

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

Surveillance des virus respiratoires : premiers retex du réseau RELAB

Antonin BAL
Vincent VIEILLEFOND
Benoit VISSEAUX

- **Antonin BAL** déclare avoir reçu des frais d'honoraires en tant que consultant médical et scientifique pour bioMérieux
Il est employé par les Hospices Civils de Lyon en tant que Praticien Hospitalier
- **Vincent VIEILLEFOND** est employé par le laboratoire Biogroup sur le site de Levallois Perret.
- **Benoit VISSEAUX** déclare avoir reçu des frais de transport, inscriptions en congrès ou avoir participé à des symposiums financés par BioMérieux, Qiagen, Gilead, Sanofi et Hologic.
Ancien Maître de Conférence – Praticien Hospitalier en virologie à l'hôpital Bichat, il est employé par le laboratoire Cerba depuis juin 2022.

Virus respiratoires / RELAB



**Enjeux et
surveillances**



**Organisation
du réseau**



**Objectifs
et premiers
résultats**



**Le futur
de RELAB**



Infections respiratoires hautes

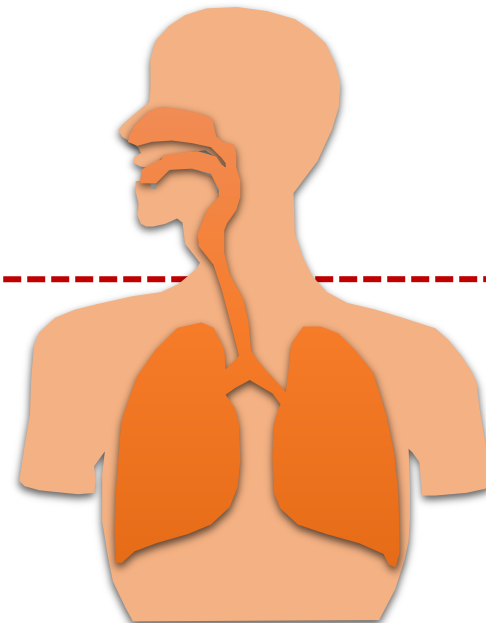
*Infections généralement bénignes
Suivi épidémiologique global
Isolement des populations*

