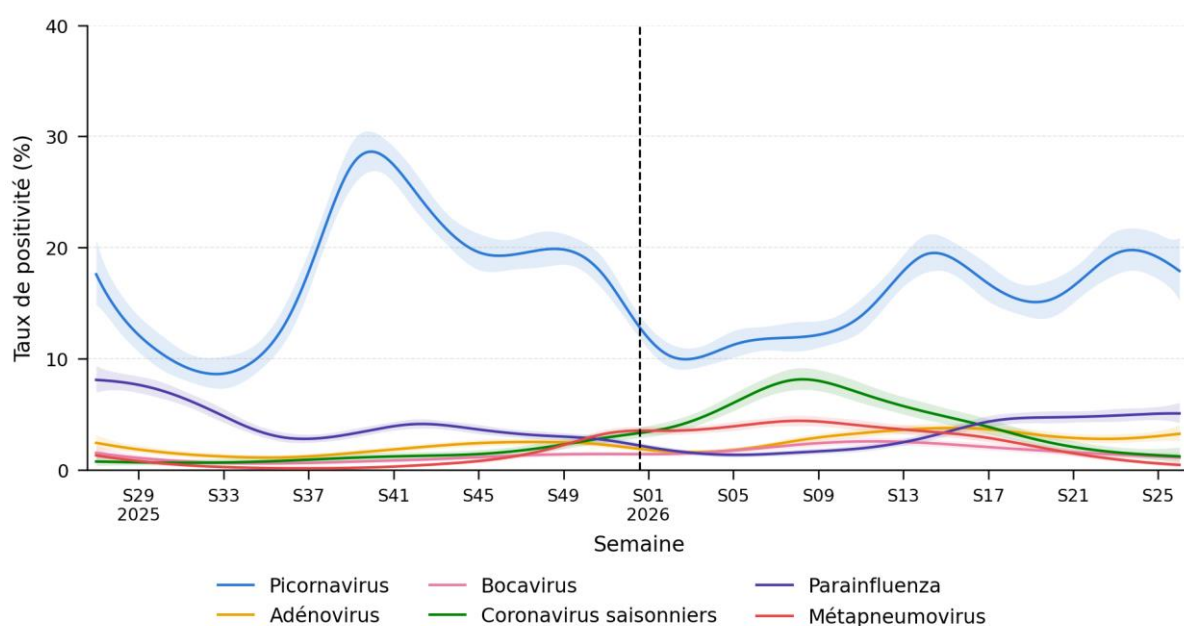


Figure 28 : Taux de positivité hebdomadaire des autres virus respiratoires, réseau RENAL, semaines 27/2025 à 26/2026 (TP lissé : GAM binomial à spline pénalisée, IC 95 % ; Tous types : positifs typés et non typés additionnés, dénominateur = max des testés par site et par semaine)

Parmi les autres virus respiratoires détectés par le réseau Sentinelles en France métropolitaine, les plus fréquents sont le rhinovirus (n = 672/4 018 ; 16,7 %), les coronavirus saisonniers (n = 109/1 652 ; 6,6 %) et le métapneumovirus (n = 169/4 019 ; 4,2 %). Le taux de positivité des autres virus reste inférieur à 3 % (Figure 29). La dynamique des taux de positivité était globalement comparable entre le réseau RENAL et le réseau Sentinelles (Figure 29). Sur les mois où l'effectif permettait d'estimer un taux (n>30), les pics étaient plus élevés dans le réseau Sentinelles pour les coronavirus saisonniers 16 % (n = 35/220) en février contre

8 % (n = 1 224/15 059) dans RENAL, et 12 % (n = 12/97) en avril pour le métapneumovirus contre 3 % (n = 668/21 546). Les deux réseaux montrent une baisse de la positivité du rhinovirus de décembre à février.

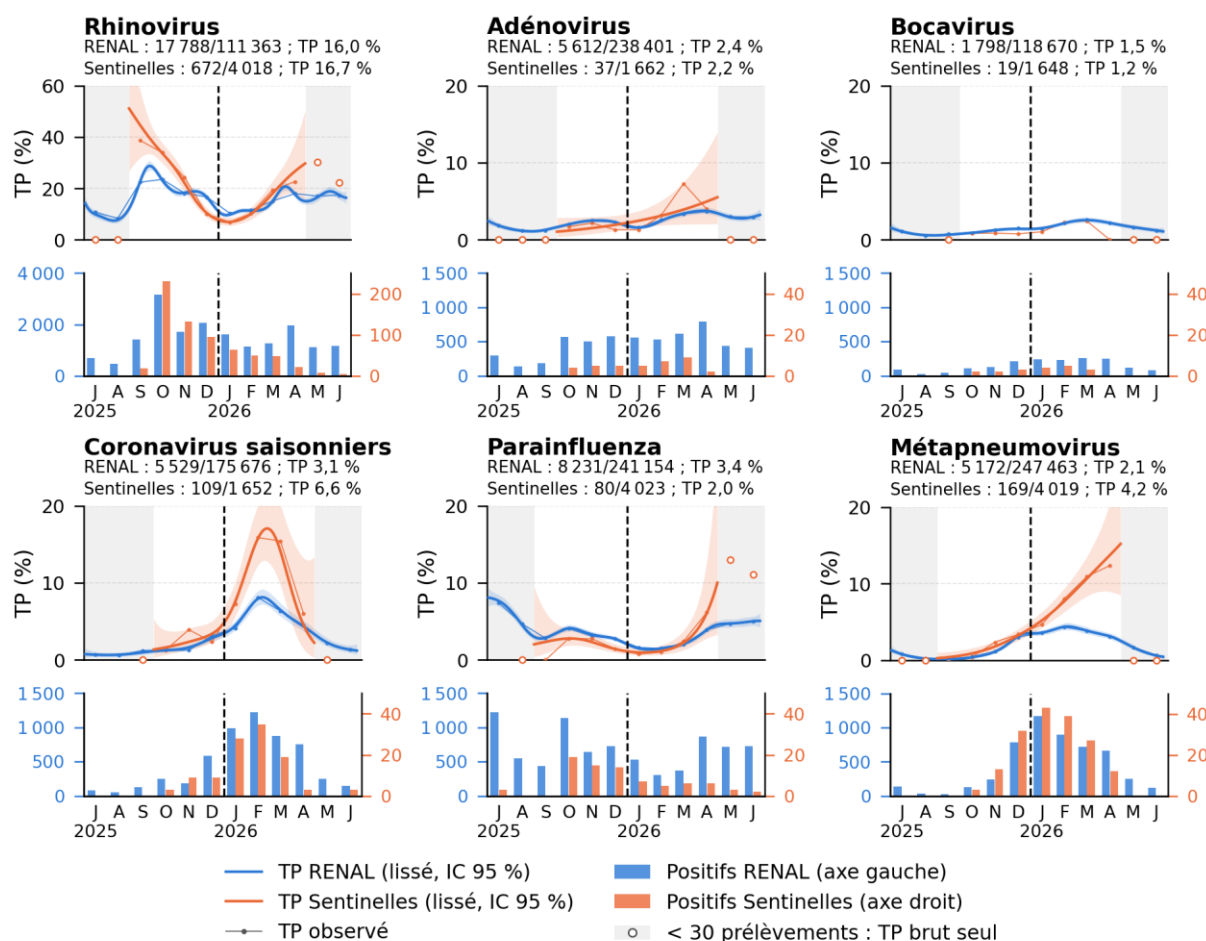


Figure 29 : Taux de positivité et nombre de prélèvements positifs mensuels, réseau hospitalier RENAL et réseau Sentinelles des rhinovirus (22 sites RENAL), adénovirus (35 sites RENAL), bocavirus (21 sites), coronavirus saisonniers (31 sites RENAL), parainfluenza (37 sites RENAL) et métapneumovirus (35 sites RENAL), juillet 2025 à juin 2026, France métropolitaine (TP lissé : GAM binomial à spline pénalisée, IC 95 % ; Tous types : positifs typés et non typés additionnés, dénominateur = max des testés par site et par semaine).

### Investigation d'un signal de sous-détection des virus parainfluenza 3 (PIV3).

À la suite d'une alerte diffusée par le Pr Jérôme Le Goff (hôpital Saint-Louis, Paris) au groupe ANRS Maladies Infectieuses Émergentes (MIE) et RENAL, faisant état d'une possible sous-détection de certains PIV3 par le test BioFire FilmArray®, le CNR-HCL a participé à une comparaison inter-laboratoire sur un panel de PIV3 incluant un échantillon non détecté par cette technique (fourni par l'hôpital Saint-Louis). L'objectif était de déterminer si ce défaut de détection pouvait également être observé par les tests RT-qPCR commerciaux utilisés sur la plateforme Panther® Hologic du CNR-HCL. L'ensemble des échantillons testés ont correctement été détectés par cette méthode. Afin de caractériser plus précisément ces PIV3, une analyse phylogénétique a été réalisée à partir de séquences obtenues par métatranscriptomique. Cette analyse a montré que les PIV3 non détectés par le FilmArray® semblent se regrouper au sein d'une lignée génétiquement divergente et en expansion, proche de souches décrites en Russie en 2023. Ces résultats, cohérents avec les investigations menées à l'hôpital Saint-Louis, suggèrent que la sous-détection observée avec le FilmArray® pourrait être associée à cette divergence génétique, sans impact observé sur les performances de détection des tests utilisés au CNR-HCL.

### 3.2.5 Analyse des co-détectons de virus respiratoires

L'analyse des co-détectons viraux a été conduite séparément pour le Réseau Sentinelles et le réseau hospitalier RENAL, compte tenu des différences de populations, d'effectifs et de stratégies diagnostiques. Seuls les prélèvements testés par un panel multiplex couvrant les principaux virus respiratoires ont été inclus (Figure 30). L'objectif était de décrire les principales associations virales selon le réseau et la classe d'âge, et de déterminer si leur fréquence s'écartait de celle attendue par le hasard. Pour cela, un score ACES a été calculé mensuellement afin de tenir compte de la saisonnalité propre à chaque virus : un score positif traduit une co-détecton moins fréquente qu'attendu, compatible avec une interaction antagoniste, et un score négatif une co-détecton plus fréquente qu'attendu.

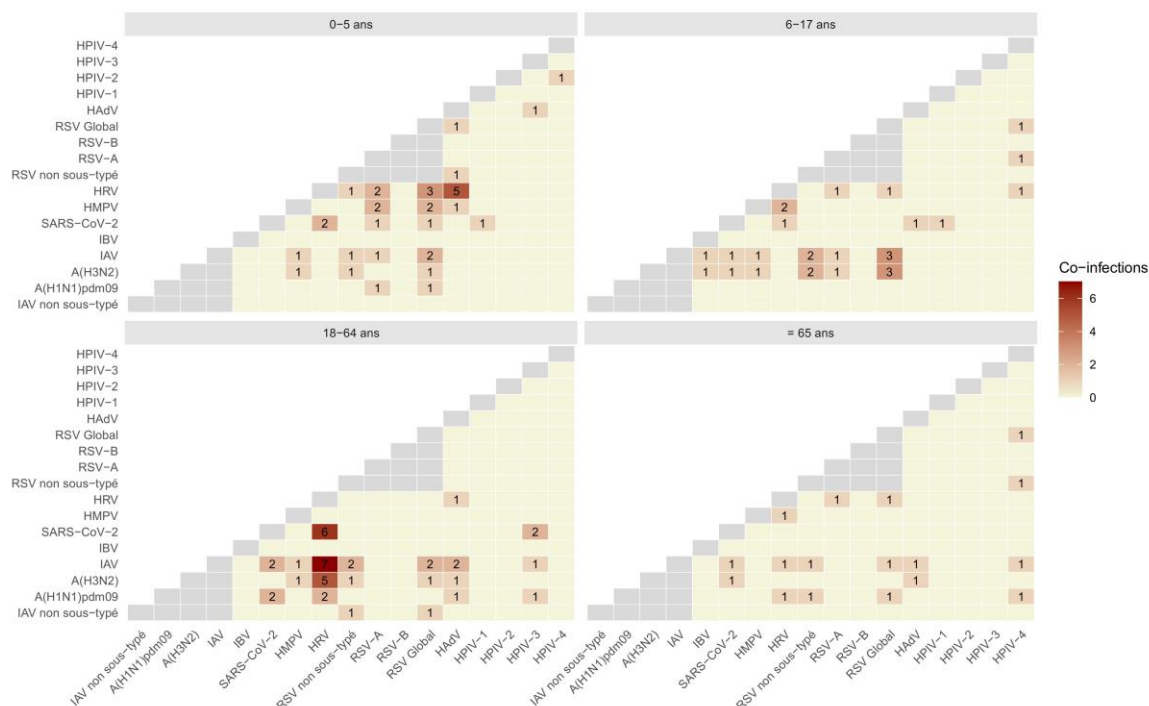
Dans le Réseau Sentinelles, 103 des 1 674 prélèvements analysés (6,2 %) présentaient une co-détecton, le plus souvent de deux virus. Les associations les plus fréquentes étaient grippe A (IAV)/VRS, rhinovirus (HRV)/IAV et HRV/SARS-CoV-2. L'association HRV/adénovirus (HAdV) prédominait chez les enfants de 0 à 5 ans, et les associations HRV/SARS-CoV-2 et HRV/IAV chez les adultes de 18 à 64 ans. Bien que fréquentes en valeur absolue, les associations IAV/VRS et IAV/HRV, comme IAV/SARS-CoV-2 et IAV/métapneumovirus (hMPV), étaient significativement moins fréquentes qu'attendu. À l'inverse, plusieurs associations impliquant les HAdV et les virus parainfluenza (HPIV) étaient plus fréquentes qu'attendu.

Dans le réseau RENAL, 416 des 9 702 prélèvements analysés (4,3 %) présentaient une co-détecton, là encore majoritairement de deux virus. Les rhinovirus, virus les plus détectés devant le VRS, IAV et le SARS-CoV-2, étaient impliqués dans les principales associations (HRV/HAdV, HRV/VRS et HRV/SARS-CoV-2), en particulier chez les enfants de 0 à 5 ans (HRV/VRS et HRV/HAdV). Les associations IAV/VRS, IAV/HRV, IAV/hMPV, IAV/SARS-CoV-2 et SARS-CoV-2/VRS étaient moins fréquentes qu'attendu, tandis que certaines associations impliquant HAdV, hMPV ou les HPIV étaient plus fréquentes.

Les deux réseaux présentent ainsi des profils concordants : les principaux virus épidémiques (grippe, VRS et SARS-CoV-2) tendent à s'exclure mutuellement, alors que les rhinovirus, les adénovirus et certains virus parainfluenza sont plus souvent impliqués dans des co-détectons.

### Détection des co-infections par groupe d'âge, Réseau Sentinelles

Du 01/07/2025 au 30/06/2026



### Détection des co-infections par groupe d'âge, Réseau Hôpital

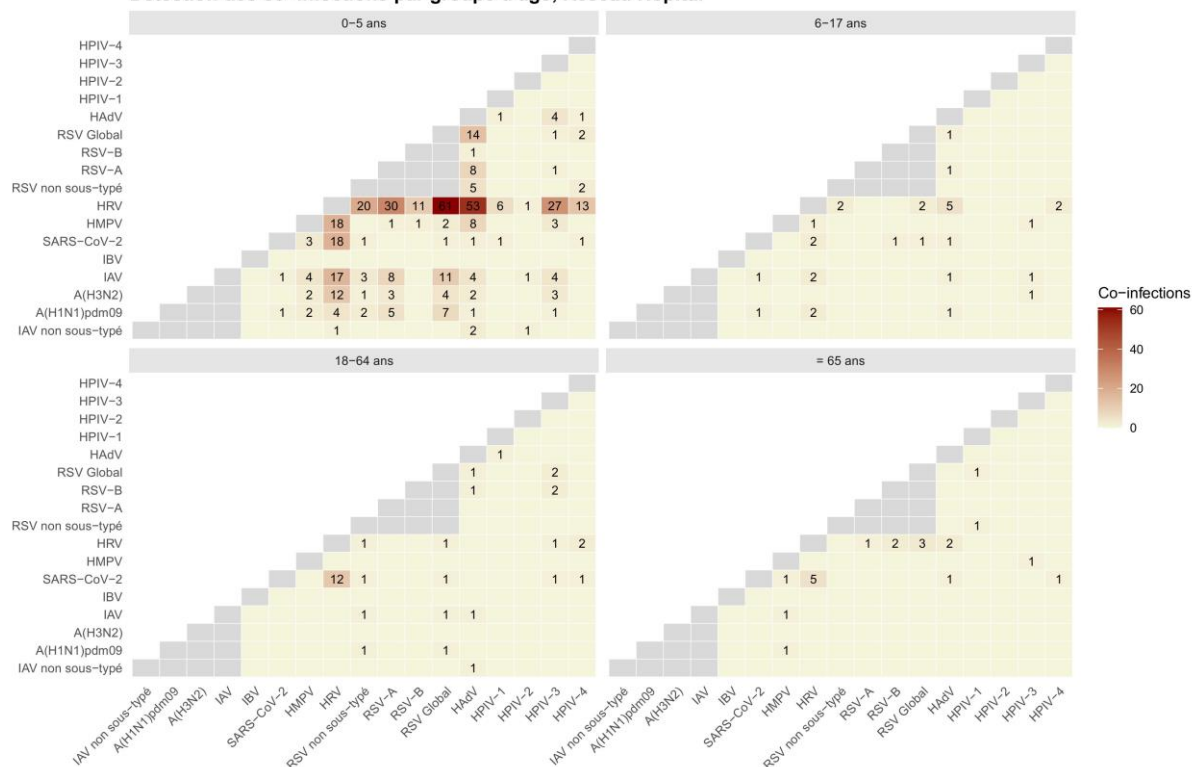


Figure 30 : Représentation du nombre d'échantillons présentant une co-détection de deux virus respiratoires regroupés par classe d'âge et par réseau de surveillance (en haut réseau Sentinelles, en bas, réseau RENAL). Seuls les échantillons testés pour la détection de l'ensemble des virus suivants IAV, IBV, SARS-CoV-2, RSV, HRV, HMPV, HAdV, PIV-1, PIV-2, PIV-3, PIV-4 ont été considérés.

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

### Points clefs

Pour les virus influenza, la surveillance est génotypique complétée par une surveillance phénotypique soutenue de la sensibilité aux anti-NA. Des mutations d'échappement aux anti-NA connues, en particulier la mutation H275Y sur la N1, sont retrouvées chez des patients immunodéprimés sous traitement. Les virus influenza analysés dans le cadre de la surveillance restent globalement sensibles aux antiviraux mais la proportion de virus influenza A(H1N1)pdm09 portant une mutation S247N sur la NA augmente considérablement. Cette substitution isolée a un impact très faible sur la sensibilité aux inhibiteurs de la NA mais combinée à la mutation I223V elle diminue la sensibilité (environ d'un facteur 10) à l'oseltamivir. La diffusion de ces virus est à surveiller sur la saison prochaine.

La surveillance de la sensibilité du VRS aux monoclonaux est essentiellement génomique et n'a pas révélé d'échappement pour les virus analysés dans le cadre de la surveillance. Des tests phénotypiques nouvellement mis au point ont aussi permis de compléter cette surveillance. Les tests phénotypiques réalisés sur les virus de la saison 24-25 n'ont pas révélé d'échappement du VRS au nirsevimab.

### 3.3.1 Surveillance de la sensibilité des virus influenza aux antiviraux

#### 3.3.1.1 Surveillance génotypique de la sensibilité des virus influenza aux antiviraux

La surveillance de la résistance des virus Influenza aux antiviraux est basée sur l'analyse des séquences générées par NGS directement sur les échantillons respiratoires. L'analyse des séquences et la détection de mutations de résistance sont réalisées par une analyse bioinformatique automatisée qui intègre les positions susceptibles de conférer une diminution de sensibilité aux antiviraux. Les mutations retenues sont référencées dans des tableaux mis à jour régulièrement sur le site de l'OMS. Les liens sont indiqués ci-dessous.

- Mutations dans la NA susceptibles de diminuer la sensibilité aux inhibiteurs de neuraminidase (INA) dont oseltamivir et zanamivir :  
<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/laboratory-network/quality-assurance/antiviral-susceptibility-influenza/neuraminidase-inhibitor>
- Mutations dans PA susceptibles de diminuer la sensibilité au baloxavir :  
<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/laboratory-network/quality-assurance/antiviral-susceptibility-influenza/polymerase-acidic-protein-inhibitor>

Le NGS détecte des variants avec une sensibilité élevée (dès 5 %). Nous ne rapportons ici que les mutations répertoriées comme ayant un impact sur la sensibilité aux antiviraux d'après les tableaux OMS détectées comme majoritaires (> 50 %) et soumises dans la base de données GISAID (Tableau 4). Nous avons analysé les séquences de 3 764 virus A et B : virus A(H1N1)pdm09 (N=1754), A(H3N2) (N=1963) et B Victoria (N=47). Tous les virus influenza A, à l'exception de 4, étaient résistants à l'amantadine (mutation S31N dans M2).

Le nombre de virus ayant une mutation susceptible de conférer une résistance aux inhibiteurs de neuraminidase (INA) ou au baloxavir est très faible. Le pourcentage de virus ayant une mutation susceptible de réduire significativement la sensibilité à au moins un antiviral (RI (Fold Change 10-100 pour influenza A et 5-50 pour influenza B) ou HRI (Fold Change >100 pour influenza A et >50 pour influenza B) pour les INA et Ratio IC50 baloxavir>3 ; mutations indiquées en gras dans les tableaux) est de : 1,14 % (20/1754) pour les A(H1N1)pdm09, et 0,20 % (4/1963) pour les A(H3N2). Aucun des 47 virus B séquencés ne présentait de mutations associées à une baisse de sensibilité aux antiviraux.