Secteur communautaire

Infections respiratoires basses

*Cas graves
Décisions thérapeutiques immédiates*

Secteur hospitalier

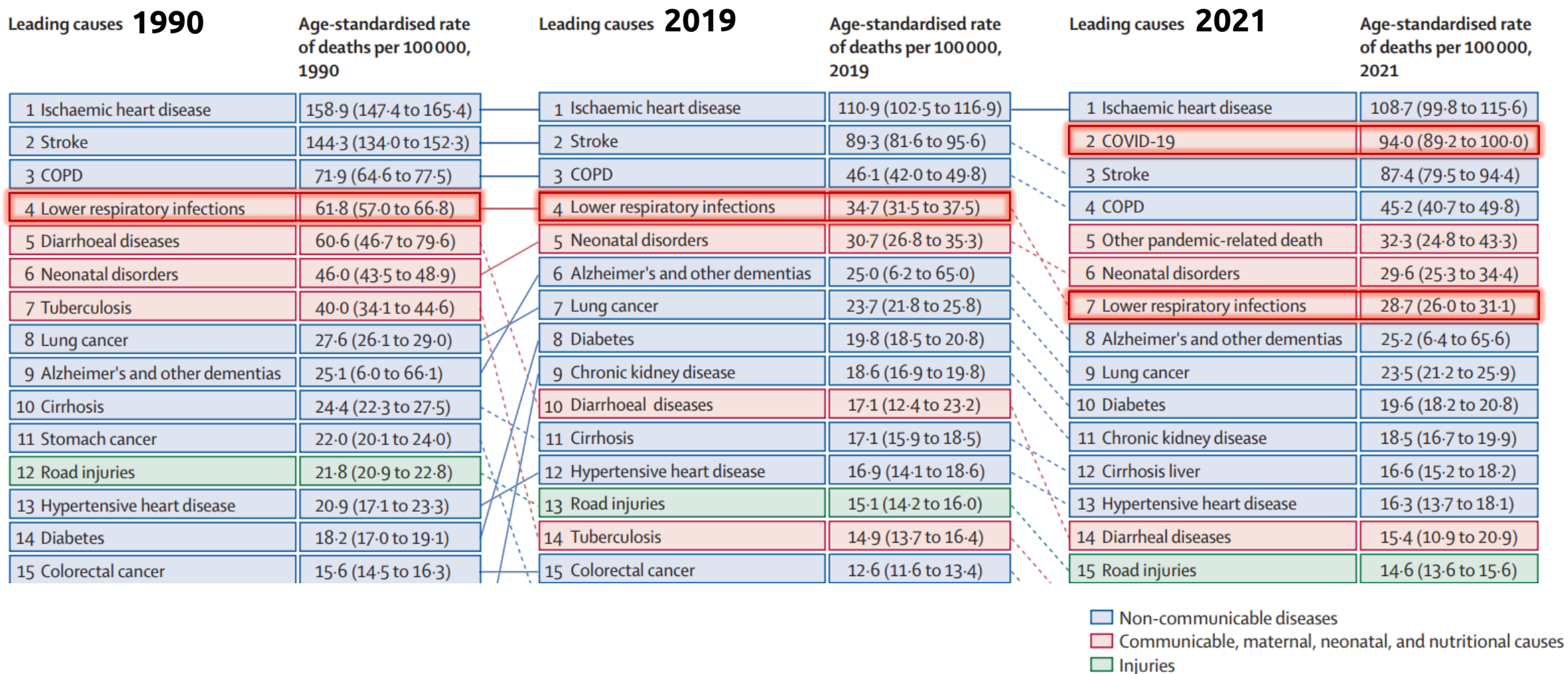


- Description et détection des populations amplifiant la circulation virale
- Prédiction des pics
- **Prévention des populations fragiles**

- Description des populations à risques
- **Suivi des efficacités thérapeutiques**

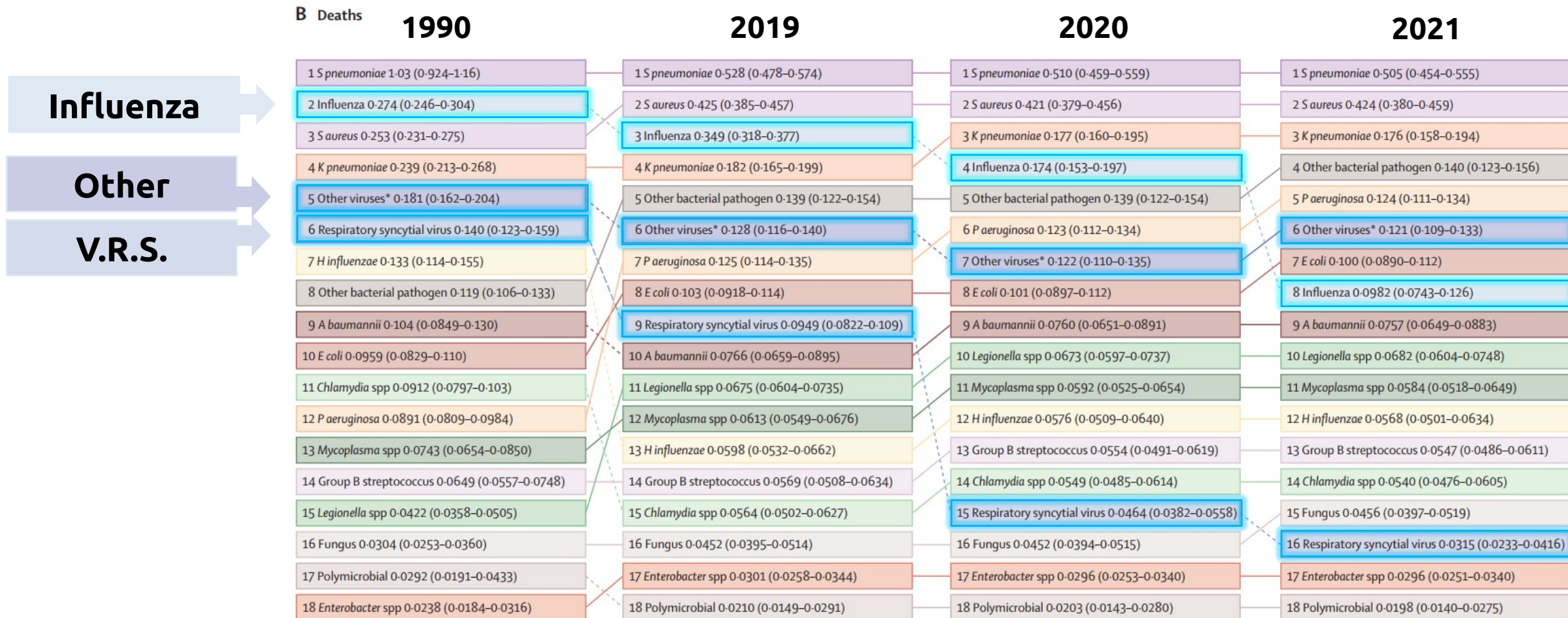
Les infections respiratoires basses...