Tableau 4 : Bilan du nombre d'échantillons séquencés et des variants porteurs d'une mutation répertoriée dans les tableaux de l'OMS. Les mutations sans impact sur la sensibilité aux antiviraux sont en italique. Le caractère gras indique les mutations conférant une inhibition réduite (RI) pour au moins un inhibiteur de neuraminidase (INA) avec le test fluorimétrique, ou un ratio IC50>3 pour le Baloxavir, les mutations en rouge sont celles conduisant à une inhibition très réduite (HRI) pour au moins un INA, d'après le tableau OMS. (\* pour la NA:H275Y : détection de deux échantillons mutés pour un même patient immunodéprimé traité par oseltamivir et un isolat d'un autre patient a aussi été détecté porteur de cette mutation (séquence de l'isolat non déposé sur GISAD))

| Type/subtype    | A(H1N1)pdm09  | A(H3N2)       |
|-----------------|---------------|---------------|
| Mutation        | <b>N=1754</b> | <b>N=1963</b> |
| PA:E199G        | 1             |               |
| PA:E199K        | 1             |               |
| NA:Q136K        | 1             |               |
| NA:I223T        | 1             |               |
| <b>NA:I223V</b> | 6             |               |
| <b>NA:S247N</b> | 728           |               |
| NA:I223V;S247N  | 9             |               |
| NA:H275Y        | 2*            |               |
| NA:H275Y; S247N | 4             |               |
| NA:N295S        | 1             |               |
| PA:E23G         |               | 1             |
| <b>PA:L28P</b>  |               | 1             |
| <b>PA:I38V</b>  |               | 1             |
| PA:E119D        |               | 1             |
| NA:E119V        |               | 1             |
| NA:K249E        |               | 1             |

### Virus A(H1N1)pdm09

Nous avons détecté 3 échantillons porteurs d'une mutation NA:H275Y associée à une sensibilité très réduite à l'oseltamivir (HRI), dont deux provenant d'un même patient traité ; ainsi qu'un isolat obtenu à partir d'un échantillon de juillet 2025. Nous avons aussi détecté 4 échantillons porteurs de la double mutation NA:H275Y et S247N, qui se traduit par une sensibilité encore plus réduite à l'oseltamivir (Annexe 10). Tous ces échantillons, détectés NA:H275Y± S247N, provenaient de 6 patients hospitalisés, dont deux patients traités par oseltamivir et immunodéprimés, un patient immunodéprimé mais pour qui l'information sur le traitement n'a pas été retrouvée ; l'information sur un éventuel traitement antiviral ou le statut immunitaire n'était pas disponible pour les autres. Un échantillon porteur de la mutation NA:Q136K, connue pour être associée à un haut niveau de résistance au zanamivir mais sans altération de la susceptibilité à l'oseltamivir a été détecté au moment du diagnostic chez un patient hospitalisé (ce patient a été traité par oseltamivir après le diagnostic). La mutation NA:N295S a été retrouvée dans un échantillon communautaire sans plus d'information. La mutation NA:S247N a été retrouvée dans 41 % (728/1754) des échantillons A(H1N1)pdm09 séquencés. Isolément cette mutation a un impact limité sur la sensibilité aux INA avec une diminution de la susceptibilité à l'oseltamivir d'un facteur 2,7 à 8 selon les données OMS et d'un facteur de moins de 3 dans nos résultats. De même la mutation de Ile vers Val de la N1 en position 223 n'altère pas la sensibilité aux INA. En revanche la combinaison des deux mutations NA:I223V+S247N induit une diminution de l'ordre d'un facteur 10 de la susceptibilité aux INA. Nous avons retrouvé cette combinaison de mutations dans

9 échantillons, 5 d'origine hospitalière et 4 d'origine communautaire. En l'absence d'informations relatives au statut immunitaire ou au traitement des patients, il est difficile de spéculer sur les circonstances d'apparition de cette double mutation et en particulier sur la présence d'une pression de sélection par l'oseltamivir. L'évolution de la prévalence de tels virus doit être surveillée avec attention pour la prochaine saison.

Deux virus issus de patients non hospitalisés sans information particulière présentaient des mutations diminuant la susceptibilité au baloxavir. Cet antiviral n'est pas utilisé en France.

### *Virus A(H3N2)*

Seuls 4 des 1963 virus A(H3N2) analysés présentaient des mutations d'échappement aux antiviraux (0,20 %). La mutation NA:E119V conférant un haut niveau de résistance à l'oseltamivir a été retrouvée chez un patient hospitalisé pour lequel les informations sur le traitement ou l'état immunitaire n'étaient pas disponibles. La mutation NA :K249E réduisant la susceptibilité à l'oseltamivir a été retrouvée chez un patient hospitalisé immunodéprimé. Enfin deux mutations associées à une baisse de sensibilité au baloxavir ont été retrouvées chez un patient en communauté et un patient hospitalisé.

En conclusion, les mutations associées à une baisse de sensibilité au baloxavir sont extrêmement rares. Les mutations associées à une susceptibilité réduite aux INA sont très rares chez les A(H3N2). Elles restent rares chez les virus A(H1N1)pdm09, mais la mutation NA :H275Y est retrouvée régulièrement chez des patients hospitalisés traités par oseltamivir soulignant la barrière génétique faible de la résistance pour ce virus. L'augmentation de la fréquence des virus portant la double mutation NA:I223V+S247N et présentant une baisse de la sensibilité à l'oseltamivir invite à une vigilance accrue. D'autres pays comme les Pays-Bas ont rapporté la circulation de tels virus. Les informations sur le statut immunitaire et le traitement font malheureusement régulièrement défaut : absentes dans 5/8 des cas avec des mutations NA associées à des hauts niveaux de résistance, ce qui limite l'interprétation des données. Une attention particulière sera portée à la collecte de ces informations la saison prochaine.

#### *3.3.1.2 Surveillance phénotypique de la sensibilité des virus influenza aux antiviraux*

L'analyse de la sensibilité des virus influenza aux INA (oseltamivir et zanamivir) est réalisée sur des isolats en culture à l'aide d'un test enzymatique basé sur l'utilisation du substrat MUNANA. Sous l'action de la neuraminidase virale, le MUNANA est clivé en 4-méthyl-umbellifère fluorescente. Ce test permet de calculer des IC<sub>50</sub> vis-à-vis de l'oseltamivir et du zanamivir, ces molécules bloquant le site actif de l'enzyme. En cas de mutation de résistance, gênant la fixation de l'antiviral dans le site actif de la neuraminidase virale, les IC<sub>50</sub> de l'oseltamivir et du zanamivir sont augmentées. Par convention, cet impact enzymatique est considéré comme pouvant avoir un impact sur la sensibilité à l'antiviral. Les différentes mutations spécifiques des sous-types et leur impact sont répertoriés dans les tableaux OMS mentionnés au paragraphe précédent. Pour les tests fluorimétriques nous testons d'une part des isolats sensibles, issus d'échantillons sans mutation de résistance détectée connue (une trentaine d'isolats par sous-type pour chaque laboratoire) et d'autre part, nous essayons d'isoler en culture MDCK les échantillons détectés avec une mutation dans la NA susceptible de conférer une résistance à l'oseltamivir ou au zanamivir. L'ensemble des résultats est présenté en *Figure 31*. Les résultats moyens obtenus pour l'ensemble des virus sensibles sont listés en *Annexe 10*.

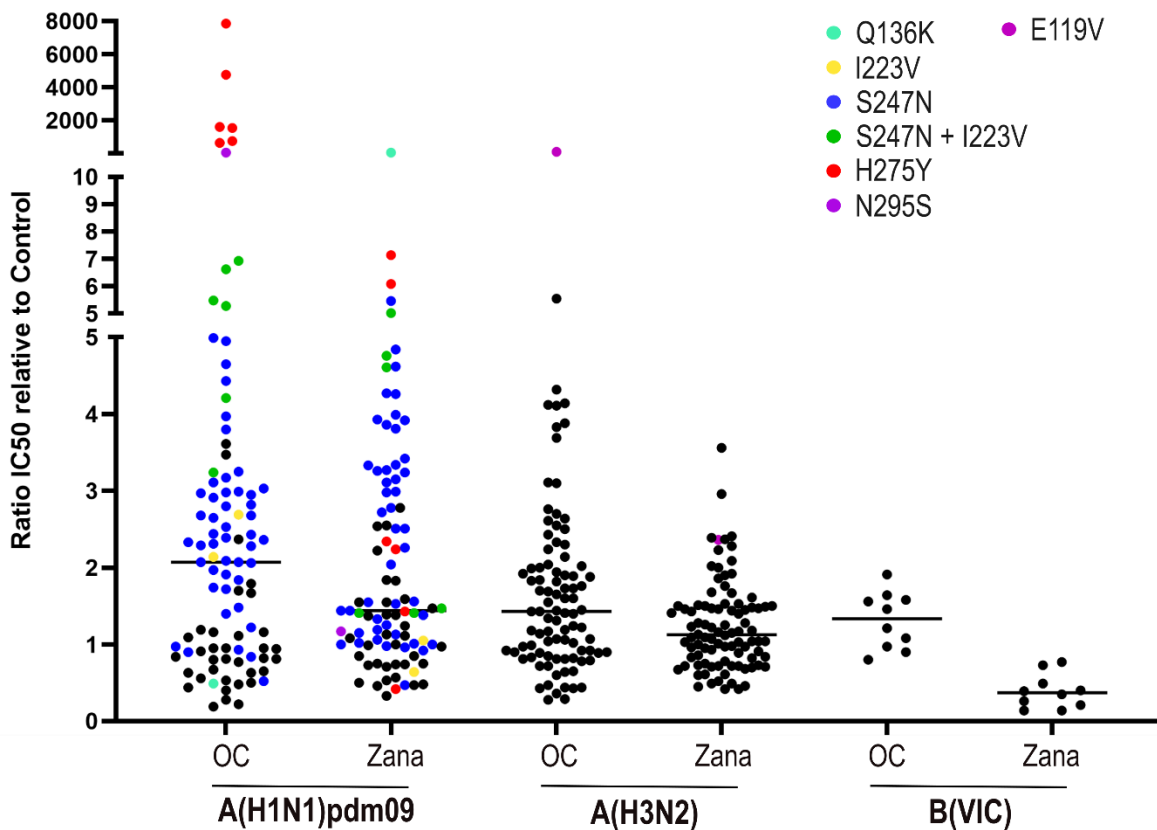


Figure 31 : Analyse de la sensibilité aux inhibiteurs de neuraminidase (INA) : bilan des tests fluorimétriques réalisés sur les isolats. Pour chaque isolat issu d'un échantillon sans mutation de résistance (en noir) ou avec une mutation répertoriée en couleur (selon la légende indiquée), le ratio de l'IC<sub>50</sub> vis-à-vis de l'Oseltamivir (OC) ou du Zanamivir (Zana) de l'isolat relatif au contrôle est représentée.

Les résultats montrent des IC<sub>50</sub> similaires aux valeurs obtenues habituellement spécifiques à chaque sous-type avec une moyenne des ratios d'IC<sub>50</sub> vis-à-vis de la souche de référence proche de 1 (Figure 31). La mutation NA:S247N est maintenant très fréquemment retrouvée dans le N1 des A(H1N1)pdm09. Les IC<sub>50</sub> et les ratios des IC<sub>50</sub> des virus porteurs de cette mutation sont significativement plus élevés que ceux des virus sauvages (Figure 31, points bleus à comparer aux points noirs et Tableau 1.2, Annexe 10). Toutefois cette baisse de sensibilité est très faible et sans impact clinique. Ces virus restent parfaitement sensibles aux inhibiteurs de NA. En revanche l'association de la mutation S247N avec la mutation I223V (sans effet isolément) diminue la sensibilité des virus aux inhibiteurs de NA. Il est décrit dans la littérature une baisse de la sensibilité à l'oseltamivir avec un fold change de 11-16 (RI). Pour les 6 virus porteurs de cette double mutation que nous avons pu analyser, nous observons bien une diminution de la sensibilité aux inhibiteurs de NA, en particulier à l'oseltamivir mais le fold change reste inférieur à 10 (fold change moyen :  $5,3 \pm 1,4$  pour l'oseltamivir et  $3,11 \pm 1,85$  pour le zanamivir).

Les virus porteurs de mutations de résistance aux inhibiteurs de NA présentent des ratios d'IC<sub>50</sub> élevés conformes aux valeurs attendues (voir Figure 31 et les données sont détaillées en Annexe 10). Pour les virus A(H1N1)pdm09, six isolats issus d'échantillons hospitaliers mutés H275Y ont montré une inhibition très réduite pour l'oseltamivir en particulier pour les quatre qui présentent une double mutation NA:H275Y+S247N (fold change moyen 696 versus 3935). Au vu du niveau déjà très élevé de résistance du simple mutant H275Y, on peut faire l'hypothèse que les conséquences en termes cliniques de cette augmentation de résistance seront limitées. Le niveau de résistance au zanamivir mesuré pour le virus présentant la mutation NA:Q136K est légèrement inférieur aux valeurs publiées (ratio 53 pour des valeurs attendues de 86-749) mais reste cohérent avec une baisse de sensibilité au zanamivir. Dans l'ensemble les résultats obtenus pour les virus présentant des mutations associées à une baisse de sensibilité aux inhibiteurs de NA sont en accord avec les valeurs publiées.

### 3.3.2 Surveillance phénotypique de la sensibilité du SARS-CoV-2 aux antiviraux

La surveillance de la résistance au nirmatrelvir (CNR-HCL) mise en place en 2023 s'est poursuivie sur la saison 2025-2026. Comme pour les virus grippaux, 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 à la fois sur des représentants des souches circulantes ou en cas de suspicion d'échec thérapeutique.

L'an dernier, notre étude avait montré que les souches testées, représentatives des variants pré-delta, delta et omicron, restaient sensibles au nirmatrelvir jusqu'en 2023. Cependant, les clades omicron les plus récents présentaient des  $CI_{50}$  plus élevées dont la tendance devait être confirmée par des données plus récentes. En 2025-2026, 112 souches isolées en 2024 ont été testées pour compléter l'analyse complète. D'après les seuils de sensibilité définis l'an dernier, aucune souche atypique n'a été identifiée parmi ces souches plus récentes, mais la majorité des clades présentaient une différence significative par rapport aux premières souches omicron 21K identifiées en 2021 (Figure 32).

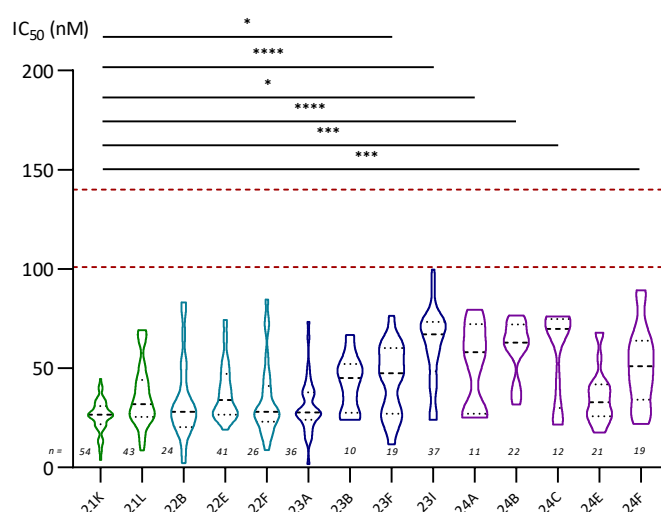


Figure 32 : Sensibilité phénotypique au Nirmatrelvir des clades Omicron circulants dans la région lyonnaise de 2021 à 2024. Les seuils de résistance définis l'an dernier ont été appliqués : la médiane des souches cliniques + 3 à 5 fois leur écart-type. Seule la différence de sensibilité des clades par rapport au premier clade Omicron circulant (21K) est indiquée sur le schéma.

Le test de sensibilité du SARS-CoV-2 au remdesivir a été mis au point cette année et a permis de tester la sensibilité des variants delta ( $n = 20$ ) et omicron ( $n = 112$ ) (Figure 33). Les  $CI_{50}$  obtenues semblent présenter une variabilité naturelle plus importante que celle mesurée pour le nirmatrelvir. De plus, les valeurs de  $CI_{50}$  sont plus élevées avec le remdesivir. Par exemple, la souche de référence Omicron, testée en plusieurs réplicats, présentait une  $CI_{50}$  moyenne de  $2 \mu M$  avec le remdesivir, contre  $0,03 \mu M$  avec le nirmatrelvir.

Trois souches présentant une sensibilité diminuée par rapport aux seuils définis ont par ailleurs été identifiées pour le variant Omicron. Elles seront réévaluées afin de confirmer ce phénotype. Si cette diminution de sensibilité est confirmée, un séquençage sera réalisé afin de rechercher d'éventuelles mutations associées à la résistance.

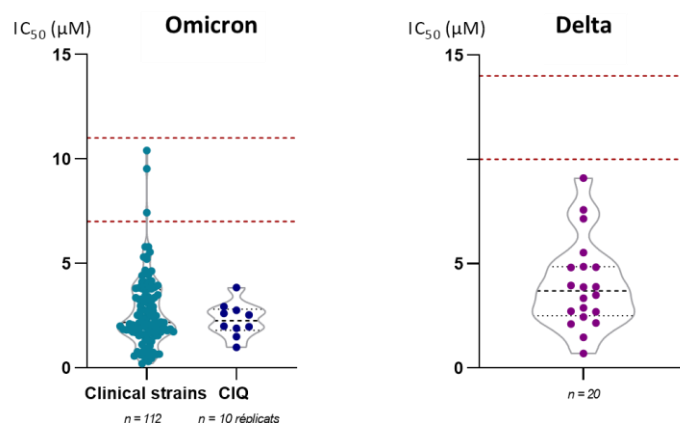


Figure 33 : Sensibilité phénotypique au remdesivir de la souche de référence sensible Omicron testée en 10 réplicats ainsi que de 112 souches cliniques Omicron et 20 souches cliniques Delta circulant de 2022 à 2024 dans la région lyonnaise. Les seuils de sensibilité ont été calculés à partir de la formule suivante : médiane des souches cliniques + 3 à 5 fois leur écart-type.

En 2024, deux nouveaux anticorps monoclonaux (mAbs), le VYD222/pemivibart et l'AZD3152/sipavibart, ont été approuvés par les autorités de santé. Cependant, les sous-lignées contemporaines de JN.1 ont échappé à la neutralisation par ces mAbs. Nous avons isolé des souches authentiques de virus XFG et BA.3.2 et évalué leur sensibilité à la neutralisation par ces mAbs sur des cellules U2OS-ACE2 GFP-Split, selon le protocole décrit par Planas et al., 2024 (Pathog Immun, 30 sept. 2024;10(1):1–11. doi: 10.20411/pai.v10i1.752). Cette étude a été réalisée en étroite collaboration avec l'équipe « infection et immunité » (Pr O. Schwartz, Institut Pasteur) (Figure 34).

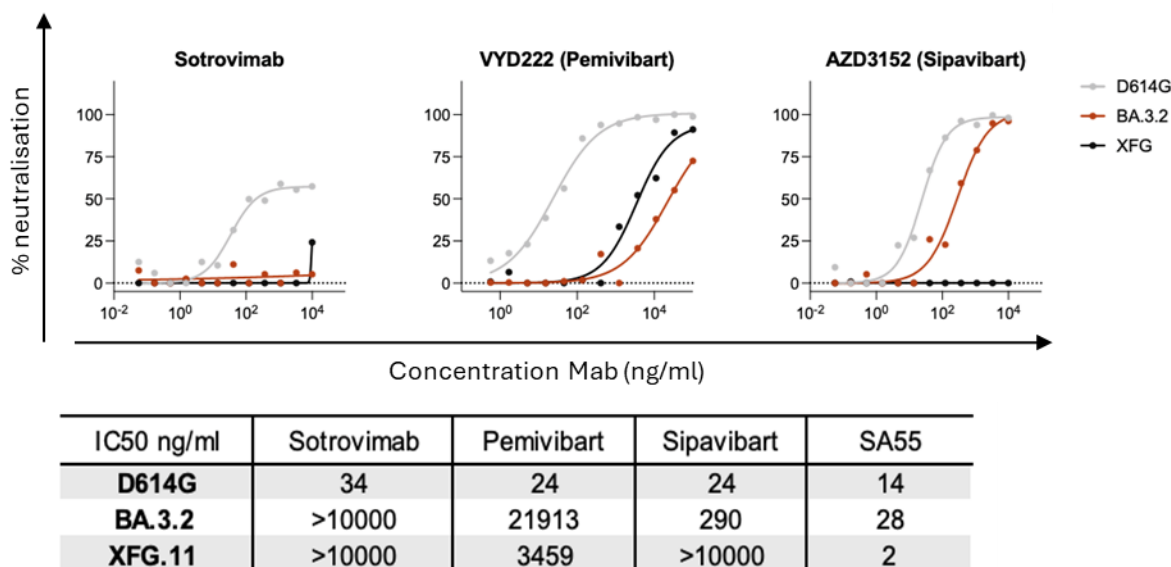


Figure 34 : Neutralisation du variant circulant BA.3.2 sur cellules U2OS-GFP Split (expérience réalisée en collaboration avec l'équipe "infection et immunité" (Pr O. Schwartz, Institut Pasteur).