- ... Un ensemble de pathologies fréquentes et graves



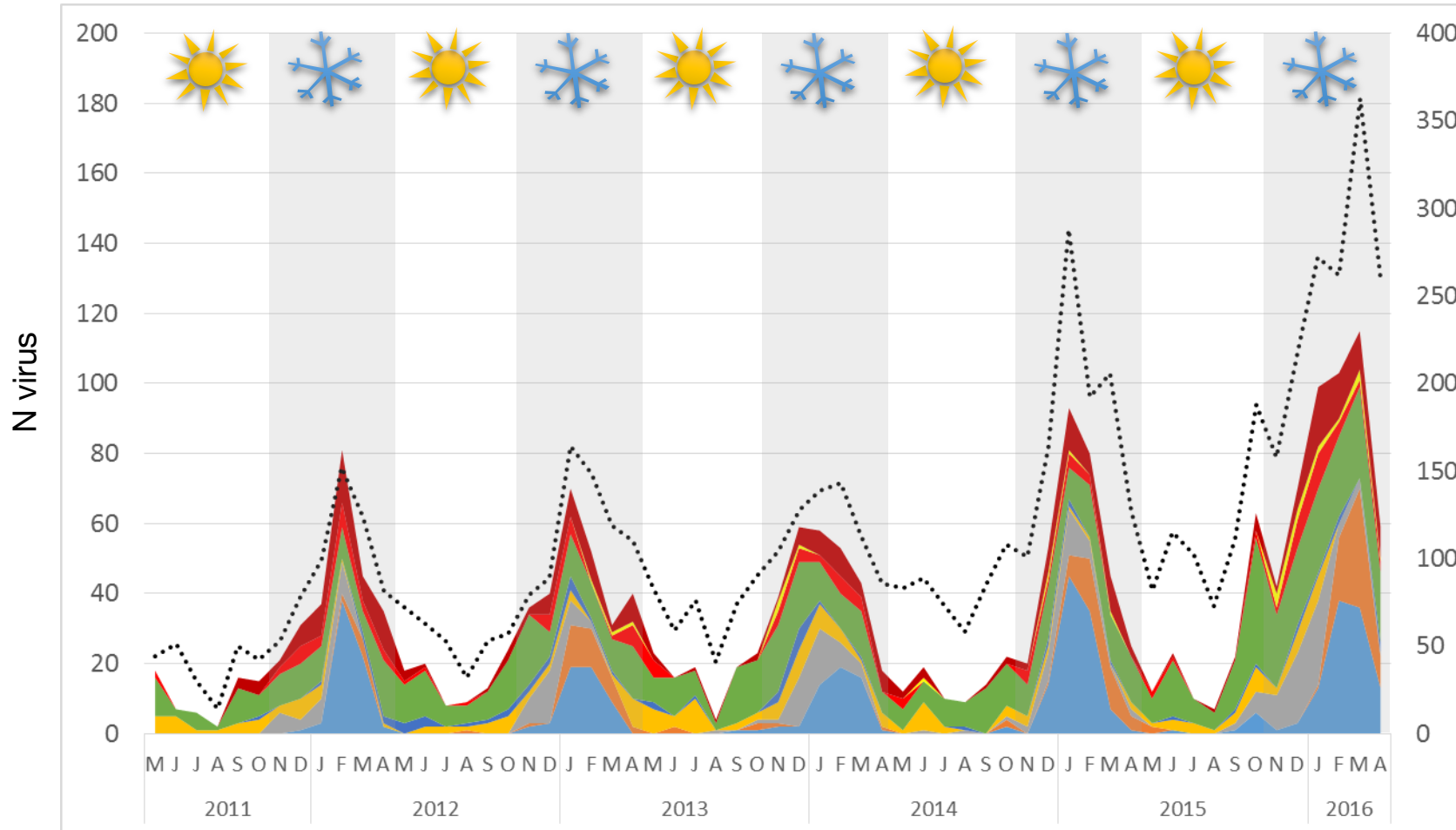
Les infections respiratoires basses...

- ... La part virale (hors COVID-19) ?



Les virus respiratoires

- Des virus et des saisonnalités



Per-annuel :

Rhinovirus	34%
Parainfluenza viruses	8%

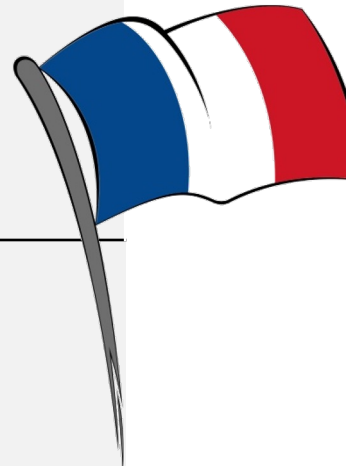
Saisonniers :

Influenza B	26%
Influenza A	26%
Coronaviruses	12%
R.S.V.	10%
Metapneumoviruses	6%
Adenoviruses	3%
Bocaviruses	1%

Les virus respiratoires

- Des virus et des impacts (France)

Virus	Impacts
Influenza (grippe)	2023-2024 1,5 millions de consultations 14 000 hospitalisations
SARS-CoV-2 (COVID-19)	Total : 167 000 décès 2023 : 4 000 à 5 000 décès
VRS (bronchiolite, autres)	2022-2023 73 262 passages aux urgences pour bronchiolite 26 104 hospitalisations 10 801 actes SOS Médecins pour bronchiolite



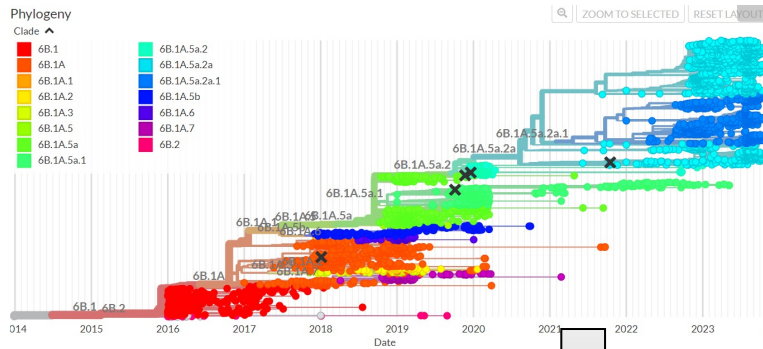
Les virus respiratoires

- Les nouveaux moyens de traitements et de prévention

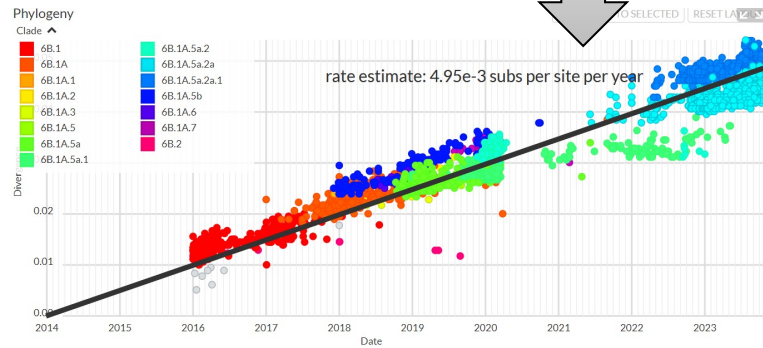
Virus	Traitements curatifs	Traitements préventifs
Influenza (grippe)	Oseltamivir (zanamivir, favipravir, rimantadine, ...)	Oseltamivir Vaccination annuelle (4 vaccins disponibles) (>20 en développements)
SARS-CoV-2 (COVID-19)	Nirmatrelvir/r Remdisivir Dexaméthasone (anticorps monoclonaux)	Vaccinations régulières (>80 ans; immunodéprimés; résidents des EHPAD et soins de longue durée; toute personne à très haut risque)
VRS (bronchiolite, autres)	(>5 drogues en développement)	Palivizumab, nirsevimab (Beyfortus) (3 en développement) Vaccins (5 disponibles, >10 en développement)