Le variant XFG s'est révélé résistant à la fois au pemivibart et au sipavibart, comme précédemment rapporté, tandis que le variant BA.3.2 a retrouvé une sensibilité au sipavibart, conformément aux données décrites (DOI: [10.1016/j.ijid.2026.108954](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2026.108954)). Ces résultats soulignent la nécessité d'une surveillance clinique étroite de la sensibilité des nouveaux variants du SARS-CoV-2 au VYD222/pemivibart et à l'AZD3152/sipavibart.

### 3.3.3 Surveillance de la résistance du VRS aux anticorps monoclonaux

Au cours de la saison 2025-26, 446 séquences de génome complet de VRS ont été analysées, 331 VRS-A et 115 VRS-B. Une analyse systématique des séquences de la protéine de fusion ne retrouve aucune mutation connue pour être associée à un échappement au nirsevimab ou au clesrovimab. Les épitopes concernés (sites Ø et IV) ne présentent aucune variation pour le VRS-A. L'épitope Ø est un peu plus variable pour le VRS-B comme attendu. On retrouve des polymorphismes très prévalents à ce niveau avec 95 séquences qui présentent la substitution F : S211N qui est largement dominante aujourd'hui et 20 qui ont la double substitution F : R209Q+S211N. Aucun de ces génotypes n'a été associé à un échappement au nirsevimab.

Des VRS-A et VRS-B de différents lignages ont été isolés pour évaluer la sensibilité au nirsevimab dans un test phénotypique. En effet, le génotype ne permet pas complètement de prédire la susceptibilité et il faut y associer une surveillance phénotypique. Dans le cadre du projet AURORAE nous avons testé la susceptibilité au nirsevimab de 24 isolats de VRS-A et 26 isolats de VRS-B prélevés chez des patients de tous âges sur la saison 24-25, indépendamment d'une exposition antérieure au nirsevimab. Tous les lignages les plus fréquents (>10 % des isolats de VRS-A ou VRS-B) sont représentés. La plupart des VRS-A co-circulant au cours de la saison 24-25 et 25-26 appartenaient à trois lignages (A.D.1\*, A.D.3\*, A.D.5\*), tandis que la grande majorité des VRS-B appartenaient au lignage B.D.E.1\*, le second lignage en termes de fréquence étant le B.D.4.1\*. Aucun virus ne présentait de substitution dans le site de liaison du nirsevimab.

Dans l'ensemble, tous les virus étaient sensibles au nirsevimab, les distributions des valeurs d'IC<sub>50</sub> du VRS-A et du VRS-B se chevauchant de manière significative. Les moyennes des ratios de neutralisation par rapport à une souche de référence étaient proches de 1 avec une moyenne de 1,01 pour les isolats de VRS-A et de 0,89 pour les VRS-B (Figure 35A).

Nous avons aussi analysé la susceptibilité au nirsevimab par lignage (Figures 35B). Les valeurs des ratios d'IC<sub>50</sub> étaient similaires quel que soit le lignage avec des valeurs moyennes de 1,21 pour A.D.1\*, 0,79 pour A.D.3\*, 0,85 pour A.D.5\* et 0,86 pour B.D.E.1\*. Ces données sont en accord avec les résultats de la littérature et sont rassurantes concernant la susceptibilité au nirsevimab des souches circulantes. Il faut toutefois noter que les données phénotypiques sont peu nombreuses à ce jour et que le recul est limité. Dans ce contexte la surveillance phénotypique en complément de la surveillance génotypique doit être poursuivie dans les prochaines années.

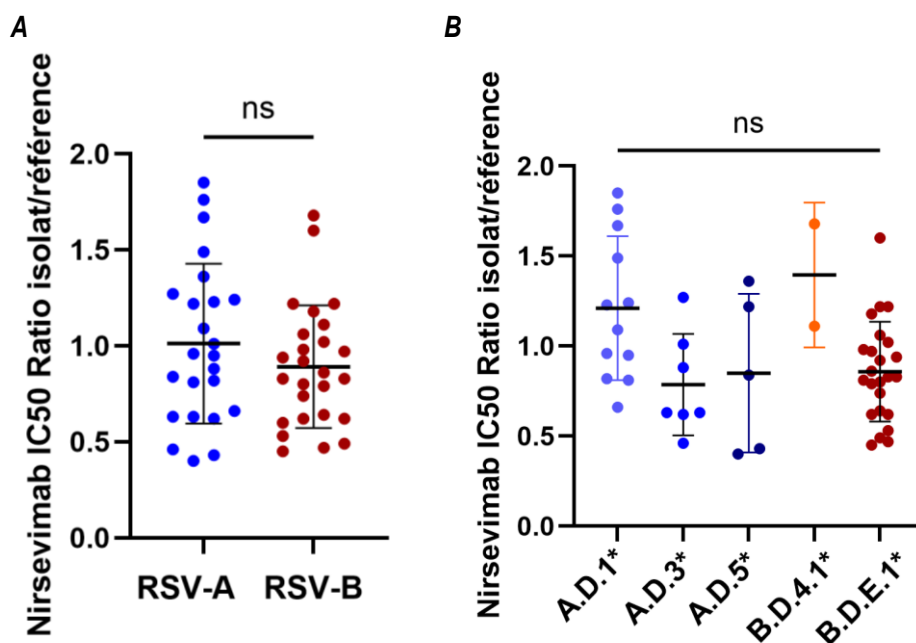


Figure 35 : Sensibilité au nirsevimab des isolats de VRS circulant en 2025-2026. L'IC<sub>50</sub> de 24 isolats de VRS-A et 26 isolats de VRS-B a été déterminée par un test de microneutralisation, en incluant une souche de référence (VRS Long) dans chaque expérience. Les graphiques représentent le ratio d'IC<sub>50</sub> (IC<sub>50</sub> de l'isolat / IC<sub>50</sub> de la souche de référence) (A) par sous-groupe (VRS-A et VRS-B) et (B) par lignage. Chaque point correspond à l'IC<sub>50</sub> moyenne d'un isolat (une à deux déterminations). Les moyennes ± écart-type sont indiquées. Comparaisons statistiques : test t de Welch (A) ; ANOVA de Brown-Forsythe et Welch, suivie de tests de comparaisons multiples de Dunnett, sans le lignage B.D.4.1\* (B). ns : non significatif ; \* p < 0,05.

## 3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

### Points clefs

Le CNR-VIR est au cœur du dispositif national de surveillance des virus respiratoires. Chaque semaine, il transmet à Santé publique France les données virologiques issues des réseaux Sentinelles, RENAL et RELAB, ainsi que celles des DROM. Ces données sont désormais intégrées à la plateforme publique Odissé. Le CNR-VIR participe aux réunions hebdomadaires de préparation des bulletins épidémiologiques et à des réunions bilatérales bimensuelles avec SpF. Il a également contribué à des notes d'aide à la décision conjointement avec SpF. Au niveau européen, le CNR-VIR co-coordonne deux work packages du consortium AURORAE (ECDC), consacrés aux capacités bioinformatiques et au soutien aux laboratoires. Il a co-organisé plusieurs EEQ et publié un guide technique sur le VRS. Il co-coordonnera à partir du 1er janvier 2027 le laboratoire européen de référence pour les virus respiratoires. Au niveau international, il contribue au réseau GISRS de l'OMS. Il a notamment transmis aux centres collaborateurs plus de 100 isolats en amont des réunions de composition vaccinale. Il participe également aux réseaux CoViNet et GHSN, ainsi qu'aux points de situation réguliers coordonnés par l'OMS et l'ECDC.

### 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 issues des réseaux Sentinelles et RENAL pour la région Nord et la région Sud sont compilées 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. Le mode de transmission des données à Santé publique France a été modifié cette année pour s'adapter à la nouvelle interface interactive publique Odissé mise en place par SpF. Le CNR-VIR a aussi proposé d'intégrer une interface pour les résultats de virologie qui sont aussi consultables sur cette interface avec des mises à jour hebdomadaires pour le CNR-VIR. Les données de surveillance génomiques ainsi que leurs évolutions se font de manière concertée entre SpF et le CNR-VIR. Depuis la fin des enquêtes Flash, cette activité de veille sur l'évolution des SARS-CoV-2 repose sur la surveillance renforcée du CNR en lien avec ses réseaux (Réseau Sentinelles, SOS Médecins, RENAL et RELAB). Ces bulletins permettent de maintenir un lien entre le CNR et les sites de surveillance communautaire (RELAB) et hospitaliers (RENAL).

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-VIR. Enfin, la surveillance syndromique Bronchiolite est renforcée, avec la surveillance génomique par séquençage des VRS développée 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.

### 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 concernées sous forme de fichier informatique, envoyé par messagerie électronique (en cas de données identifiantes, cet envoi est réalisé par messagerie sécurisée Bluefiles).

Le CNR-IPG participe activement au réseau mondial de surveillance de la grippe de l'OMS (GISRS), à travers la transmission des données grippe et VRS via FLUMART.

Pour la saison 2025-2026, le CNR-IPG n'a malheureusement pas réussi à effectuer d'envoi de prélèvements vers un CCOMS, l'OMS n'ayant pas encore pu identifier un transporteur agréé pour l'enlèvement des prélèvements.

### **CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion**

Chaque semaine et tout au long de l'année, les données de surveillance virologique des infections respiratoires sont transmises à Santé publique France pour l'élaboration du bulletin épidémiologique hebdomadaire.

En 2026, le CFG a participé à la demande de la DGS à la note d'aide à la décision suivante : "évaluation de la situation épidémiologique du VRS chez les nourrissons de moins d'un an à la Réunion dans une perspective d'évolution potentielle de la stratégie régionale d'immunisation des nouveau-nés et de vaccination des femmes enceintes." Cette note s'est appuyée sur les données virologiques des 5 dernières saisons en lien avec les données de passage aux urgences et de surveillance des cas graves. Ceci a donné lieu à la publication d'un message d'information de santé publique le 18/03/2026, référence n°2026\_04 indiquant une fin de campagne vaccinale à la Réunion au 31 mai 2026.

## **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-coordonateur 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 de 3 EEQ bioinformatiques 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 (voir partie 2.2 Travaux d'évaluation des techniques, IPP). Il a aussi participé à l'organisation d'un EEQ Wetlab de séquençage organisé avec Charité (Berlin) et RIVM (Bilthoven). 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. Il a publié un guide technique concernant l'étude de VRS (détection, séquençage, isolement, neutralisation). Les CNR-IPP et CNR-HCL ont aussi participé au pré-test de l'EEQ wetlab portant sur la détection, le sous-typage et la caractérisation génotypique de virus influenza A, VRS et SARS-CoV-2.

Hadrien Regue, nommé OCP- Operational Contact Point - Bioinformatics par Santé publique France dans le cadre des réunions de coordination européenne organisées par l'ECDC, a participé aux réunions ayant eu lieu à Varsovie, Pologne, les 2 et 3 octobre 2025, ainsi qu'à Stockholm, Suède, les 13 et 14 novembre 2025.

Le CNR-IPP fait partie d'un consortium piloté par le Pr R. Fouchier (Erasmus MC) qui a été désigné comme un laboratoire européen de référence pour les virus respiratoires. Les contrats sont en cours de validation au niveau européen et l'EURL-PH-RESVIR débutera au 01/01/2027. L'IPP est co-coordonateur du réseau.

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

Les laboratoires du CNR-VIR (HCL, IPP, IPG) participent activement au réseau mondial de surveillance de la grippe de l'OMS (GISRS). Les données sont transmises via TESSy (CNR-HCL, CNR-IPP) ou FluMart (CNR-IPG). Chaque saison, les laboratoires sélectionnent et adressent aux centres collaborateurs de l'OMS des isolats représentatifs selon leur origine géographique, leur type ou sous-type viral, et le profil des patients (hospitalisés ou vaccinés), en amont des réunions de composition vaccinale. En 2026, le CNR-HCL a transmis au CC-OMS de Londres 48 isolats essentiellement métropolitains (1 isolat de Papeete) incluant des cas graves ou porteurs de mutations de résistance aux antiviraux, le CNR-IPP a envoyé 69 échantillons cliniques, incluant

des cas sévères et sous traitement antiviral et 60 isolats. Le CNR-IPP, pour sa part, contribue à plusieurs programmes européens d'évaluation externe de la qualité (EQAP) dans le cadre du consortium AURORAE, portant notamment sur la détection, le sous-typage et l'analyse bioinformatique des virus respiratoires (grippe, SARS-CoV-2, VRS). Depuis 2024, les CNR-HCL et CNR-IPP participent également au réseau CoViNet, mis en place par l'OMS pour renforcer la surveillance mondiale des coronavirus. Depuis 2025, le CNR-HCL participe également mensuellement aux European Variants & Surveillance Update Calls organisés par le bureau régional européen de l'OMS. Ces appels permettent à chaque pays européen de présenter les données virologiques, les tendances épidémiologiques, les signaux inhabituels et les évolutions des méthodes de laboratoire. Enfin, l'ensemble des laboratoires du CNR-VIR prennent part aux contrôles qualité externes de l'OMS (EQAP) pour l'influenza, le SARS-CoV-2 et le VRS, auxquels ils ont systématiquement obtenu des résultats conformes.

Le CNR-HCL contribue au Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN), réseau international de surveillance hospitalière de la grippe regroupant 25 sites dans 22 pays ou territoires. Pour la saison 2025–2026, le CNR-HCL participe à la coordination du rapport partagé à l'OMS en amont des réunions sur la composition vaccinale grippe. Ce travail vise notamment à étudier les liens entre sévérité clinique et caractéristiques virales, incluant le sous-type, le sous-clade, certaines mutations et les événements de réassortiment, en tenant compte des caractéristiques des patients et de l'hétérogénéité géographique.

### 3.4.4 Contribution à la surveillance zoonotique

Le CNR-VIR, en partenariat avec Santé publique France (SpF), l'Anses et l'ANSM, a renforcé depuis 2024-2025 la surveillance de la grippe zoonotique, couvrant les risques aviaires et porcins. Le CNR a contribué à la mise à jour et à la diffusion de la conduite à tenir en cas de suspicion de grippe zoonotique. Des actions d'information et de sensibilisation ont également été menées auprès des laboratoires hospitaliers et de ville au cours de la saison 2025-2026. Elles ont notamment porté sur le renforcement des capacités de sous-typage des virus influenza et de leur reporting, ainsi que sur la sensibilisation au recueil des informations relatives aux expositions à risque, afin d'améliorer l'identification précoce de situations pouvant évoquer une infection zoonotique. Le CNR-HCL coordonne l'EEQ sous-typage grippe qui comprend 31 participants (laboratoires hospitaliers uniquement) dont les résultats sont attendus pour novembre 2026. Enfin, le CNR-VIR est impliqué dans le protocole SAGA (Surveillance Active de la Grippe Aviaire), coordonné par SpF, dont l'objectif est la détection précoce des infections humaines autour des foyers aviaires.

Le CNR-IPP, dans le cadre du consortium AURORAE pour l'ECDC, a organisé la seconde EQA européenne bioinformatique dédiée aux virus influenza zoonotiques, évaluant les capacités des laboratoires européens en matière d'analyse génomique et d'identification d'échantillons à risque. Ce volet de l'EQA consacré à l'influenza zoonotique, dont le CNR-IPP a assuré la responsabilité scientifique (le volet SARS-CoV-2 étant piloté par le RIVM néerlandais), constituait la deuxième édition de cet exercice, après une première édition menée en 2023 sur la grippe saisonnière humaine. Pour 2024, nous avons conçu des scénarios spécifiquement centrés sur des souches d'origine zoonotique (sous-types A(H5N1) et A(H5N6), clades 2.3.4.4b, 2.3.4.4h et 2.3.2.1a), en écho aux épizooties aviaires récentes et aux cas humains rapportés, notamment chez les bovins laitiers en Amérique du Nord. Deux composantes ont été proposées à partir de données de séquençage simulées, l'une en Nanopore (INFL1, 19 laboratoires participants, 18 ayant mené l'exercice à son terme), l'autre en Illumina (INFL2, 24 laboratoires, 22 ayant terminé), couvrant successivement la reconstruction de séquences consensus, le clustering et la classification des génomes complets, puis la détection de mutations d'intérêt en santé publique (adaptation à l'hôte, résistance aux antiviraux). Les résultats ont révélé des difficultés nettement plus marquées que pour le SARS-CoV-2 : séquences consensus tronquées ou incomplètes faute de références suffisamment diversifiées (certains laboratoires n'ayant par exemple pas reconstruit le segment NA de souches H5N6 en utilisant à tort une référence H5N1), classification parfois fondée sur le seul clade sans vérification des mutations, et surtout une détection très incomplète des mutations d'intérêt (31,8 % des mutations attendues détectées en moyenne, avec des scores individuels allant de 5,8 % à 57,7 %, et seulement 14,2 % des variants minoritaires correctement identifiés). Ces constats ont permis de formuler des recommandations concrètes à destination des laboratoires du réseau européen, telles que l'utilisation de séquences de référence complètes et diversifiées, masquage systématique des amorces, définitions plus claires pour la classification et l'analyse des mutations, et d'orienter les futures actions de formation soutenues par l'ECDC. Ces données orienteront les actions de l'EURL-PH-RESVIR.

## 3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

### 3.5.1 Enquête « Flash grippe » hospitalière

En 2025-2026, une enquête « Flash grippe » a été menée dans les établissements hospitaliers du réseau RENAL afin de renforcer la surveillance génomique des virus grippaux à l'hôpital. Des prélèvements positifs collectés au cours des semaines 52 de 2025 et 05 de 2026 ont été adressés aux CNR pour séquençage. Au total, 347 séquences provenant de 19 établissements hospitaliers ont été obtenues (Figure 36). Parmi les 259 séquences interprétables, le clade A(H3N2) 3C.2a1b.2a.2a.3a.1/K était majoritaire (152/259 ; 58,7 %), suivi du clade A(H1N1)pdm09 6B.1A.5a.2a.1/D.3.1 (106/259 ; 40,9 %). Un seul virus A(H3N2) du clade J.2 a été identifié, au CHU de Toulouse. Le sous-clade K était majoritaire dans la plupart des établissements, tandis que D.3.1 dominait dans certains sites, notamment au CHRU de Montpellier (12/17) et au CHU de Saint-Étienne (16/32). Ces résultats confirment le remplacement quasi complet des virus A(H3N2) J.2 par le sous-clade K au cours de la saison 2025-2026 et illustrent l'intérêt d'un échantillonnage multicentrique pour documenter rapidement la diversité génétique des virus grippaux circulant à l'hôpital.

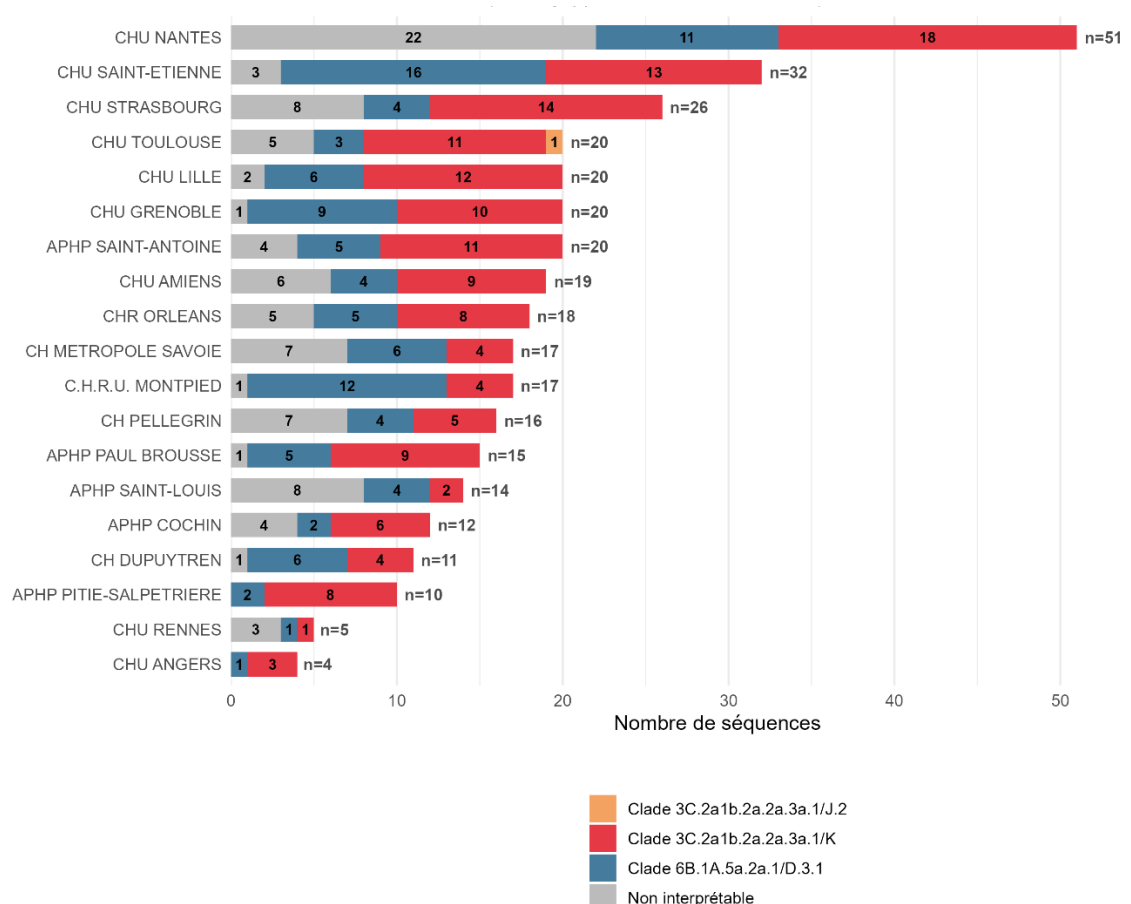


Figure 36 : Répartition des clades de grippe A par établissement, réseau RENAL, lors de l'enquête Flash grippe semaines 52 (2025) et 05 (2026). Les barres indiquent le nombre de séquences par clade ainsi que le total par établissement. Clades A(H3N2) : 3C.2a1b.2a.2a.3a.1/K et J.2 ; clade A(H1N1)pdm09 : 6B.1A.5a.2a.1/D.3.1. Les « Non interprétable » sont les séquences pour lesquelles aucun clade n'a pu être assigné (N = 347 séquences, 19 établissements).

### 3.5.2 Surveillance génomique du SARS-CoV-2 dans les eaux usées

Le CNR-HCL contribue au projet Sum'Eau, coordonné par Santé publique France et mené conjointement avec l'Anses, notamment le Laboratoire d'hydrologie de Nancy. Cette surveillance vise à suivre la circulation des virus respiratoires à l'échelle populationnelle à partir des eaux usées, indépendamment du recours aux soins ou au dépistage, en complément des autres dispositifs de surveillance. Le CNR-HCL a assuré le développement technique des approches de séquençage, des analyses bioinformatiques et des méthodes statistiques permettant de comparer les résultats issus des eaux usées aux données de surveillance clinique et virologique. Les eaux usées de trois métropoles, Paris, Rennes et Marseille, ont été analysées par séquençage COVIDSeq miniaturisé. Les proportions des différents variants présents dans chaque échantillon ont été estimées à l'aide de Freyja à partir des profils de mutations observés. Les prévalences hebdomadaires ont ensuite été agrégées en tenant compte de la couverture génomique et de la variabilité entre les sites.

Cette approche a permis de mettre en évidence des dynamiques de circulation parfois différentes de celles observées à partir des données cliniques. Le variant BA.3.2 représentait ainsi 73,6 % des virus estimés dans les eaux usées contre 41,3 % des séquences cliniques au cours de la semaine 7 de 2026 (Figure 37). Ces résultats illustrent la complémentarité des deux sources de données pour la surveillance des variants. Les principales limites restent l'absence de données individuelles, l'impossibilité d'estimer précisément le nombre de personnes infectées et la nécessité de poursuivre l'harmonisation des méthodes analytiques. À terme, ce dispositif pourrait également contribuer à la détection précoce de nouveaux pathogènes respiratoires. Un article présentant ces travaux est en cours de révision dans *Emerging Infectious Diseases*. Pour la grippe, les premières données montrent une concordance globale avec les autres indicateurs syndromiques et virologiques et suggèrent la capacité du dispositif à détecter des signaux de circulation de faible intensité.

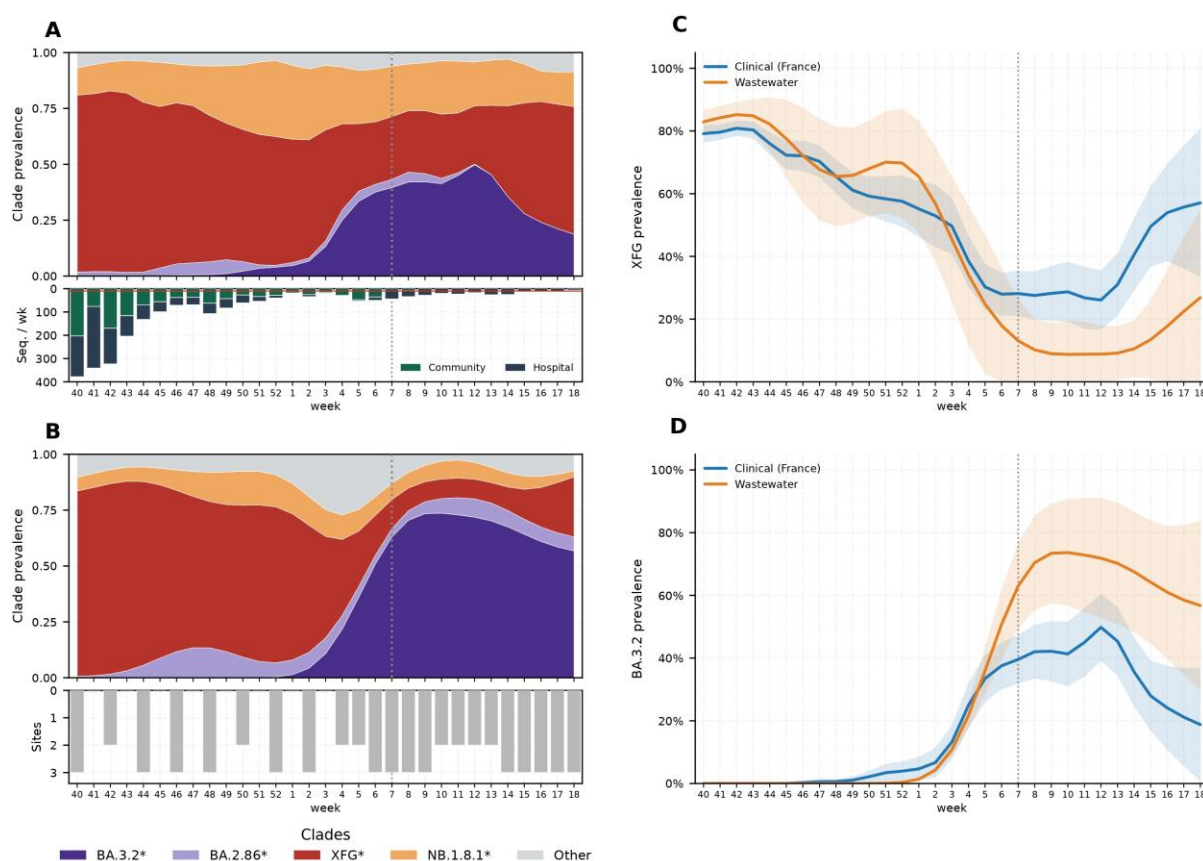


Figure 37 : Dynamique des clades du SARS-CoV-2 dans la surveillance clinique et dans les eaux usées, France, 2025-2026. (A) Prévalence hebdomadaire des clades parmi les génomes cliniques séquencés ; la bande inférieure indique le nombre de génomes séquencés par semaine et par réseau. (B) Prévalence hebdomadaire des clades dans les eaux usées, pondérée par la couverture génomique ; la bande inférieure indique le nombre de sites échantillonnés par semaine. (C) Prévalence hebdomadaire de XFG\* et (D) de BA.3.2\*, comparée entre surveillance clinique et eaux usées, avec intervalles de confiance à 95 %. La ligne verticale en pointillés indique la semaine 7 de 2026.

### 3.5.3 Étude sur la sévérité de la grippe aux urgences

Une étude a été menée par le CNR-HCL dans les services d'urgences adultes des trois groupements hospitaliers des HCL (GHN, GHC et GHS) afin d'évaluer l'association entre l'infection par un virus A(H3N2) du clade K et le risque d'hospitalisation, en comparaison aux infections à A(H1N1)pdm09. Les données cliniques ont été appariées, patient par patient, aux données de sous-typage et de séquençage produites par le CNR-HCL.

Parmi 1 215 patients positifs pour influenza A, 969 étaient adultes et 595 disposaient d'un sous-typage et de données cliniques exploitables. L'analyse multivariée a porté sur 478 patients, dont 267 infectés par A(H1N1)pdm09 et 211 par A(H3N2) clade K. Le clade K était associé à un sur-risque modéré d'hospitalisation par rapport à A(H1N1)pdm09 (RR = 1,17 [1,02-1,34]), après ajustement sur l'âge, les comorbidités, la période épidémique, le site et sa saturation journalière (lits disponibles). L'âge (RR = 2,02) et les comorbidités (RR jusqu'à 3,49) restaient toutefois des déterminants beaucoup plus importants du risque d'hospitalisation.

L'analyse phylogénétique n'a identifié aucun sous-clade ou cluster génomique spécifiquement associé à l'hospitalisation, ni parmi les A(H3N2) du clade K ni parmi les A(H1N1)pdm09 du clade D.3.1.1. Ce résultat contraste avec la saison 2024-2025, au cours de laquelle un cluster génétiquement distinct de virus A(H3N2) avec des mutations additionnelles sur l'hémagglutinine avait été significativement surreprésenté chez les patients hospitalisés par rapport aux patients communautaires (Koumaty et al., Microbial Genomics, 2026). Ainsi, en 2025-2026, le sur-risque d'hospitalisation associé au clade K ne semble pas être associé à un variant particulier au sein du clade K. Ce travail illustre l'intérêt du croisement des données cliniques et génomiques pour caractériser rapidement l'impact clinique d'un variant émergent.

## 4. Alertes

---

### Points clefs

Au cours de la saison 2025-2026, le CNR a été sollicité à plusieurs reprises pour contribuer à des analyses de risque en lien avec l'émergence ou l'augmentation de nouveaux variants et lignages viraux. Ces travaux ont notamment concerné les variants SARS-CoV-2 NB.1.8.1 et BA.3.2, ainsi que le clade K des virus influenza A(H3N2), parmi d'autres signaux détectés au cours de la surveillance. L'expertise du CNR s'est appuyée sur l'analyse croisée des données génomiques, épidémiologiques, virologiques et cliniques disponibles, avec une attention particulière portée à la dynamique de diffusion de ces lignages, à leurs caractéristiques moléculaires et antigéniques, à leur éventuel impact sur la sévérité clinique et à leur capacité d'échappement à l'immunité ou à la réponse vaccinale.

### HCL (Hospices Civils de Lyon)

#### *Diagnostic et investigation de 2 cas d'infection MERS-CoV en France*

En novembre 2025, deux cas d'infection à MERS-CoV ont été diagnostiqués en France parmi les 35 participants d'un voyage organisé à Oman (à partir du 12 novembre), puis aux Émirats arabes unis (Dubaï et Abou Dhabi, à partir du 19 novembre). Le premier cas, un homme de 77 ans transplanté cardiaque et sous immunosuppresseurs, a présenté une pneumopathie dans les 24 heures suivant son retour. Le diagnostic a été posé au CNR-HCL le 28 novembre, par la détection du MERS-CoV par RT-PCR dans ses expectorations. Le patient a ensuite été transféré dans le secteur de haut isolement du service des maladies infectieuses des HCL. Devant une rechute fébrile au 15<sup>e</sup> jour après le début des symptômes, avec une charge virale toujours élevée, un traitement par remdésivir a été instauré pendant 10 jours. L'évolution a été favorable : les expectorations se sont négativées à J36. Les isolats étaient sensibles au remdésivir. Dès la confirmation du diagnostic, l'ensemble des voyageurs a été contacté et invité à se faire prélever en cas de symptômes ; treize co-exposés se sont présentés dans les établissements de santé de référence (ESR) de leur région. Le second cas, un homme de 70 ans immunocompétent, s'est présenté au CHU de Poitiers. Ses prélèvements, positifs à l'ESR national de Bordeaux, ont été confirmés par le CNR-HCL. Pris en charge au CHU de Bordeaux, il n'a présenté qu'une infection respiratoire haute brève. L'équipe de virologie de Bordeaux a adressé au CNR-HCL les prélèvements respiratoires positifs pour le suivi quantitatif des charges virales, ainsi que les prélèvements de selles, de plasma et d'urines. La clairance virale a été documentée à J17. Chez les deux patients, seuls les prélèvements respiratoires profonds étaient positifs : les prélèvements nasopharyngés, sanguins, urinaires et de selles sont restés négatifs.

Les investigations virologiques, coordonnées par le CNR-HCL ont porté sur près de 60 contacts : 31 co-voyageurs et 27 soignants ayant eu un contact à risque avec le premier cas avant son diagnostic. Toutes les RT-PCR réalisées chez les contacts, symptomatiques ou non, étaient négatives. Pour rechercher une infection asymptomatique, les contacts ont été invités à réaliser un prélèvement de sérum initial puis un second à trois semaines. Le CNR-HCL a rapidement mis en place deux tests ELISA détectant les IgG anti-N et anti-RBD, et les sérums de 32 contacts ont été adressés au CNR-IPP pour séroneutralisation. Seul le premier cas a présenté une séroconversion. Quelques sérologies réactives ont été observées, notamment chez l'épouse du patient, mais elles étaient discordantes entre les techniques ou sans augmentation significative du titre entre les deux prélèvements, et ont été considérées comme non concluantes.

Au total, le CNR-HCL a analysé plus de 65 échantillons en RT-PCR (protocole de Corman et al.) et 40 sérums par ELISA anti-N et anti-RBD, dont 32 ont également été testés en séroneutralisation. Les échantillons respiratoires positifs ont été mis en culture et les souches des deux patients isolées. Les génomes complets, obtenus par métagénomique, appartiennent au sous-lignage B5-2023 et sont proches de séquences de dromadaires d'Arabie saoudite (2023-2024). Les deux génomes diffèrent de six mutations et leur ancêtre commun le plus récent est estimé à mai 2025. Ces résultats sont en faveur d'une exposition à une source commune plutôt que d'une transmission interhumaine, sans pouvoir l'exclure. Aucun cas secondaire n'a été identifié. Il s'agit des premiers cas importés hors zone d'endémie depuis 2018. Ces investigations sont en cours de publication dans le NEJM.

Pendant toute la période de prise en charge des deux cas de MERS-CoV, l'équipe du CNR-HCL a partagé régulièrement les informations épidémiologiques, virologiques et les résultats des analyses réalisées avec les autorités sanitaires et les réseaux d'expertise nationaux et internationaux. Elle a notamment participé aux réunions suivantes :

- Organisation mondiale de la Santé (OMS) – Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN), « MERS-CoV, France 2025 », 11/12/2025 ;
- Coordination opérationnelle – Risque épidémique et biologique (COREB), « 2 cas de MERS en France », 15/12/2025 ;
- OMS – WHO Coronavirus Network (CoViNet), « Update on epidemiological and virological investigations », 11/12/2025 ;
- OMS – HIVE, MERS Global Community Webinar, « France MERS experience », consacré au retour d'expérience français sur la prise en charge et les investigations autour des deux cas de MERS-CoV ; 16/07/2026
- Participation aux réunions hebdomadaires avec le Centre Opérationnel de Régulation et de Réponse aux Urgences Sanitaires et Sociales (CORRUSS), la Direction générale de la Santé (DGS) et Santé publique France (SpF), pour la gestion de l'alerte et les investigations autour des deux cas.

### *Suspicion d'infection par le MERS-CoV*

Le CNR-HCL a été sollicité pour 3 suspicions hors contexte de ces 2 cas positifs. Une grippe A(H1N1)pdm09 a été détectée pour l'un des 2 cas.

### *Suspicion de grippe zoonotique*

Le CNR-HCL a reçu 5 échantillons pour suspicion de grippe zoonotique (exposition à risque ou sous-typage négatif). Aucun n'a été confirmé mais un diagnostic de grippe A a été rapporté pour 3 patients (1 H1N1pdm09 et 2 H3N2) et 2 diagnostics d'infection par un rhinovirus.

### *Investigation d'un cluster*

Le CNR-HCL a séquencé 98 virus dans le cadre d'investigations de clusters : 81 SARS-CoV-2 et 17 virus influenza.

### *Exercice Biotox*

Le CNR-HCL fait partie intégrante de l'ESR National des HCL. Dans ce cadre-là, l'ESR-N participe chaque année à l'exercice Biotox organisé par le Conseil scientifique du Réseau National des Laboratoires Biotox-Piratox-Piratox. L'exercice de 2025 a consisté à l'analyse en urgence de 4 prélèvements respiratoires adressés dans un contexte de signes respiratoires sévères quelques jours après un événement et des activités avec des chevaux et des dromadaires. La prise en charge rapide de ces diagnostics a permis d'identifier en moins de 24h, des cas d'infections par le MERS-CoV d'une part et par une grippe A non typable. A 48h, Le CNR-HCL avait identifié par les PCR de sous typage du CNR qu'il s'agissait d'une grippe A H5N1. Dès le premier jour, les échantillons ont été adressés à la plateforme de séquençage GENEPII de l'Institut des Agents Infectieux (HCL) qui déclenche un séquençage rapide (séquençage amplicon sur Oxford Nanopore) et un séquençage par métatranscriptomique (Illumina) et confirme, en moins de 7 jours, une grippe A(H5N1) clade 2.3.4.4b et 2 cas d'infections par le MERS-CoV. Cet exercice confirme l'efficacité des actions collaboratives entre les équipes de l'ESR national, du CNR-HCL et de GENEPII.

## **IPP (Institut Pasteur Paris)**

### **Cas de MERS-CoV en France**

Dans le cadre de la gestion des cas de MERS-CoV détectés en France en novembre 2025, le CNR-IPP a réalisé des tests de séroneutralisation en complément des sérologies réalisées au CNR-HCL. Ces tests ont été réalisés sur les sera de 32 personnes, dont 12 ont fourni des prélèvements suivis espacés de plus de 12 jours. Pour les cas infectés, les tests de séroneutralisation ont été réalisés sur 14 prélèvements séquentiels pour le premier cas et sur 5 prélèvements séquentiels pour le deuxième cas. Une réponse neutralisante a été détectée chez le premier patient ; à l'inverse, tous les résultats étaient négatifs ou douteux chez le deuxième patient et pour l'ensemble des cas contacts.

Parallèlement à ce cluster, le CNR a été sollicité à plusieurs reprises entre décembre 2025 et juin 2026 par des médecins du réseau Sentinelles ou des praticiens hospitaliers pour rechercher la présence de MERS-CoV chez des patients présentant des symptômes d'IRA, ayant voyagé au Moyen-Orient ou ayant été cas contact (8 cas, dont 3 grippes A(H1N1)pdm09).

## Recherche de grippe aviaire

Deux demandes de recherche de grippe aviaire émanant d'hôpitaux (Orsay et Rouen) ont été traitées par le CNR-IPP, qui a identifié un cas de grippe A(H1N1)pdm09 et un cas de grippe A(H3N2).

## Activation du protocole SAGA

Le CNR-IPP a été sollicité dans le cadre du protocole SAGA pour rechercher une éventuelle infection par un virus grippal aviaire à deux reprises suite à une exposition à des foyers de grippe aviaire. Le premier cas était un cas isolé et négatif pour la grippe. Le deuxième cas concernait une famille. Trois cas de grippe A(H3N2) et 2 cas de rhinovirus ont été identifiés.

## Autres demandes d'expertise

- Aucun cluster n'a été investigué par le CNR-IPP cette année.
- Une recherche de résistance aux antiviraux a été demandée pour un patient en réanimation (Hôpital Tenon) et pour un patient immunosupprimé atteint d'une leucémie myéloïde aigüe (Hôpital de Strasbourg). Un séquençage a été réalisé sur les deux prélèvements et un test phénotypique de résistance aux inhibiteurs de NA a été réalisé pour le deuxième patient, identifiant un virus sensible.

## CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

### Suspicion d'infection par le MERS-CoV

Le CNR-CFG a été sollicité à deux reprises pour des suspicions de MERS-CoV au retour d'Arabie Saoudite (pèlerinage à La Mecque) en janvier et juin 2026. Ces 2 suspicions ont été infirmées, avec un diagnostic posé de grippe A pour l'un et de rhinovirus pour l'autre.

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

### Points clefs

Le CNR-VIR assure une rétro-information régulière auprès des professionnels de santé, en s'appuyant notamment sur les réseaux RENAL et RELAB. Des visioconférences mensuelles présentent aux biologistes la dynamique de circulation des virus respiratoires et les résultats de caractérisation, complétées par un bulletin commun RENAL/RELAB. Le CNR-VIR met à disposition des laboratoires des protocoles régulièrement actualisés (RT-PCR H5, séquençage du VRS). Il contribue à la formation des professionnels, notamment en bio-informatique, dans le cadre du programme EUPHEM de l'ECDC, des cours AURORAE et du congrès de la SFM. Auprès des autorités sanitaires (SpF, DGS, ANSM, HAS, HCSP), le CNR-VIR a contribué à l'évaluation du risque associé aux nouveaux variants (SARS-CoV-2 NB.1.8.1 et BA.3.2, grippe A(H3N2) sous-clade K). Il a aussi participé à la rédaction ou à la relecture de plusieurs notes d'aide à la décision : campagnes de vaccination grippe et d'immunisation VRS, grippe zoonotique, stratégie VRS à La Réunion. Il a pris part à la coordination de la gestion des deux cas de MERS-CoV, en lien avec le CORRUSS, la DGS et SpF, et élabore deux rapports annuels pour les réunions de composition vaccinale de l'OMS. Son expertise est également sollicitée au niveau international (OMS, ECDC). Enfin, le CNR-VIR a assuré une forte présence auprès du grand public, avec près de 150 interventions dans les médias (presse écrite et web, radio, télévision) et des webinaires grand public.

### 5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

La rétro-information auprès des professionnels de santé constitue une activité importante du CNR. Elle s'appuie notamment sur les réseaux animés par le CNR, en particulier RENAL et RELAB, permettant une diffusion ciblée et régulière des données de surveillance et des résultats des caractérisations virologiques. Une visioconférence mensuelle est organisée afin de présenter aux biologistes participants la dynamique de circulation des virus respiratoires, ainsi que les principales données de caractérisation génotypique et phénotypique obtenues à partir des échantillons collectés dans le réseau. Ces réunions permettent également des échanges techniques entre le CNR et les laboratoires participants notamment sur les techniques de sous-typage et de séquençage. Un bulletin commun RENAL/RELAB est par ailleurs diffusé dans les deux réseaux et mis en ligne sur les sites du CNR.

Les demandes de conseil ponctuelles adressées à l'un des CNR par les professionnels de santé, qu'elles parviennent par téléphone ou par courrier électronique, sont réceptionnées en première instance par les assistantes du laboratoire, qui assurent l'accueil et l'orientation des sollicitations. Celles-ci sont ensuite transmises aux biologistes, qui analysent les situations soumises et formulent, en fonction des cas, des recommandations ou un avis d'expertise.

Les demandes relevant du CNR-HCL qui arrivent au CNR-IPP ou vice-versa - qu'il s'agisse de demandes d'expertise spécifique ou d'envois d'échantillons - sont réorientées vers ce dernier. Lorsque des échantillons relevant du ressort du CNR-HCL sont adressés par erreur au CNR-IPP (ou vice-versa), ils sont néanmoins traités par ce dernier afin de préserver au maximum l'intégrité des prélèvements. Le laboratoire expéditeur est alors informé de cette erreur d'orientation, et l'autre centre est avisé de la réception et de la prise en charge des échantillons concernés. Ces situations demeurent toutefois exceptionnelles.

#### HCL (Hospices Civils de Lyon)

##### Bulletin local de surveillance

Le CNR-HCL publie chaque semaine un bulletin de surveillance des virus respiratoires construit autour de quatre principes : intégratif, en regroupant dans un même document l'ensemble des virus respiratoires surveillés depuis 2009 ; concis, avec un format limité à trois pages ; graphique, avec une présentation reposant très largement sur des figures et un code couleur par virus

; et réactif, avec une publication en début de semaine. Le bulletin comprend une synthèse de la circulation virale et des commentaires sur la situation épidémiologique, complétés par une présentation de la distribution par âge et de la dynamique de chaque virus.

Environ 65 % des destinataires identifiés à partir des adresses de messagerie appartiennent aux HCL. D'après les retours des utilisateurs, ce bulletin contribue notamment à l'adaptation des ressources dans le cadre du plan hivernal, à la mise en œuvre des mesures non pharmaceutiques, à l'adaptation des stratégies de dépistage et à l'identification des périodes pertinentes pour l'inclusion de patients dans des cohortes prospectives.

## Formation

Le CNR-HCL constitue un site de formation du programme EUPHEM (European Public Health Microbiology Training Programme) de l'ECDC. Le CNR-HCL accueille ainsi des fellows impliqués dans différents projets de surveillance et de recherche appliquée, notamment sur le métapneumovirus humain (hMPV), la sérologie VRS chez l'adulte ou encore les interactions entre infections virales respiratoires et pneumonies nécrosantes à *Staphylococcus aureus*. Le CNR-HCL a participé à une journée organisée par SpF sur l'animation et la formation des professionnels de terrain à la réponse et la coordination interdisciplinaire pour la prise en charge d'une émergence virale respiratoire. Cette journée a été axée autour de l'utilisation du serious game FluFighters, proposé par la société Pandemos.

## Diffusion de l'expertise et communications scientifiques

Le CNR-HCL participe régulièrement à des actions de formation, des webinaires et des congrès nationaux et internationaux destinés aux professionnels de santé. En lien avec la Société Française de Microbiologie (SFM), il organise le symposium consacré à la grippe et aux virus respiratoires lors du congrès annuel MICROBES en octobre 2026. Il contribue en outre à des ouvrages de référence (Traité de virologie médicale, EMC Biologie médicale), chapitre « SARS-CoV-2 ».

Principales interventions au cours de la période :

- **2026 – Congrès de Réanimation de la SRLF**, 12 juin 2026, Paris : « Grippe aviaire : quel niveau de menace pour l'homme ? », communication orale, Dr Vanessa Escuret.
- **2026 – Webinaire SFM** : Le SARS-CoV-2 est-il enfin devenu saisonnier ? Antonin Bal
- **2026 – OMS – HIVE, MERS Global Community Webinar**: « France MERS experience » Antonin Bal
- **2025 – Congrès SFM, Bordeaux, Symposium Grippe** : « Workshop - Bioinformatique et séquençage des virus respiratoires », Hadrien Regue.
- **2025 – OMS – Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)**, « MERS-CoV, France 2025 »
- **2025 – Coordination opérationnelle – Risque épidémique et biologique (COREB)**, « 2 cas de MERS en France »
- **2025 - OMS – WHO Coronavirus Network (CoVNet)**, « Update on epidemiological and virological investigations »

## IPP (Institut Pasteur Paris)

### Mise à disposition d'outils et actions de formation.

Le CNR-IPP met à disposition des laboratoires des protocoles régulièrement actualisés (RT-PCR H5, RT-PCR de sous-typage grippe, séquençage amplicon du VRS), accessibles sur son site internet. Il contribue également à la formation des professionnels de santé, notamment en bio-informatique appliquée à la surveillance génomique des virus respiratoires, dans le cadre du réseau européen AURORAE (cours d'été sur le VRS, formation epi2me/Nextflow) et des ateliers du congrès de la SFM.

### Diffusion de l'expertise et communications scientifiques auprès des professionnels de santé.

Le CNR-IPP partage régulièrement son expertise auprès des instances nationales et internationales (OMS, ECDC, ANRS MIE) et des sociétés savantes (SFM, REMIC), au travers de webinaires et de réunions consacrés notamment au métapneumovirus humain, à l'émergence de nouveaux variants de grippe saisonnière et à la surveillance génomique du VRS et de sa sensibilité au

nirsevimab. Il contribue en outre à des ouvrages de référence (Traité de virologie médicale, EMC Biologie médicale) ainsi qu'à la relecture des fiches « Gripes aviaires » et « MERS-CoV » du guide EFICATT publié par l'INRS.

### Principales interventions au cours de la période

- **2025 AURORAE Course** : "Introduction to epi2me and NextFlow bioinformatics surveillance" – juillet 2025, Athènes, Grèce, F. Lemoine
- **2025, Congrès SFM, Bordeaux, Symposium Grippe** : « Workshop - Bioinformatique et séquençage des virus respiratoires », F. Lemoine
- **2026 Keynote d'ouverture pour "Summer course on RSV – from respiratory clinical sample to whole genome sequence"** d'AURORAE Pr MA Rameix-Welti
- **2026 Webinar SFM – REMIC** : hMPV (métapneumovirus humain) Point sur le métapneumovirus humain (virologie, épidémiologie, perspectives thérapeutiques) Pr MA Rameix-Welti
- **2026 WHO Webinar on Real-World Evidence on RSV Vaccines and Monoclonal Antibodies**: Effectiveness, Surveillance, and Early Implementation Insights Genomic Surveillance and Breakthrough Infections Following Nirsevimab Introduction in France Pr MA Rameix-Welti
- **2026 ANRS MIE** : Réunion de recherche sur la Grippe Saisonnière Point sur le « variant K » Pr MA Rameix-Welti
- **2026 Joint WHO Europe/ECDC Respiratory virus Laboratory Network MEETING** Nirsevimab susceptibility of RSV circulating in Europe in 2024-25 season. Pr MA Rameix-Welti
- **2025** MA Rameix-Welti, E Gault, **Traité de Virologie Médicale**, Chapitre 40 Pneumoviridae
- **2026** Chapitre Coronavirus et MERS-coronavirus pour le traité **EMC Biologie médicale**. Dennis Salomon Lopez Molina, Slim Fourati, Marie-Anne Rameix-Welti
- **2026** Relecture fiche « Gripes aviaires » pour **guide EFICATT** (Guide de conduites à tenir après exposition fortuite à un agent biologique en milieu de travail) publié par l'INRS.
- **2026** Relecture fiche « MERS-CoV » pour **guide EFICATT** (Guide de conduites à tenir après exposition fortuite à un agent biologique en milieu de travail) publié par l'INRS.

### IPG (Institut Pasteur Guyane)

L'Institut Pasteur de la Guyane dispose d'un site internet : [www.pasteur-cayenne.fr](http://www.pasteur-cayenne.fr) régulièrement actualisé sur lequel sont fournies les coordonnées du CNR (numéros de téléphone et adresses e-mail avec notamment une adresse générique [cnrinfluenzae@pasteur-cayenne.fr](mailto:cnrinfluenzae@pasteur-cayenne.fr) pour toute demande de renseignement). Le catalogue des analyses y est également mis en ligne ainsi que les fiches de renseignements à compléter pour toute demande d'analyse. Le CNR-IPG est sollicité, pour des prestations de conseil et demandes d'informations, par des professionnels de santé (médecins hospitaliers et libéraux, biologistes, ainsi que sages-femmes ou encore infirmiers). Le rythme de ces sollicitations est extrêmement variable en fonction de la situation épidémiologique mais reste, a minima, hebdomadaire.

Le CNR-IPG participe également à des réunions d'information destinées aux professionnels de santé.

### CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion

Le CNR-CFG organise plusieurs fois dans l'année un groupe de travail « Viroses respiratoires » avec des professionnels de santé (infectiologues, urgentistes, réanimateurs, pédiatres, hygiénistes, épidémiologistes, etc.) afin de maintenir un réseau de communication et de gestion/anticipation des épidémies saisonnières, nouveaux protocoles, recommandations, etc.

## 5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Le CNR-VIR assure un rôle central d'expertise et de conseil auprès des autorités sanitaires nationales, notamment Santé publique France (SpF), la Direction générale de la Santé (DGS) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Le CNR-VIR a été régulièrement sollicité pour l'évaluation du risque sanitaire associé à l'émergence de nouveaux variants, qu'il s'agisse du SARS-CoV-2, par exemple NB.1.8.1 ou BA.3.2, ou des virus influenza, notamment le clade K de A(H3N2). Ces analyses visent à documenter leurs caractéristiques virologiques et leur impact potentiel sur la dynamique épidémiologique, la sévérité clinique, l'efficacité vaccinale ou la sensibilité aux antiviraux.

Le CNR-VIR contribue également à la préparation, à la relecture et à l'actualisation des analyses de risque et notes d'aide à la décision produites par les autorités sanitaires. Il participe notamment aux travaux suivants :

- Note d'aide à la décision de Santé publique France publiée le 09/09/2026 : « Évaluation de la situation épidémiologique du virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de moins d'un an à La Réunion dans une perspective d'évolution potentielle de la stratégie régionale d'immunisation des nouveau-nés et de vaccination des femmes enceintes » ;
- Note conjointe avec Santé publique France relative à l'avancement de la campagne vaccinale grippe 2025-2026 ;
- Note conjointe concernant la fin de la campagne d'immunisation VRS saison 2025-2026 ;
- Note de Santé publique France « Surveillance et investigation des cas humains de grippe zoonotique », en cours de finalisation ;
- Analyse de risque influenza en début de saison, automne 2025 ;
- Analyse de risque influenza, septembre 2026 ;
- Fiche thématique « Maladies infectieuses zoonotiques – La grippe aviaire » (« fiche Élysée »).

Dans le cadre de ses interactions avec l'ANSM, le CNR apporte également son expertise pour le choix des souches virales utilisées dans l'évaluation des performances des tests diagnostiques et participe à la rédaction des protocoles d'évaluation.

Le CNR participe par ailleurs aux instances régulières de coordination avec les autorités sanitaires, notamment au COPIL grippe de la DGS pour la France métropolitaine et les DROM, ainsi qu'aux réunions mensuelles de l'OMS. Dans le cadre de la préparation du Vaccine Composition Meeting (VCM) de l'OMS, le CNR élabore deux rapports par an synthétisant les données virologiques et de surveillance nationales utiles à l'évaluation des virus circulants et à la réflexion sur la composition vaccinale.

Une synthèse annuelle est également présentée à la DGS et à Santé publique France, intégrant les données virologiques, épidémiologiques, génomiques et de résistance aux antiviraux recueillies au niveau national.

### HCL (Hospices Civils de Lyon)

Pendant la gestion des deux cas de MERS-CoV survenus en France fin 2025, le CNR-HCL et le CNR-IPP ont participé aux réunions de coordination avec le Centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences sanitaires et sociales (CORUSS), la DGS et Santé publique France, afin de partager les résultats virologiques et de contribuer aux investigations autour des deux cas. Les résultats et l'expérience française ont également été présentés dans plusieurs instances nationales et internationales (cf. partie Alertes). Le CNR-HCL participe également à différents groupes d'expertise nationaux. Antonin Bal participe au groupe « viroses respiratoires » du Haut Conseil de la santé publique (HCSP), contribuant en particulier aux travaux relatifs au stock de l'État en médicaments antiviraux actifs contre les virus de la grippe. Le CNR-HCL a contribué par ailleurs aux travaux de la Haute Autorité de santé (HAS), notamment concernant les recommandations relatives à l'utilisation des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN).

Antonin Bal est expert technique en virologie et bioinformatique pour le COFRAC (section santé humaine) et Maude Bouscambert-Duchamp, experte Virologue pour le réseau COREB. Elle participe à la rédaction des recommandations nationales, en association

avec SpF, la DGS et d'autres experts cliniciens et microbiologistes, pour la prise en charge des patients, des diagnostics et des prélèvements dans des contextes d'urgence ou de gestion des infections dues à des pathogènes de niveau de risque 3 ou 4.

En 2025 et 2026, le Dr Maude Bouscambert-Duchamp a participé au groupe de travail « Recommandations professionnelles du capacitaire microbiologique des agents pathogènes REB en Établissement de Santé de Référence (ESR) » définissant les critères à remplir pour être laboratoire d'un ESR national ou régional. Ce cahier des charges a été publié dans sa dernière version en juin 2026. Le groupe des laboratoires des ESR a été sollicité en 2025 et 2026 pour la gestion des cas de MERS-CoV en novembre 2025.

### **IPP (Institut Pasteur Paris)**

Le CNR-IPP participe à l'élaboration du référentiel technique pour l'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 des examens par séquençage à haut débit (NGS). Vincent Enouf fait partie du groupe de travail du COFRAC (section Santé Humaine) chargé de compléter le guide SH GTA 16. Il apporte une expertise complémentaire de virologie et de séquençage haut débit (responsable de la plateforme de séquençage de pathogènes de l'IPP), essentielle pour l'intégration des spécificités de la microbiologie au référentiel technique d'application de la norme.

Le CNR-IPP a une activité d'expertise auprès des autorités sanitaires européennes. En particulier, le Pr MA Rameix-Welti participe au panel d'experts mandatés pour assister l'ECDC pour la mise en place de recommandations vaccinales pour le VRS chez l'adulte qui rendra ses conclusions en 2027 (ECDC Scientific Expert Panel on RSV vaccination in adults: Pr MA Rameix-Welti (2026-2027)). Il rend aussi compte à l'ECDC des résultats des EQA européens visant à évaluer les performances des laboratoires nationaux de référence (Lemoine, F. ; Simon-Lorière, E. ; Van Walle, I. European Centre for Disease Prevention and Control. External quality assessment of European SARS-CoV-2 and zoonotic influenza Bioinformatics (ESIB-EQA), 2024. Stockholm: ECDC; 2025)

Le CNR-IPP fournit aussi une expertise à l'OMS dans le cadre de son activité de référence H5 avec la participation aux évaluations TIPRA (WHO : Analyse de risque TIPRA septembre 2025 A(H5N1) clade 2.3.4.4b génotype D1.1 et avril 2026 Influenza A(H9N2) clade B4.7.2 Pr MA Rameix-Welti). De plus, le CNR-IPP est représenté dans un groupe d'experts OMS pour fournir des outils de "validation" de tests de diagnostic moléculaires (WHO: Assay verification work group).

### **CFG (CHU Félix Guyon), La Réunion**

Le CNR-CFG est régulièrement en lien localement avec Santé publique France - Réunion et l'ARS pour échanger sur les dernières données épidémiologiques, alertes et mise à disposition d'informations.

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

### **CNR-HCL (Hospices Civils de Lyon)**

**Bruno Lina :**  
Presse écrite : 11  
Radio : 1  
TV : 1

**Antonin Bal :**  
Presse écrite : 13  
Radio : 1  
TV : 3

**Jean-Sébastien Casalegno :**  
Presse écrite : 4

Radio : 1

**Maude Bouscambert-Duchamp :**

Presse écrite : 2

**Alexandre Gaymard :**

Presse écrite : 1

### **CNR-IPP (Institut Pasteur Paris)**

#### ***Webinaires grand public***

**2025 Webinaire iREivac « Les enjeux de la vaccination contre les virus hivernaux »** Pr MA Rameix-Welti

**2026 Les webinaires de l'enseignement de l'Institut Pasteur, « Le risque pandémique Influenza »** Pr MA Rameix-Welti

#### ***Interventions média grand public***

**Pr MA Rameix-Welti :**

Presse écrite : 76

Presse Web : 14

Radio : 6

TV : 6

**Vincent Enouf**

Presse écrite : 5

Radio : 1

TV : 1

## 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)

Le CNR-HCL est étroitement associé aux activités de recherche du Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), historiquement au sein de l'équipe VirPatH et désormais de l'équipe CARVI (Comprehensive Approaches for the Study of Respiratory Viral Infections). Cette articulation favorise une recherche translationnelle directement connectée aux missions du CNR, depuis l'émergence de nouvelles questions scientifiques issues de la surveillance jusqu'à l'application clinique des résultats. L'équipe CARVI a été évaluée cette année par HCERES comme "excellent to outstanding" et a été renouvelée par l'INSERM pour 5 ans. Les projets décrits ci-dessous bénéficient de financements indépendants de ceux dédiés aux missions de surveillance du CNR.

#### Recherche à partir des réseaux de surveillance

Les données du réseau RELAB sont utilisées dans plusieurs projets associant virologie, épidémiologie et modélisation.

Une étude portant sur plus de 26 000 infections symptomatiques à SARS-CoV-2, influenza A et B et VRS diagnostiquées en ville au cours des saisons 2024-2025 et 2025-2026 a permis d'exploiter les valeurs de Ct, normalisées entre les différentes techniques de PCR, afin de modéliser les dynamiques d'excrétion virale à l'échelle de la population. Les cinétiques diffèrent selon le virus, mais également selon l'âge, le sexe, le statut vaccinal, la période épidémique et la saison. Des profils spécifiques liés à l'âge ont notamment été observés, avec une excrétion plus importante et prolongée avec l'âge pour le SARS-CoV-2, chez les enfants pour influenza A et aux deux extrêmes d'âge pour le VRS. Pour influenza B, la vaccination était associée à un pic de charge virale plus faible et à une clairance plus rapide. Des différences entre saisons ont également été observées, particulièrement pour influenza A. Ces travaux illustrent l'intérêt des données diagnostiques de routine pour compléter la surveillance par une caractérisation populationnelle des cinétiques d'excrétion virale.

D'autres travaux conduits à partir de RELAB portent sur l'amélioration des estimations d'efficacité vaccinale. Des approches bayésiennes sont développées afin d'obtenir des estimations plus précoces et plus robustes, en partageant l'information entre saisons, types et sous-types viraux. Les analyses visent également à prendre en compte les cohortes de naissance, à corriger le biais de déplétion des susceptibles et à intégrer les données d'évolution antigénique afin de mieux identifier les populations insuffisamment protégées et d'évaluer précocement l'impact de l'émergence de nouveaux variants.

Le CNR-HCL contribue également à des travaux sur la place de la PCR triplex SARS-CoV-2/influenza/VRS en médecine ambulatoire. Sur trois saisons épidémiques, environ une infection sur sept détectée par PCR triplex n'aurait pas été identifiée avec une recherche limitée aux virus prescrits, principalement en raison d'infections à VRS non recherchées. Ces résultats montrent un gain diagnostique potentiel, mais la définition des populations cibles et l'évaluation de l'impact clinique et médico-économique nécessitent des études prospectives complémentaires.

#### Développement de nouvelles approches diagnostiques, thérapeutiques et immunologiques

Le CNR-HCL coordonne le projet VORTEX, lauréat du PEPR-MIE, dont l'objectif est d'explorer l'analyse de l'air expiré afin de développer un outil de diagnostic rapide et non invasif des infections respiratoires. Les inclusions de patients ont débuté en 2025-2026 afin d'évaluer la faisabilité de cette approche en conditions réelles.

Les CNR-HCL et IPP co-pilotent également le projet RSVaxid, essai de phase II financé par l'ANRS-MIE visant à évaluer l'immunogénicité et la sécurité de deux stratégies vaccinales contre le VRS chez des transplantés pulmonaires et des receveurs adultes d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le CNR-VIR est notamment impliqué dans la mise en place et l'analyse des marqueurs immunologiques de réponse vaccinale.

Le CNR-HCL est par ailleurs laboratoire référent pour la réalisation d'analyses virologiques spécialisées, notamment les charges virales normalisées, le séquençage génome complet et les antivirogrammes, dans plusieurs essais contrôlés randomisés, dont DisCoVeRy, Barisolidact et OPTICOV, financés par différents projets européens, notamment EU-Response et PROACT-EU-Response. Ces projets visent à évaluer l'efficacité antivirale de différentes approches thérapeutiques chez des patients hospitalisés pour infection respiratoire.

En collaboration avec l'équipe CARVI, le CNR-HCL contribue également au projet ViroZoom, mené par l'équipe de Physique de l'ENS de Lyon (Dr Fabien Montel), financé par l'ANR, qui vise à mettre au point un outil de détection et quantification de particules virales à partir d'échantillons cliniques. En contribuant à fournir des particules virales défectives ainsi que des isolats viraux et des échantillons cliniques caractérisés, le travail mené vise à mettre en évidence les spécificités d'interactions des particules de virus influenza et de leurs glycoprotéines de surface avec le nanopore.

### Microbiome respiratoire et pneumopathies acquises à l'hôpital

Dans le cadre du projet européen H2020 HAP2 (« Host-targeted Approaches for Prevention and treatment of Hospital-Acquired Pneumonia »), le CNR-HCL est responsable de la caractérisation du virome respiratoire des patients à risque de pneumopathie nosocomiale. Les approches de métagénomique virale ont permis d'identifier une signature principalement composée de bactériophages associée au risque de développer une pneumopathie sous ventilation mécanique. Des analyses intégrant métagénomique virale et métatranscriptomique ont ensuite mis en évidence un pneumotype défavorable combinant signatures virales et bactériennes, détectable avant la survenue de la pneumopathie et associé à une inflammation pulmonaire accrue et à une mortalité plus élevée.

### Préparation aux émergences et approche « One Health »

Le CNR-HCL participe au projet national OPEN-ReMIE (réseau OPérationnel National de Recherche pour les Maladies Infectieuses Émergentes), financé par l'ANR, dont l'objectif est de renforcer la capacité nationale de réponse à une nouvelle crise sanitaire et d'accélérer la mise en place d'essais cliniques en situation épidémique ou pandémique. Le CNR-HCL intervient notamment dans la préparation des analyses virologiques et immunologiques associées à l'émergence ou à la réémergence de pathogènes respiratoires. Ce dispositif a pu être mobilisé lors du diagnostic des deux cas de MERS-CoV survenus en France fin 2025.

En collaboration avec CARVI, le CNR-HCL participe également à plusieurs projets « One Health » consacrés aux mécanismes d'émergence et de franchissement de la barrière d'espèce. Le projet ZOOFLU, soutenu dans le cadre du PEPR-MIE/PREZODE, vise à étudier l'émergence des virus influenza aviaires hautement pathogènes à l'interface homme-animal. Le projet multidisciplinaire CAVICOR étudie quant à lui la circulation des coronavirus chez les chauves-souris cavernicoles du Cameroun et le risque d'émergence de nouveaux virus chez l'homme.

La prise en charge des deux cas de MERS-CoV de 2025 a par ailleurs donné lieu à plusieurs travaux de recherche et publications portant sur le diagnostic, la transmissibilité et la préparation aux émergences.

Le CNR-HCL collabore avec l'académie OMS pour la réalisation d'exercices faisant intervenir différents interlocuteurs dans une démarche « One Health » : santé animale, santé humaine, autorités de santé (coordination M. Michaud, ARS).

### Recherche sur le VRS et les déterminants environnementaux des infections respiratoires

Le CNR-HCL participe au VRS Study Group in Lyon, groupe multidisciplinaire réunissant virologues, pédiatres, épidémiologistes, modélisateurs et spécialistes de santé publique. Depuis sa création en 2017, ce groupe s'appuie notamment sur le croisement des bases virologiques et hospitalières des HCL pour étudier le poids des infections à VRS, leurs facteurs de risque, leur dynamique et, plus récemment, l'impact des nouvelles stratégies d'immunisation.

Les travaux ont notamment contribué à l'évaluation en vie réelle du nirsévimab à partir des données lyonnaises et nationales. Un axe important concerne également l'étude de l'impact de l'environnement urbain sur le risque d'infection sévère à VRS chez les enfants. Les analyses conduites dans la métropole lyonnaise ont mis en évidence une forte hétérogénéité spatiale de l'incidence des hospitalisations, associée à des facteurs socio-économiques, démographiques et environnementaux.

Une collaboration avec l'Université de Princeton vise parallèlement à développer des modèles spatio-temporels de transmission du VRS à l'échelle de la ville, intégrant saisonnalité, environnement urbain, caractéristiques sociodémographiques et stratégies actuelles d'immunisation. Ces travaux ont pour objectif de développer des outils de nowcasting et de forecasting permettant d'identifier les populations les plus vulnérables et d'améliorer le ciblage des stratégies de prévention.

Deux projets complémentaires de séro-épidémiologie visent également à mieux estimer l'incidence des infections à VRS chez l'adulte indépendamment des pratiques de dépistage. Le premier repose sur l'étude de la réponse sérologique anti-VRS à partir de sérums résiduels du soin, en collaboration avec l'Université de Princeton. Le second, conduit dans le cadre du programme EUPHEM, exploite des prélèvements séquentiels afin d'estimer l'incidence de l'infection à VRS chez l'adulte.

Enfin, une étude conduite dans le cadre du programme EUPHEM de l'ECDC a évalué l'incidence des infections à métapneumovirus humain (hMPV) chez les enfants nés prématurément. Elle a mis en évidence une augmentation majeure du risque d'infection chez les très grands prématurés, permettant d'identifier une population susceptible de bénéficier à terme de stratégies préventives ciblées.

### Interactions entre virus respiratoires et bactéries

Le CNR-HCL participe également à plusieurs travaux consacrés aux interactions entre virus respiratoires et bactéries. Un projet conduit avec le CNR des staphylocoques analyse notamment les relations temporelles entre la circulation de la grippe, du VRS et du SARS-CoV-2 et la survenue de pneumonies nécrosantes à *Staphylococcus aureus*. L'objectif est notamment d'évaluer si ces associations varient selon le statut PVL, la résistance à la pénicilline, le lignage bactérien ou l'âge des patients.

### Collaboration avec le CERP

Le Centre d'Excellence sur les Pathogènes Respiratoires (CERP) est une structure de recherche académique placée sous l'égide du Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI, Université Claude Bernard Lyon 1), en lien étroit avec les HCL. Il réunit des compétences en épidémiologie, en modélisation et en bio-informatique pour étudier le fardeau des infections à virus respiratoires. Ses travaux portent sur la saisonnalité, les caractéristiques génétiques et l'évolution des virus ainsi que sur les populations vulnérables, afin d'éclairer les stratégies de prévention et de vaccination.

Le CERP conduit plusieurs projets en collaboration avec le CNR-VIR et les HCL, notamment :

- Des travaux de modélisation à partir des données du réseau RELAB. Ils visent à mieux comprendre la dynamique des épidémies virales en communauté et leurs liens avec la circulation virale en milieu hospitalier ;
- L'exploitation d'une large base de données rétrospective des patients pris en charge aux HCL entre 2016 et 2025. Cette base comprend notamment les résultats des tests virologiques réalisés dans le cadre des soins courants, et plusieurs analyses épidémiologiques sont en cours au CERP à partir de ces données ;
- Un projet doctoral consacré aux patients hospitalisés aux HCL pour une grippe confirmée virologiquement et dont les virus ont été séquencés. Il vise à étudier les associations entre les caractéristiques génomiques des virus grippaux et la sévérité clinique de l'infection.

Le CERP héberge également la chaire industrielle ANR VIRESP (« Épidémiologie des virus respiratoires et contrôle de la diffusion et impact sur la santé publique »), portée par Marta Nunes. Lancée en janvier 2024 pour quatre ans, elle est cofinancée par l'ANR et Sanofi, en partenariat avec l'Université Claude Bernard Lyon 1 et les HCL. Elle est consacrée à la surveillance et au fardeau des infections à virus respiratoires. Les activités scientifiques du CERP sont menées dans un cadre académique, sous une gouvernance scientifique indépendante de ses partenaires industriels.

### Structuration et animation de la recherche sur les virus respiratoires

Le CNR-HCL et l'équipe CARVI contribuent activement à la structuration de la recherche sur les virus respiratoires à l'échelle nationale. L'équipe CARVI assure notamment la coordination du groupement de recherche GDR CNRS ResaFLu, qui rassemble 22 structures et équipes françaises travaillant sur les virus influenza, parmi lesquelles les laboratoires nationaux de référence et le CNR des virus des infections respiratoires. Le CNR-HCL et CARVI sont également impliqués dans plusieurs actions coordonnées et groupes de travail de l'ANRS-MIE, permettant de renforcer les interactions entre équipes de recherche, laboratoires de référence et réseaux de surveillance.

## IPP (Institut Pasteur Paris)

Le CNR-IPP est associé à l'équipe de recherche M3P (Mécanismes Moléculaires de Multiplication des Pneumovirus) dirigée par le Pr MA Rameix-Welti. Cette unité de recherche de l'Institut Pasteur fait aussi partie de l'UMR INSERM Université de Versailles St Quentin – Paris Saclay U1173 Infections et inflammation dirigée par le Pr JL HERRMANN. L'UMR U1173 a été évaluée cette année par HCERES (vague E) comme "excellent to outstanding" et a été renouvelée par l'INSERM pour 5 ans. MA Rameix-Welti co-coordonne avec le Pr Slim Fourati le groupe "virus respiratoires" du réseau de virologie et pharmacologie clinique de l'ANRS MIE. Dans ce cadre, le CNR et l'équipe M3P coordonnent ou sont impliqués dans des travaux de recherche ainsi que dans le maintien du site "Virus French Resistance". Ce site propose un algorithme d'interprétation des mutations d'échappement aux antiviraux régulièrement mis à jour. Le groupe virus respiratoires se concentre sur le VRS et les virus influenza.

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 le cadre du projet VEBIS piloté par EpiConcept.

## Développement de méthodes bioinformatiques d'analyse des données de séquençage

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 VRS 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 (phylogénétique), et aux méthodes de détection et de suivi de mutations d'intérêt (e.g. convergences).

Au sein du Centre National de Référence (CNR) des virus des infections respiratoires de l'Institut Pasteur, l'équipe de bioinformatique développe des méthodes et outils dédiés à la surveillance génomique des virus grippaux, du VRS et du SARS-CoV-2, à trois niveaux complémentaires. Premièrement, la production de génomes consensus : le workflow VirFlow, initié en 2020 et implémenté en Nextflow, combine assemblage de novo et alignement itératif sur génome de référence pour produire en routine des consensus de haute qualité, accompagnés de métriques de qualité, d'annotations de lignage et de listes de mutations majoritaires et minoritaires ; il a permis à ce jour l'analyse de plus de 180 000 échantillons et a été étendu pour supporter l'ensemble des virus segmentés ou non du CNR. Deuxièmement, la fiabilisation de ces consensus : nous avons développé DIPScan, un workflow Nextflow détectant les génomes viraux défectifs à larges délétions (DelVGs), susceptibles de biaiser la reconstruction du consensus en s'incorporant à tort dans les positions génomiques couvertes (da Silva et al., 2026) ; et DrMab, un framework d'identification automatisée des mutations préoccupantes (résistance aux antiviraux, échappement immunitaire, adaptation à l'hôte) à l'échelle des populations virales intra- et inter-hôtes, aujourd'hui utilisé en routine au CNR (Bourret et al., JOBIM 2026). Troisièmement, l'exploitation épidémiologique de ces données : nous développons des approches de phylogénétique et de phylogéographie pour analyser en quasi temps réel les données du réseau de surveillance RELAB, avec des travaux sur l'échantillonnage ciblé des données de séquençage pour mieux inférer les routes de transmission de la grippe à l'échelle nationale et internationale (Hanna et al., MCEB 2026), financés par une thèse ANRS-MIE (Georges Hanna, 2025-2028) et un post-doctorat collaboratif avec l'EMBL-EBI et le HZI dans le cadre du programme Amplifying Fund for Infection Biology (2026-2028). Ces développements s'appuient sur des méthodes et outils phylogénétiques fondamentaux que nous avons produits, en particulier le bootstrap bayésien phylogénétique, adapté aux arbres à branches courtes typiques des phylogénies virales (Lemoine & Gascuel, 2024), ainsi que sur les briques logicielles Gtree/Goalign (Lemoine & Gascuel, 2021) et la plateforme NGPhylogeny.fr (Lemoine et al., 2019). Enfin, une base de données dédiée (VirBase) est en cours de construction, en collaboration avec le Hub de Bioinformatique et Biostatistiques, pour centraliser et interroger les données bioinformatiques du CNR en lien avec les données cliniques. Ces travaux de recherche s'accompagnent d'un rôle de référence au niveau européen, à travers la coordination annuelle des exercices d'assurance qualité bioinformatique des laboratoires de surveillance (projet AURORAE ECDC, en collaboration avec le RIVM), reconduit jusqu'en 2030 sous l'égide du réseau européen de laboratoires de référence (EURL).

Parallèlement à ces développements appliqués à la surveillance virale, nous menons des travaux de recherche méthodologique sur la reproductibilité computationnelle des analyses bioinformatiques, un enjeu transversal renforcé par l'explosion du nombre de workflows publiquement partagés sans que leur réutilisation effective progresse au même rythme. Ces travaux s'inscrivent dans le projet ANR PEPR Santé numérique *ShareFAIR* dont nous sommes partenaires, qui a un lien direct avec les outils et workflows

bioinformatiques développés au CNR. Dans ce cadre, nous avons développé *BioFlow-Insight*, un outil d'analyse statique du code Nextflow qui reconstruit automatiquement la structure complète d'un workflow (étapes, canaux, dépendances) (Marchment *et al.*, 2024 ; Marchment *et al.*, 2024). Ce travail s'est prolongé par le développement d'abstractions automatiques de modularité, regroupant hiérarchiquement les étapes d'un workflow bioinformatique (notamment selon les conditions d'exécution) afin de réduire la complexité perçue et de faciliter la compréhension et la réutilisation partielle du code (Marchment *et al.*, 2026, *Future Generation Computer Systems*). Ces travaux ont également donné lieu à deux chapitres de l'ouvrage collectif *Workflow systems for large-scale scientific data analysis* (Berlin Universities Publishing, 2026) et à des présentations invitées, dont un tutoriel à la conférence internationale ACM REP 2025 (Vancouver).

### Analyse de l'échappement du VRS au nirsevimab (Beyfortus) en vie réelle

Le CNR-IPP et le CHU Henri-Mondor pilotent une étude observationnelle au nom du groupe Virus Respiratoires du réseau de Virologie et 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 (POLYRES) (Fourati et al, 2025 et Fourati et al, 2026). Cette étude se poursuit depuis 3 années et est prolongée sur l'année 2026-27. Nous incluons des patients de moins d'un an avec une infection par le VRS confirmée par RT-PCR et ayant reçu ou non du nirsevimab en prophylaxie. Un séquençage complet du génome du VRS avec une analyse des variants minoritaires est effectué sur le prélèvement réalisé dans le cadre du soin et les modifications de la protéine F (site Ø ciblé par le nirsevimab) par rapport aux séquences de référence sont analysées. Les VRS sont isolés en parallèle et un test phénotypique de sensibilité est réalisé. Cette année nous avons inclus plus de 1000 patients et obtenu presque 850 séquences de qualité dont 330 de VRS issus d'enfants ayant reçu du nirsevimab. Les résultats encore préliminaires confirment les données des études précédentes avec un faible taux de résistance pour les VRS-A issus d'enfants sous traitement : 1 % (3/297) de variants porteurs d'une mutation d'échappement au nirsevimab. Aucun des 391 VRS-A issus d'enfants non traités ne présente de mutation du site de liaison au nirsevimab connue pour conférer une résistance à cet anticorps. Pour le VRS-B, les résultats confirment aussi un taux plus important de sélection de variants de résistance chez les enfants traités infectés avec 5 virus porteurs de mutations de résistance au nirsevimab sur 74 séquences (7 %). De façon plus inattendue, un VRS-B présent chez un enfant non traité (1/133) présentait aussi une mutation d'échappement au nirsevimab. Cette mutation F:K68N avait déjà été décrite sur quelques VRS-B circulants avant l'introduction du nirsevimab. Ces résultats soulignent l'importance d'une surveillance moléculaire soutenue de la susceptibilité du VRS aux anticorps monoclonaux. Le CNR-IPP a initié des travaux pour évaluer le potentiel réplicatif de VRS portant des mutations d'échappement au nirsevimab. Cette question est en effet cruciale pour évaluer le risque associé à l'émergence de tels variants.

### Analyse en virus unique de l'évolution génotypique et phénotypique de virus influenza A lors d'infections prolongées chez des patients immunodéprimés

Le CNR-IPP participe à ce projet piloté par le Dr N NAFFAKH (unité RBIV Institut Pasteur) et le Pr J LE-GOFF (INSERM U976 Hôpital Saint-Louis). L'objectif est l'étude de la dynamique évolutive des virus influenza A dans un contexte d'infection prolongée chez l'immunodéprimé. L'originalité est l'analyse des séquences des virus uniques grâce à une technologie de microfluidique qui permet de s'affranchir des limitations du séquençage profond. En effet celui-ci ne permet pas de définir les génotypes viraux pour les virus influenza dont le génome est segmenté. L'objectif est de caractériser les quasi-espèces virales et les trajectoires évolutives des génotypes viraux dans les échantillons collectés pour 10 patients profondément immunodéprimés. Des études phénotypiques de certains génotypes seront réalisées en se focalisant sur la problématique de coévolution des protéines virales.

### Préparation pandémique

Le CNR-IPP est impliqué dans le consortium DURABLE qui est un réseau européen d'excellence en santé publique qui accélère la production de données scientifiques pour aider HERA à prendre des décisions face aux menaces sanitaires transfrontalières. Il rassemble des experts en détection des pathogènes, analyse évolutive et réponse d'urgence, avec une approche One Health, pour coordonner diagnostics, recherche et contre-mesures. Son but est de renforcer la préparation aux pandémies, former les chercheurs et offrir une réponse rapide et durable aux crises sanitaires en Europe et dans le monde.

Plusieurs travaux portant sur les influenzas aviaires sont en cours.

Le CNR-IPP collabore avec les équipes de Thierry Rose (plateforme d'innovation et de développement de tests diagnostiques) 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.

Enfin, des travaux plus fondamentaux en collaboration avec l'équipe de N Naffakh visent à préciser la compatibilité entre les polymérases aviaires et des NP adaptées à la réplication dans des cellules mammifères (échappant à Mx). L'adaptation complète des virus de la grippe aviaire A à l'homme nécessite notamment d'échapper à la protéine MxA, une puissante protéine antivirale induite par l'interféron qui cible la nucléoprotéine (NP). Les virus H5Nx 2.3.4.4b qui présentent un risque zoonotique important, présentent une grande diversité génétique en raison d'événements de réassortiment continus. Nous cherchons à déterminer dans quelle mesure les virus H5Nx 2.3.4.4b pourraient acquérir un segment NP résistant à MxA par réassortiment génétique par une approche de génétique inverse compétitive. Pour des raisons de biosécurité, nous utilisons un système à cycle unique.

### Participation à différents travaux utilisant les données des réseaux de surveillance

Dans le cadre de l'activité du CNR nous sommes impliqués dans différentes études visant à déterminer l'efficacité vaccinale en vie réelle. Ce sont des études « test negative design » sur les données collectées dans le cadre du réseau Sentinelles ou du réseau RELAB. Nous avons ainsi contribué à la publication des résultats d'efficacité vaccinale en soin primaire ou en communautaire dans le cadre d'études nationales ou européennes pour les virus influenza et pour le SARS-CoV-2.

### Travaux fondamentaux sur les mécanismes de multiplication du VRS

L'équipe travaille aussi sur des aspects plus fondamentaux de la multiplication du VRS qui sans être en rapport direct avec les activités CNR alimentent des développements techniques et confèrent à l'équipe une visibilité internationale dans ce domaine. Ces travaux se concentrent sur 3 aspects : le fonctionnement des usines virales, le transport des génomes viraux depuis les usines vers les sites de bourgeonnement et enfin l'étape de libération des nouveaux virus.

En bref, nous avons établi que les usines virales du VRS présentent les propriétés des organelles liquides sans membrane (MLO) formées par séparation de phase liquide-liquide (LLPS) (comme de l'huile dans de l'eau). Nous avons participé à des travaux sur les phases de formation de ces usines virales et montré comment ces étapes initiales conditionnent le devenir de l'infection dans une cellule donnée. Nous avons aussi démontré qu'une interaction entre la polymérase du VRS et la protéine Rab11a, marqueur des endosomes de recyclage, était impliquée dans le transport des génomes viraux vers les sites de bourgeonnement. Enfin nous avons identifié des protéines liées au réseau d'actine qui sont impliquées dans les étapes terminales du cycle viral.

## 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

### Points clefs

| Domaine / Virus            | Nb de publications ou communications            |
|----------------------------|-------------------------------------------------|
| Influenza (saisonnier)     | 8 (8 publications)                              |
| SARS-CoV-2                 | 14 (14 publications)                            |
| VRS                        | 15 (11 publications + 4 communications)         |
| Influenza zoonotique       | 4 (4 communications)                            |
| Transversal / multi-virus  | 13 (9 publications + 4 communications)          |
| Méthodes bio-informatiques | 12 (5 publications + 7 communications)          |
| <b>Total</b>               | <b>66 (47 publications + 19 communications)</b> |

## Publications communes (CNR-HCL, IPP)

**De Clercq A**, Blanquart F, Vieillefond V, Visseaux B, Chakra CNA, Nunes MC, Jacques A, Haim-Boukoba S, Wehrle V, Deleglise G, Duret T, Bernard-Stoecklin S, Bercoff DP, **Lina B**, **Rameix-Welti MA**, **Josset L**, **Enouf V**, **Bal A**; RELAB study group. Influenza vaccine effectiveness and genetic diversity: insights from end-of-season community surveillance, France, 2024-2025. *Emerg Microbes Infect.* 2025 Dec;14(1):2562045. doi: 10.1080/22221751.2025.2562045. Epub 2025 Oct 11. PMID: 40955037; PMCID: PMC12517415.

Chauvel C, **Casalegno JS**, Visseaux B, Vieillefond V, Haim-Boukoba S, **Enouf V**, Chanard E, Fabre M, **Rameix-Welti MA**, **Oblotte A**, Giannoli JM, Paireau J, **Josset L**, **Lina B**, **Gaymard A**, Cauchemez S, Morfin F, Nunes MC, **Bal A**. Community and Hospital-Based Laboratory Surveillance for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and SARS-CoV-2 During the 2023-2024 Season, Lyon, France. *J Med Virol.* 2025 Sep;97(9):e70549. doi: 10.1002/jmv.70549. PMID: 40880188; PMCID: PMC12396161.

**De Clercq A**, Blanquart F, Vieillefond V, Visseaux B, Jacques A, Haim-Boukoba S, Wehrle V, Deleglise G, Duret T, Bernard-Stoecklin S, **Perez-Bercoff D**, **Oblotte A**, **Lina B**, **Rameix-Welti MA**, **Josset L**, **Enouf V**, **Bal A**; RELAB study group. Interim vaccine effectiveness against influenza virus among outpatients, France, October 2025 to January 2026. *Euro Surveill.* 2026 Jan;31(2):2500992. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2026.31.2.2500992. Erratum in: *Euro Surveill.* 2026 Jan;31(3). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2025.31.3.260122c. PMID: 41540925; PMCID: PMC12811705

Abou Chakra CN, Blanquart F, Vieillefond V, **Enouf V**, Visseaux B, Haim-Boukoba S, **Josset L**, **Rameix-Welti MA**, **Lina B**, Nunes MC; RELAB Study group; **Bal A**. Vaccine effectiveness dynamics against influenza and SARS-CoV-2 in community-tested patients in France 2023-2024. *Emerg Microbes Infect.* 2025 Dec;14(1):2466699. doi: 10.1080/22221751.2025.2466699. Epub 2025 Apr 6. PMID: 40071892; PMCID: PMC11980197.

Fourati S, **Reslan A**, **Bourret J**, **Casalegno JS**, **Rahou Y**, Softic L, Chollet L, Trémeaux P, Imbert-Marcille BM, Pillet S, Veyrenche N, Boudet A, Deroche L, Burrel S, Mouna L, Cocherie T, Schnuriger A, Pronier C, Handala L, Brodard V, Gallais F, Larrat S, Regueme A, Dossou NC, Henry A, Gault E, Hartard C, Brichler S, Moisan A, Avettand-Fenoel V, Lefevre C, Engelmann I, Castelain S, Mirand A, Salmona M, Jaffar-Bandjee MC, Ader M, Seng S, Cappy P, Rodriguez C, Ly A, Dos Santos G, Schwartz O, Petiot C, Planas D, Ibrahim SB, **Da Silva K**, Recoing A, Pawlotsky JM, **Lemoine F**, Audureau E, **Rameix-Welti MA**; POLYRES investigators. Real-world emergence of nirsevimab resistance in breakthrough infections with respiratory syncytial virus-B: a multicentre observational study in France. *Lancet Microbe.* 2026 Jul;7(7):101353. doi: 10.1016/j.lanmic.2026.101353. Epub 2026 Jun 2. PMID: 42229496.

## HCL (Hospices Civils de Lyon)

### Hantavirus

**Bal A**, Sauvage V, **Bouscambert-Duchamp M**, **Lina B**, **Gaymard A**, Manuguerra JC. Why Andes hantavirus is not the next SARS-CoV-2: contrasting viral shedding, transmissibility and genomic patterns. *Euro Surveill.* 2026 Jun;31(22):2600428. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2026.31.22.2600428. Erratum in: *Euro Surveill.* 2026 Jun;31(23). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2026.31.23.260611c. PMID: 42246067; PMCID: PMC13241791.

### Métagénomique

Destras G, Sabatier M, **Bal A**, Simon B, Semanas Q, **Regue H**, Boyer T, Ploin D, Gillet Y, **Lina B**, Anani H, **Josset L**. Comparison between metatranscriptomics and viral metagenomics, 16S, and host transcriptomics for comprehensive profiling of the respiratory microbiome and host response. *Front Microbiol.* 2026 Jan 7;16:1685035. doi: 10.3389/fmicb.2025.1685035. PMID: 41574341; PMCID: PMC12819617.

Anani H, Destras G, Bulteau S, Castain L, Semanas Q, Burfin G, Petrier M, Martin FP, Poulain C, Dickson RP, Bressollette-Bodin C, Roquilly A, **Josset L**. Lung virome convergence precedes hospital-acquired pneumonia in intubated critically ill patients. *Cell Rep Med.* 2025 Sep 16;6(9):102289. doi: 10.1016/j.xcrm.2025.102289.

Anani, H., Destras, G., Semanas, Q. et al. Identification of functional bacterial-viral pneumotypes associated with airway inflammation and all-cause mortality in critically ill patients. *Nat Commun* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41467-026-78146-z>

### Grippe

Koumaty L, Dan S, **De Clercq A**, Destras G, **Regue H**, **Oblette A**, **Gaymard A**, **Escuret V**, **Bouscambert-Duchamp M**, Chanard E, Fabre M, Vieillefond V, Visseaux B, **Bal A**, **Josset L**. Emergence of a variant of influenza A(H3N2) subclade J.2.2 associated with hospitalization during the 2024–2025 season in Auvergne–Rhône–Alpes, France. *Microbial Genomics*. 2026.

Myint AP, Shirreff G, Baillie V, **Bal A**, Boutros CF, Burtseva E, Coulibaly D, Danilenko D, Dbaiibo G, Destras G, Dia N, Drăgănescu AC, Giamberardino HIG, Komissarov AB, Koul PA, Laguna-Torres VA, LeBlanc JJ, Mira-Iglesias A, Mironenko A, Orrico-Sánchez A, Otieno NA, Săndulescu O, Simon V, Sominina A, Sordillo E, Tanriover MD, Teteriuk N, Unal S, Van Bakel H, Andrew MK, Bresee J, **Lina B**, López-Labrador FX, Ortiz JR, Raboni SM, Zhang W, Chaves SS, Cacciapaglia G, **Josset L**, Chauvel C, Nunes MC. Association of influenza viral genetic information with severity markers in patients hospitalised with influenza: multicentre retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2026 Jan 8;16(1):e111643. doi: 10.1136/bmjopen-2025-111643. PMID: 41506775; PMCID: PMC13059944.

## SARS-CoV-2

Trémeaux P, Latour J, Vellas C, Demmou S, Ranger N, **Bal A**, Izopet J. Performance of Long-Read Single-Molecule Real-Time Sequencing for SARS-CoV-2 Genotyping in Clinical Samples. *J Med Virol*. 2025 Aug;97(8):e70539. doi: 10.1002/jmv.70539. PMID: 40751705; PMCID: PMC12317682.

Benezech S, Picq L, Villard M, Rousseaux N, Hamond A, Allatif O, **Bal A**, Belot A, Trouillet-Assant S, Marçais A, Walzer T. Single-cell analysis identifies CPT1a-associated metabolic remodeling in human NK cells during COVID-19. *J Immunol*. 2026 Apr 15;215(4):vkag036. doi: 10.1093/jimmun/vkag036. PMID: 42044494.

Massonnaud CR, Peiffer-Smadja N, Poignard P, Jamard S, Goehringer F, Danion F, Reignier J, de Castro N, Garot D, Lapique EL, 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, Le Moing V, Piroth L, Sellier P, Lescure X, Trøseid M, Clevenbergh P, Dalgard O, Gallien S, Gousseff M, Loubet P, Vardon-Boune F, Visée C, Belkhir L, Botelho-Nevers É, Cabié A, Kotanidou A, Lanternier F, Rouveix-Nordon E, Silva S, Thiery G, Carcelain G, Diallo A, Mercier N, Terzić V, **Bouscambert-Duchamp M**, **Gaymard A**, Destras G, **Josset L**, Belhadi D, Billard N, Guedj J, Han TH, Couffin-Cadiergues S, Dechanet A, Delmas C, Esperou H, Fougerou-Leurent C, Le Mestre S, 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, Baño JR, Tonby K, Trojánec M, Tsiodras S, Unal S, Burdet C, Costagliola D, Yazdanpanah Y, Mentré F, Ader F, Hites M; DisCoVeRy study group. Efficacy, safety, pharmacokinetics, immunogenicity, and serum neutralizing activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) in patients hospitalized with COVID-19: long-term results from the DisCoVeRy trial. *Clin Microbiol Infect*. 2026 Apr;32(4):618-628. doi: 10.1016/j.cmi.2025.12.014. Epub 2025 Dec 20. PMID: 41429349.

Marchal A, Kerdiles T, Perrin A, Gervais A, Bastard P, Bizien L, Lingas G, Massonnaud CR, **Bouscambert-Duchamp M**, **Gaymard A**, Peiffer-Smadja N, Mentre F, Guedj J, Abel L, Casanova JL, Puel A, Hites M, Ader F, Bertrand J, Cobat A; DisCoVeRy Study Group. High Nasopharyngeal SARS-CoV-2 Load and Delayed Clearance in Hospitalized Patients With Blood Autoantibodies Neutralizing Type I Interferons. *J Infect Dis*. 2026 Apr 29;jiag172. doi: 10.1093/infdis/jiag172. Epub ahead of print. PMID: 42053985.

Colosi E, **Lina B**, Elias C, Vanhems P, Colizza V. Proactive vs. reactive COVID-19 screening in schools: Lessons from experimental protocols in France during the Delta and Omicron waves. *PNAS Nexus*. 2026 Mar 9;5(3):pgag061. doi: 10.1093/pnasnexus/pgag061. PMID: 41908717; PMCID: PMC13020539.

## VRS

Nuttens C, Barbet V, Bignon-Favary C, Lambourg E, Fiévez S, Blanc E, Vacheret M, Liliu H, Vanhems P, **Casalegno JS**, Watier L, Loubet P, Liang C, Begier E, Lemaitre M. Estimation of General Practitioner Visits, Hospitalizations and Deaths Attributable to Respiratory Syncytial Virus and Influenza Virus, and Costs Associated With Hospitalizations, in Older Adults in France From 2010 to 2020. *Open Forum Infect Dis*. 2025 Dec 5;12(12):ofaf735. doi: 10.1093/ofid/ofaf735. PMID: 41409224; PMCID: PMC12705988.

Jaakkola K, Renard F, Roy A, Benchaib M, Metcalf J, Baker R, Simon B, Vecchi G, Ploin D, Gillet Y, Javouhey E, **Lina B**, Grenfell BT, **Casalegno JS**; VRS study group in Lyon. Urban environment and RSV: a retrospective observational study of neighbourhood factors associated with the risk of severe disease in the infant population of a metropolitan area, Lyon, France. *BMC Public Health*. 2025 Oct 14;25(1):3481. doi: 10.1186/s12889-025-24718-5. PMID: 41088312; PMCID: PMC12522887.

Kimball P, **Casalegno JS**, Martinez PP, Mahmud AS, Sandstede B, Baker RE. Urban contact patterns shape respiratory syncytial virus epidemics with implications for vaccination. *Sci Adv*. 2025 Nov 28;11(48):eady5457. doi: 10.1126/sciadv.ady5457. Epub 2025 Nov 26. PMID: 41296869; PMCID: PMC12652316.

Halley A, Schneeberger C, Stelma FF, Diallo AB, Jollivet O, Boudewijns B, Billard MN, Frome J, **Casalegno JS**, Lauer KB, Mahé C, Dueger E, Del Riccio M, Descamps A, Maisa A, Hirve S, Cainsi S, Nunes MC. Respiratory virus surveillance in the post-pandemic era: challenges and opportunities for dashboard-based public health action. *BMC Proc*. 2026 Mar 16;20(Suppl 13):10. doi: 10.1186/s12919-026-00368-2. Erratum in: *BMC Proc*. 2026 Apr 2;20(1):17. doi: 10.1186/s12919-026-00372-6. PMID: 41834036; PMCID: PMC12990430.

Vacheret M, El Khoury JY, Fiévez S, Blanc E, Watier L, **Casalegno JS**, Lilliu H, Vanhems P, Baschet L, Bignon-Favary C, McKelvie-Sebileau P, Inchboard L, Loubet P. Hospitalisation and healthcare burden of respiratory syncytial virus in adults aged 50 years and older in France, 2015-2022. *Infect Dis (Lond)*. 2026 Jun 27:1-13. doi: 10.1080/23744235.2026.2693590. Epub ahead of print. PMID: 42364113.

## MERS-CoV

**Bal A**, et al. Imported MERS-CoV cases in France in late 2025: diagnostic and public health lessons from a rare importation event. *NEJM Evidence*, sous presse.

## Communications orales et posters

### HCL (Hospices Civils de Lyon)

**Casalegno JS**, Jaakkola K, Rojas-Lopez L, Come H, Ploin D, Javouhey E, Gillet Y, Bal A, Morfin F, Renard F, Howerton E, Metcalf JE, Grenfell BT, VRS study group in Lyon. Spatial heterogeneity in RSV-SARI incidence in children at the city level: sociodemographic and epidemiological determinants of urban disease hotspots, Lyon, France, 2012-2025. Poster, ESCAIDE 2026. Communication orale, SFM 2026

Rojas-Lopez L, Come H, Ploin D, Javouhey E, Gillet Y, Bal A, Morfin F, VRS study group in Lyon, **Casalegno JS**. Increased risk of human metapneumovirus (HMPV) infection during the first two years of life among children born in Lyon, France, 2012-2025. Poster, ESCAIDE 2026.

**Bal A**. ESCMID. Imported MERS-CoV cases in France, November 2025: diagnosis, management and public health investigations, 17/04/2026

**Regue H**. SFM 2025 Congress (French Society for Microbiology), Influenza Symposium, "Workshop – Bioinformatics and Sequencing of Respiratory Viruses: Simple Analysis of NGS Data", September 2025, Bordeaux, France

### IPP (Institut Pasteur Paris)

#### Coronavirus

Buchrieser J, Thuillier E, Postal J, Wileveau A, Guivel-Benhassine F, Staropoli I, Saunders N, Planas D, Sugrue J, Bondet V, Fernández I, Bontems F, Porrot F, Petiot C, Prot M, Jungbauer-Groznica M, Arowas L, Michel V, Blanc C, Trouillet-Assant S, Bruel T, Rey FA, **Rameix-Welti MA**, Casartelli N, Fontanet A, White M, Duffy D, Simon-Lorière E, Schwartz O. Temperature-dependent replication and sensitivity to innate immunity of human coronavirus HKU1. *Nat Commun*. 2026 Jul 27;17(1):9118. doi: 10.1038/s41467-026-75779-y. PMID: 42649161

#### VRS

Giry C, Jimenez AJ, De Oliveira J, Okhravijouybari F, Bessonne M, Huard de Verneuil A, England P, Sutto-Ortiz P, Chevret D, Tahir A, Debart F, Decroly E, Sourimant J, **Rameix-Welti MA**. Direct interaction between RSV polymerase L and active Rab11a mediates viral ribonucleoprotein transport to assembly sites. *PLoS Pathog*. 2026 Aug 3;22(8):e1013671. doi: 10.1371/journal.ppat.1013671. eCollection 2026 Aug. PMID: 42546089.

Eléouët JF, Galloux M, **Rameix-Welti MA**. Visualizing Respiratory Syncytial Virus Replication in Live Mice. *Methods Mol Biol*. 2025;2948:281-288. doi: 10.1007/978-1-0716-4666-3\_18.

Risso-Ballester J, Rincheval V, **Rameix-Welti MA**. Visualization of Respiratory Syncytial Virus RNA Synthesis Sites by Ethynyl Uridine Labeling. **Methods Mol Biol**. 2025;2948:85-96. doi: 10.1007/978-1-0716-4666-3\_6.

Yamagata Y, Toizumi M, Eleouet JF, **Rameix-Welti MA**, Takeda M, Yoshida LM. Improved RSV Neutralization Assay Using Recombinant RSV Expressing Reporter Fluorescent Protein. **Methods Protoc**. 2025 Jun 4;8(3):60. doi: 10.3390/mps8030060.

Ratnayake D, Galloux M, Boersma S, Noerenberg M, Sizun C, Sacristan C, Sourimant J, Lakerveld AJ, Gelderloos AT, Apperloo L, Demyanenko Y, Baars MJD, Banerjee R, Dreier B, Furler S, Mazur NI, Bont LJ, Mohammed S, Plückthun A, Élélouët JF, Kops GJPL, Castello A, van Kasteren PB, **Rameix-Welti MA**, Tanenbaum ME. Pre-assembly of biomolecular condensate seeds drives RSV replication. **Nature**. 2026 Apr;652(8108):189-200. doi: 10.1038/s41586-025-10071-5. Epub 2026 Jan 28. PMID: 41606345.

Bizot E, Portet Sulla V, Vauloup-Fellous C, **Rameix-Welti MA**, Gajdos V, Seddiki N. Prophylactic monoclonal antibodies against respiratory syncytial virus in early life: An in-depth review of mechanisms of action, failure factors, and future perspectives. **Pediatr Allergy Immunol**. 2025 Dec;36(12):e70257. doi: 10.1111/pai.70257. PMID: 41347702

Toizumi M, Yamagata Y, Nguyen HAT, Otomaru H, Le HH, Moriuchi H, Eleouet JF, **Rameix-Welti MA**, Takeda M, Do HT, Yoshida LM. Cord Blood RSV-Neutralizing Antibodies and Risk of Hospitalization for RSV-Associated Acute Respiratory Infection in Vietnamese Children: A Case-Cohort Study. **Vaccines**. 2025 Sep 11;13(9):963. doi: 10.3390/vaccines13090963. PMID: 41012166

Claudet A, Alcover N, Lebigoit E, Bouhelal HS, Warnakulasuriya F, Soutiere MP, Galloux M, Eleouet JF, **Rameix-Welti MA**, Bizot E, Vauloup-Fellous C, Portet-Sulla V. Development and evaluation of ELISA serological immunoassays for influenza and respiratory syncytial viruses. **Diagn Microbiol Infect Dis**. 2025 Jul;112(3):116835. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2025.116835. Epub 2025 Apr 7. PMID: 40215609

## Bio-informatique

**Da Silva K**, Naffakh N, **Rameix-Welti MA**, **Lemoine F**, Accounting for Defective Viral Genomes in viral consensus genome reconstruction, application to influenza virus, **PLoS Comput Biol** 2026 Jul; 22(7); Doi: 10.1371/journal.pcbi.1014115 PMID: 42461955

Cohen-Boulakia S, Marchment G, Cokelaer T, **Lemoine F**. Reprohackathons: training efforts to increase bioinformatics reproducibility using scientific workflow systems, 11 May 2026, **Workflow systems for large-scale scientific data analysis**, Berlin Universities Publishing, doi: 10.14279/depositonce-25835

Cohen-Boulakia S, **Lemoine F**, Marchment G, Djaffardjy M, Gaignard A, Sebe C, Belhajjame K. Reuse and reproduce bioinformatic pipelines using scientific workflow systems, 11 May 2026, **Workflow systems for large-scale scientific data analysis**, Berlin Universities Publishing, doi: 10.14279/depositonce-25828

Marchment, G., Cohen-Boulakia, S., Denise, A., **Lemoine, F**. Workflow abstractions for automatic modularity: Improving workflow code reusability. **Future Generation Computer Systems**, 187, 108776, 2027. doi:10.1016/j.future.2026.108776

Mchantaf G, Melard A, **Da Silva K**, Gardiennet E, Chaillon A, Lefebvre B, Ghosn J, Robineau O, Viard JP, Adoux L, **Lemoine F**, Barrail-Tran A, Orr S, Coulibaly F, Meyer L, Cheret A, Avettand-Fenoel V. HIV persistence in tissues on dolutegravir-based therapy is not associated with resistance mutations to dolutegravir. **Commun Med** 6, 130, 27 Jan 2026, doi: 10.1038/s43856-026-01405-z, PMID: 41593349

## Grippe

Lucaccioni H, Maurel M, Pérez-Gimeno G, Buda S, Sève N, Domegan L, de Lange M, Rodrigues AP, Martínez-Baz I, Hagey TS, Mlinarić I, Túri G, Lazar M, García Becerril M, Dürrwald R, **Enouf V**, O'Leary M, Meijer A, Guiomar R, Trobajo-Sanmartín C, Latorre-Margalef N, Ilić M, Vázquez Rincón IM, Erdwiens A, Falchi A, McKenna A, Hooiveld M, Gómez V, Castilla J, Višekruna Vučina V, Pozo F, Bacci S, Kaczmarek M, Kissling E; European primary care VE group. Influenza Vaccine Effectiveness in European Primary Care Pediatric Practices: 2022-2024. **Pediatrics**. 2026 May 1;157(5):e2025072907. doi: 10.1542/peds.2025-072907. PMID: 41936398

Lucaccioni H, Pozo F, Pérez-Gimeno G, Dürrwald R, Uras M, Domegan L, Oroszi B, Meijer A, Trobajo-Sanmartín C, Ujvari D, Rodrigues AP, Mlinarić I, Lazar M, Rivas Wagner E, Erdwiens A, **Enouf V**, McKenna A, Túri G, de Lange M, Martínez-Baz I, Latorre-Margalef N, Guiomar R, Kurečić Filipović S, Dinu S, Mokoroa O, Tolksdorf K, Masse S, Bennett C, Kristóf K, Hooiveld M, Castilla J, Santos J, Višekruna Vučina V, Popescu R, Bacci S, Kaczmarek M, Kissling E. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza in the I-MOVE primary care network in Europe, VEBIS project, 2024/25. **Expert Rev Vaccines**. 2026 Dec;25(1):2645378. doi: 10.1080/14760584.2026.2645378. Epub 2026 Mar 17. PMID: 41816931

Bay P, Martin-Loeches I, Haudebourg AF, Lê MP, Peytavin G, **Rameix-Welti MA**, Fourati S, de Prost N. How to manage antivirals in critically ill patients with influenza? **Clin Microbiol Infect**. 2025 Jul;31(7):1157-1165. doi: 10.1016/j.cmi.2025.04.002. Epub 2025 Apr 7. PMID: 40204233

#### **Participation à la publication – liste de publiants :**

Lucaccioni H, Marques DF, Kirsebom F, Emborg HD, Hamilton M, Whitaker H, Bolt Botnen A, Bucholc M, Pozo F, Andrews N, Trebbien R, Hameed SS, Lauenborg Møller K, O'Doherty MG, Lopez-Bernal J, Morrison K, Cottrell S, Wilton S, Rose AM, Kissling E; European IVE group. Influenza vaccine effectiveness from nine studies during drifted A(H3N2) subclade K predominance, Europe, September 2025 to January 2026. *Euro Surveill*. 2026 Feb;31(7):2600109. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2026.31.7.2600109. Erratum in: **Euro Surveill**. 2026 Mar;31(11). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2026.31.11.260319c. PMID: 41716088.

#### **SARS-CoV-2**

Marlin R, Centlivre M, Bossevot L, Gallouët AS, Alexandre M, Planas D, Cavarelli M, Staropoli I, Gros W, Surenaud M, Fenwick C, Cardinaud S, Galhaut M, Zurawski S, Magneron V, Pintore L, Hérate C, **Rameix Welti MA**, Mazet P, Contreras V, Relouzat F, Dereuddre-Bosquet N, Pantaleo G, Thiébaud R, Prague M, Schwartz O, Zurawski G, Godot V, Le Grand R, Lévy Y. Immunogenicity and protective efficacy on non-adjuvanted CD40-targeting SARS-CoV-2 vaccines in non-human primates. **EBioMedicine**. 2026 Jul;129:106361. doi: 10.1016/j.ebiom.2026.106361. Epub 2026 Jul 1. PMID: 42385611.

Laniece Delaunay C, Mateo-Urdiales A, Pérez-Gimeno G, O'Reilly K, Uras M, Erdwiens A, Mlinarić I, Túri G, Martínez-Baz I, Meijer A, Rodrigues AP, Lazar M, Latorre-Margalef N, Lucaccioni H, Verdasca N, Bella A, Rafael de la Cruz Lopez MA, Kelly E, **Enouf V**, Tolksdorf K, Puzelli S, Ibáñez Pérez AC, Fitzgerald M, Masse S, Oh DY, Kaczmarek M, Bacci S, Kissling E; VEBIS Primary Care Vaccine Effectiveness Group. COVID-19 Vaccine Effectiveness Among Older Adults. **JAMA Netw Open**. 2026 Jun 1;9(6):e2619040. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2026.19040. PMID: 42295762; PMCID: PMC13270266.

Jarazo J, da Silva ES, Glaab E, **Perez-Bercoff D**, Schwamborn JC. SARS-CoV-2 Infection Induces Dopaminergic Neuronal Loss in Midbrain Organoids. **J Neurochem**. 2026 May;170(5):e70486. doi: 10.1111/jnc.70486. PMID: 42178947.

Fillâtre P, Dufour MJ, **Behillil S**, Vatan R, Reusse P, Gabellec A, Velmans N, Montagne C, Du Coudret SG, Droumaguet E, Merour V, **Enouf V**, Buzelé R, Valence M, Guillotel E, Gagnière B, Baidaliuk A, Zhukova A, Tourdjman M, Thibault V, Grolhier C, Pronier C, Lescure FX, Simon-Lorière E, Costagliola D, Van Der Werf S, Tattevin P, Massart N. Corrigendum to "A new SARS-CoV-2 variant with high lethality poorly detected by RT-PCR on nasopharyngeal samples: an observational study", **Clin Microbiol Infect**, 13 Apr 2026, doi: 10.1016/j.cmi.2026.04.013, PMID: 41985673

Kissling E, Nunes B, Hooiveld M, Martínez-Baz I, Monge S, Robertson C, Knol M, Sève N, Mlinarić I, Domegan L, Machado A, Whitaker H, Lazar M, Meijer A, Enkirch T, Casado I, Pérez-Gimeno G, William N, **Enouf V**, Kurečić Filipović S, McKenna A, Rodrigues AP, de Lusignan S, Timnea OC, Latorre-Margalef N, Castilla J, Pozo F, Hamilton M, Masse S, Ilić M, Basile L, O'Donnell J, Guiomar R, Riess M, Popescu RM, Rose AMC, Andrews N, Bacci S, Pastore Celentano L, Valenciano M, Moren A, Beutels P, Hens N; I-MOVE-COVID-19 and ECDC primary care study teams. Recommendations for estimating and reporting vaccine effectiveness by time since vaccination: a COVID-19 case study. **Am J Epidemiol**. 2026 Mar 17;195(4):1108-1119. doi: 10.1093/aje/kwaf254. PMID: 41246933; PMCID: PMC13066327.

Delaunay CL, Nunes B, Monge S, de Lange M, Túri G, Machado A, Latorre-Margalef N, Mlinarić I, Lazar M, Botella Rocamora P, Erdwiens A, Sève N, Domegan L, Martínez-Baz I, Hooiveld M, Oroszi B, Guiomar R, Sperk M, Kurečić Filipović S, Pascu C, Linares Dopido JA, Dürrwald R, **Rameix-Welti MA**, McKenna A, Castilla J, van Hagen C, Knol M, Kaczmarek M, Kissling E. Identification of the causal odds ratio in test-negative-design studies of COVID-19 vaccine effectiveness. **Int J Epidemiol**. 2026 Feb 18;55(2):dyag039. doi: 10.1093/ije/dyag039. PMID: 41921973; PMCID: PMC13043190.

Beretta M, Martin E, Fogel O, López-Medina C, Planchais C, Bruneau T, Goncalves P, Avouac J, Berenbaum F, Sellam J, Fautrel B, Morel J, Parfait B, Di Santo JP, **Behillil S, van der Werf S**, Péré H, Latour S, Mouquet H, Miceli-Richard C. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in DMARD-treated patients with chronic inflammatory rheumatisms. **RMD Open**. 2025 Jul 5;11(3):e005673. doi: 10.1136/rmdopen-2025-005673. PMID: 40617588; PMCID: PMC12228473.

de La Porte des Vaux C, Veyrenche N, **Da Silva K**, Chavarot N, Burgard M, Paccoud O, Runyo F, Garzaro M, Rouzaud C, Serris A, Vimperc D, Anglicheau D, Mouthon L, Hermine O, **Rameix-Welti M-A**, Lanternier F, Lortholary O, Melenotte C. Immunocompromised patients with persistent SARS-CoV-2 viral shedding  $\geq 8$  weeks, clinical outcomes, and virological dynamics: a retrospective multicenter cohort study, 2020-2024. **Antimicrob Agents Chemother**. 2025 Nov 5;69(11):e0065825. doi: 10.1128/aac.00658-25. Epub 2025 Sep 26. PMID: 41004259; PMCID: PMC12587602.

#### **Participation à la publication – liste de publiants :**

Cidade JP, Taccone FS, Reyes LF, Merson L, Lefevre B, Citarella BW, Fatoni AZ, Póvoa P ; ISARIC Characterization Group. Immune dysregulation through longitudinal lymphocyte trajectories and their clinical determinants in hospitalized COVID-19 patients. **Intensive Care Med Exp**. 2026 Feb 6;14(1):14. doi: 10.1186/s40635-026-00864-x. PMID: 41649739.

#### **Communications orales et posters**

**Rameix-Welti MA** : Journées francophones de virologie « Adaptation des virus Influenza A et risques d'émergence », avril 2026, Toulouse

**Rameix-Welti MA** : 45<sup>e</sup> RICAI « Épidémiologie et diagnostic virologique des Infections à Métapneumovirus en 2025 », 16 décembre 2025, Paris

**Rameix-Welti MA** : 45<sup>e</sup> RICAI « Diagnostic virologique de la grippe H5N1 et stratégies de vaccination », 16 décembre 2025, Paris

**Rameix-Welti MA** : ESWI 2025 (European Scientific Working Group on Influenza) : "RSV Polymerase L Recruits Rab11a to Facilitate Ribonucleoprotein Transport", 23 octobre 2025, Valence, Espagne

**Rameix-Welti MA**: ESWI 2025 (European Scientific Working Group on Influenza) : "A real-life study revealed the presence of more than 10% nirsevimab escape mutants in RSV-B breakthrough infections", on behalf of the POLYRES group, 23 octobre 2025, Valence, Espagne

**Rameix-Welti MA** : Congrès Synergie et Résistances « Nouveaux vaccins contre les virus respiratoires : exemples du RSV et du métapneumovirus », 1<sup>er</sup> octobre 2025, Aix-en-Provence

**Rameix-Welti MA** : Congrès Synergie et Résistances « Point de situation virus influenza A(H5N1) », 1<sup>er</sup> octobre 2025, Aix-en-Provence

**Rameix-Welti MA** : Symposium Grippe et Virus respiratoires du congrès de la SFM 2025 « Point de situation Virus Influenza A(H5N1) », 24 septembre 2025, Bordeaux

**Enouf V** : Abbott, Forum des Maladies Respiratoires « Surveillance des virus respiratoires », 16 octobre 2025, Paris

**Lemoine F**: MCEB 2026 (Mathematical and Computational Evolutionary Biology) "Phylogenetic Instability A Set of Indices for Rogue Taxa Identification", mai 2026, Heraklion, Grèce

**Lemoine F** : Symposium Grippe et Virus respiratoires du congrès de la SFM 2025 "Bioinformatique et Séquençage des Virus Respiratoires", 24 septembre 2025, Bordeaux

**Lemoine F**: Durable project (EU4Health), "Accounting for Defective Viral Genomes in viral consensus genome reconstruction, application to influenza virus", june, 2026, Paris, France

**Lemoine F**: SFM 2025 Congress (French Society for Microbiology), Influenza Symposium, "Workshop – Bioinformatics and Sequencing of Respiratory Viruses: Simple Analysis of NGS Data", September 2025, Bordeaux, France

**Da Silva K** : JOBIM 2025 (Journées ouvertes en biologie, informatique et mathématiques) "Accounting for defective genomes in influenza consensus genome reconstruction", juillet 2025, Bordeaux

**Bourret J.** JOBIM 2026, « DrMab: Framework to Track Mutations of concern in Respiratory Viruses », juillet 2026, Strasbourg

**Hanna G:** MCEB 2026 (Mathematical and Computational Evolutionary Biology) “Targeted Sampling Strategies for National Scale Viral Phylogeography”, mai 2026, Heraklion, Grèce

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

---

La coopération avec les laboratoires de santé animale, notamment les LNR influenza aviaire et influenza porcine, repose sur le partage d'informations, de matériels biologiques et de protocoles, afin de renforcer la surveillance et l'évaluation du risque zoonotique.

Le CNR-HCL et le CNR-IPP participent au réseau CoViNet de l'OMS, qui favorise les interactions avec les laboratoires impliqués dans la surveillance des coronavirus zoonotiques.

Le CNR-HCL et le CNR-IPP sont également impliqués dans le protocole SAGA (Surveillance active de la grippe aviaire), coordonné par Santé publique France, visant à permettre la détection précoce d'éventuelles infections humaines autour de foyers d'influenza aviaire. Le CNR-HCL participe par ailleurs à plusieurs projets s'inscrivant dans une approche One Health, notamment ZOOFLU, consacré à l'émergence des virus influenza aviaires hautement pathogènes à l'interface homme-animal (PEPR-MIE/PREZODE), et CAVICOR, portant sur les coronavirus de chauves-souris cavernicoles au Cameroun (PEPR-PREZODE).

En Guyane, le CNR-IPG a été sollicité par les services de la DEAAF/SALIM (Direction de l'environnement, de l'agriculture et de la forêt / Service de l'alimentation) afin de rechercher des virus influenza chez différentes espèces d'oiseaux sauvages, dans le cadre d'une convention établie fin 2024. Cette surveillance concerne exclusivement des animaux retrouvés morts, collectés notamment dans la réserve du Grand Connétable ou sur les plages de Cayenne. Des prélèvements cloacaux et laryngés sont adressés au CNR-IPG pour analyse. Depuis novembre 2024, dix oiseaux appartenant à différentes espèces — Sterne fuligineuse, Puffin des Anglais, Puffin cendré, Sterne de Cayenne et Mouette atricille — ont été testés, avec des résultats négatifs en qRT-PCR influenza.

La surveillance environnementale constitue par ailleurs un axe de développement commun aux différents laboratoires du CNR. Les CNR-HCL, IPP et IPG sont associés au consortium Obépine, coordonné par le Pr Vincent Maréchal. Le CNR-HCL a mis au point le séquençage du SARS-CoV-2 et des virus influenza dans les eaux usées dans le cadre du dispositif SUM'EAU en collaboration avec le LHN. Ces projets portent à la fois sur l'organisation du recueil des échantillons et sur le développement et le partage de méthodes permettant l'analyse de séquences virales obtenues à partir de matrices complexes. Des discussions sont en cours pour réaliser ces analyses par séquençage de façon plus régulière.

Dans le même domaine, le CNR-IPG a accompagné la mise en place du laboratoire d'épidémiologie des eaux usées Epid'Eau, issu d'une collaboration entre le laboratoire de virologie et le laboratoire Hygiène et Environnement de l'Institut Pasteur de Guyane. Développé dans le cadre du consortium Obépine, ce dispositif permet notamment au CNR-IPG de participer aux projets ANRS-MIE POLIOVIRUS et SISP&EaU (Surveillance intégrative en soins primaires et des eaux usées).

À travers son implication dans Epid'Eau, le CNR-IPG vise à développer des outils complémentaires de surveillance épidémiologique reposant sur l'analyse des eaux usées. Cette approche présente un intérêt particulier en Guyane, car elle permet de s'affranchir en partie des biais liés aux comportements individuels de recours au dépistage et à l'offre de soins. Elle pourrait également contribuer à pallier certaines limites de la surveillance clinique, notamment en cas d'interruption du fonctionnement du réseau de médecins sentinelles.

## 8.8. Programme d'activité pour les années suivantes

---

Au cours des prochaines années, le CNR-VIR poursuivra le renforcement de ses dispositifs de surveillance, notamment par l'extension des réseaux RELAB et RENAL à de nouveaux laboratoires. Sur le volet hospitalier, le CNR-VIR consolidera les actions engagées au cours des deux dernières années afin de renforcer la surveillance moléculaire des virus respiratoires, notamment par l'accompagnement et la formation des laboratoires aux techniques de sous-typage et de séquençage des virus influenza, ainsi que par la reconduite d'enquêtes « flash » dédiées à la grippe et au SARS-CoV-2. En parallèle, une surveillance des infections respiratoires aiguës non documentées sera mise en place grâce à des approches non ciblées de métagénomique virale, en particulier pour les formes sévères. Cette stratégie vise à améliorer la détection de virus divergents, émergents ou insuffisamment recherchés par les approches diagnostiques ciblées. Sur le volet communautaire, les travaux autour de l'efficacité vaccinale contre la grippe seront renforcés afin d'obtenir des estimations plus précises par sous-type. Enfin, les échanges de matériels biologiques et d'échantillons entre les différents laboratoires du CNR-VIR seront reconduits afin de réaliser le suivi des performances, la comparaison des techniques et l'harmonisation des pratiques.

Sur le volet technologique, plusieurs aspects vont être développés ou consolidés. Le développement des approches sérologiques se poursuivra selon deux axes complémentaires : une approche fonctionnelle, centrée sur la capacité neutralisante des sérums de patients, et une approche multiplex visant à cartographier, par des méthodes à haut débit, les cibles et les classes d'immunoglobulines présentes dans ces sérums. Pour les virus influenza, les études fonctionnelles des réponses anticorps par IHA et séroneutralisation, jusqu'ici conduites en phase pilote, seront étendues à des échantillons humains issus notamment du réseau RELAB, de patients des HCL et de cohortes cliniques de sujets vaccinés. En complément des méthodes fonctionnelles de référence, des méthodes sérologiques multiplex seront développées afin de permettre l'analyse simultanée de la réponse sérologique dirigée contre plusieurs antigènes ou plusieurs virus respiratoires. Ces approches pourront notamment être utilisées pour mieux caractériser les profils d'immunité vis-à-vis des différents virus influenza. Dans la continuité des travaux menés dans le cadre du dispositif SUM'EAU, la mise au point du séquençage du SARS-CoV-2 dans les eaux usées sera consolidée et étendue à d'autres virus respiratoires.

Le séquençage occupe désormais une place centrale dans la caractérisation virologique et conduit le CNR-VIR à faire évoluer ses stratégies. La stratégie « genome first », qui consiste à sélectionner les échantillons à caractériser sur la base de leur séquence, sera renforcée. Elle repose sur une intégration plus précoce des données de séquençage afin de mieux sélectionner les souches représentatives à isoler et à caractériser antigéniquement, notamment par IHA. Des pipelines d'analyse automatisés seront déployés à cet effet. Cette approche permettra d'articuler plus étroitement les données génomiques et antigéniques pour la caractérisation des virus circulants. Les mutations situées à des positions critiques susceptibles de modifier la sensibilité aux antiviraux seront également recherchées, afin d'orienter les tests phénotypiques. Une attention particulière sera portée à la caractérisation phénotypique par IHA de souches issues de prélèvements transmis par les laboratoires associés des DROM, afin de mieux documenter les caractéristiques des virus circulant dans ces territoires. Le CNR-VIR poursuivra également le développement de modèles cellulaires complexes, notamment des cultures en interface air-liquide (ALI), permettant une étude fine des propriétés virologiques et phénotypiques des virus dans des modèles proches de leurs cellules cibles naturelles.

Le CNR-VIR poursuivra enfin le développement de ses activités internationales, notamment dans le cadre du démarrage des activités de l'EURL à l'IPP et du projet de centre collaborateur OMS aux HCL, dont le périmètre serait orienté vers la caractérisation clinico-virologique des infections respiratoires virales et la préparation à l'émergence d'un « Pathogen X ».

## 9. Annexes

---

### 9.1 Annexe 1 : Missions & organisation du CNR-VIR

#### 9.1.1 Missions du CNR-VIR et de ses éventuels laboratoires associés

Les missions du CNR-VIR s'inscrivent dans la continuité des objectifs affichés lors des dernières années. Depuis la période 2020-2022, révélatrice des enjeux majeurs que pose la surveillance des virus respiratoires, le CNR-VIR a profondément fait évoluer son organisation. Il a renforcé ses réseaux, ses capacités d'analyse et sa réactivité, notamment dans le domaine du séquençage et de l'analyse des données. Au cours de la saison 2025-2026, il a maintenu des capacités de surveillance et d'investigation pour l'ensemble des pathogènes de son périmètre (virus influenza, SARS-CoV-2, VRS et autres virus respiratoires). Il a fourni à Santé publique France, à la Direction générale de la Santé, à l'ECDC et à l'OMS l'ensemble des éléments de surveillance attendus pour ces virus.

Cette capacité à renforcer la surveillance, l'investigation et l'expertise reflète l'adaptabilité des laboratoires du CNR-VIR, qui consolident leurs acquis et assurent les différents volets de la communication aux autorités de santé. La surveillance s'appuie notamment sur les réseaux RENAL (plus de 200 laboratoires hospitaliers), RELAB (1 655 laboratoires de ville) et Sentinelles. Plusieurs faits de la saison illustrent ce renforcement de la surveillance des virus respiratoires et de la réponse aux émergences :

- L'identification rapide du sous-clade K des virus A(H3N2), antigéniquement distant de la souche vaccinale ;
- L'estimation en quasi-temps réel de l'efficacité vaccinale ;
- L'enquête « Flash grippe » menée dans les hôpitaux ;
- Le suivi génomique du variant BA.3.2 du SARS-CoV-2, chez les patients comme dans les eaux usées ;
- Le renforcement de la surveillance moléculaire et phénotypique du VRS face au nirsevimab ;
- La détection de la progression de la double mutation NA:I223V+S247N chez les virus A(H1N1)pdm09.

Parmi les émergences à surveiller, le risque zoonotique H5 reste élevé, comme l'illustre l'épizootie chez les bovins laitiers aux États-Unis. Le CNR-VIR a renforcé ses liens avec les LNR de l'Anses et développé des outils diagnostiques rapides incluant la génomique, tout en consolidant des techniques plus conventionnelles. Il a actualisé et diffusé le protocole de RT-PCR H5 auprès des établissements de santé de référence et organisé un EEQ de sous-typage grippal auprès de 31 laboratoires hospitaliers. Le protocole SAGA (surveillance active du risque H5), auquel le CNR-VIR est associé, devra être consolidé. La prise en charge de deux cas importés de MERS-CoV en novembre 2025 a par ailleurs démontré la capacité de réponse du CNR-VIR face à un pathogène émergent. Enfin, la visibilité internationale des laboratoires du CNR-VIR est très forte. Elle s'appuie sur :

- La reconnaissance du CNR-IPP comme laboratoire de référence OMS pour H5;
- L'accueil de fellows du programme EUPHEM de l'ECDC par les CNR-HCL et CNR-IPP ;
- La participation des membres du CNR aux instances de l'OMS (CoViNet, GISRS, points mensuels de l'OMS Europe sur les variants) et de l'ECDC (consortium AURORAE) ;
- La coordination des réseaux GIHSN et VIRvOLT par le CNR-HCL ;

Les membres du CNR-VIR sont ainsi des interlocuteurs fréquemment sollicités pour des expertises de haut niveau. Cette dimension se renforcera avec le démarrage, au 1er janvier 2027, du laboratoire européen de référence pour les virus respiratoires (EURL-PH-RESVIR), co-coordonné par l'IPP, et avec le projet de centre collaborateur OMS aux HCL. Cette expertise est également reconnue au niveau national (HAS, ANSM, HCSP, DGS, Anses, COFRAC).