Les virus respiratoires

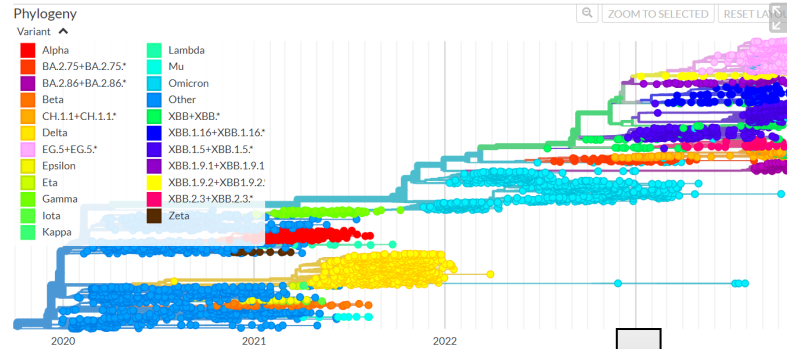
- Des virus qui évoluent...



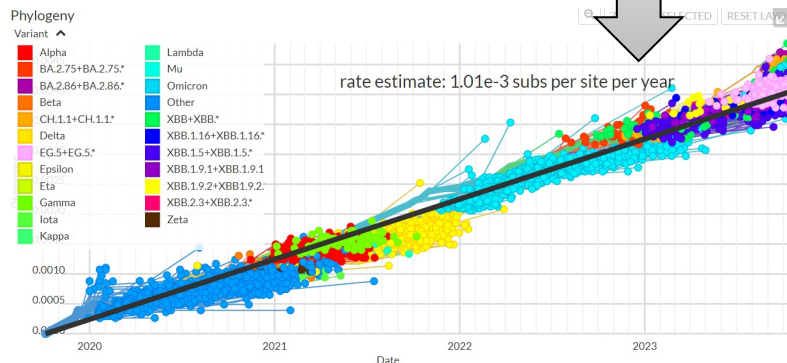
Influenza A H1N1



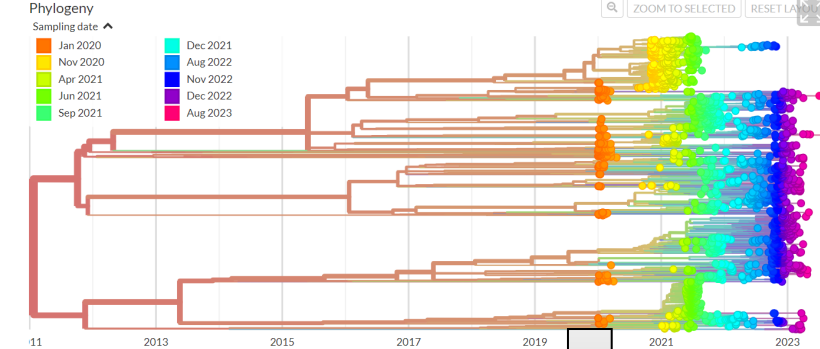
5.10^{-3} mutations par position et par an



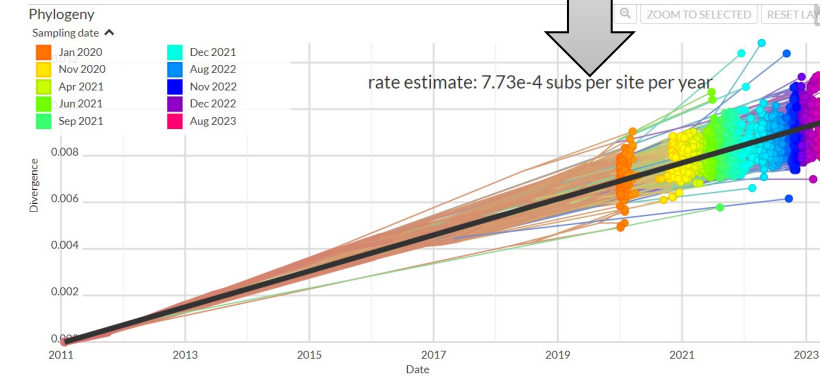
SARS-CoV-2



1.10^{-3} mutations par position et par an



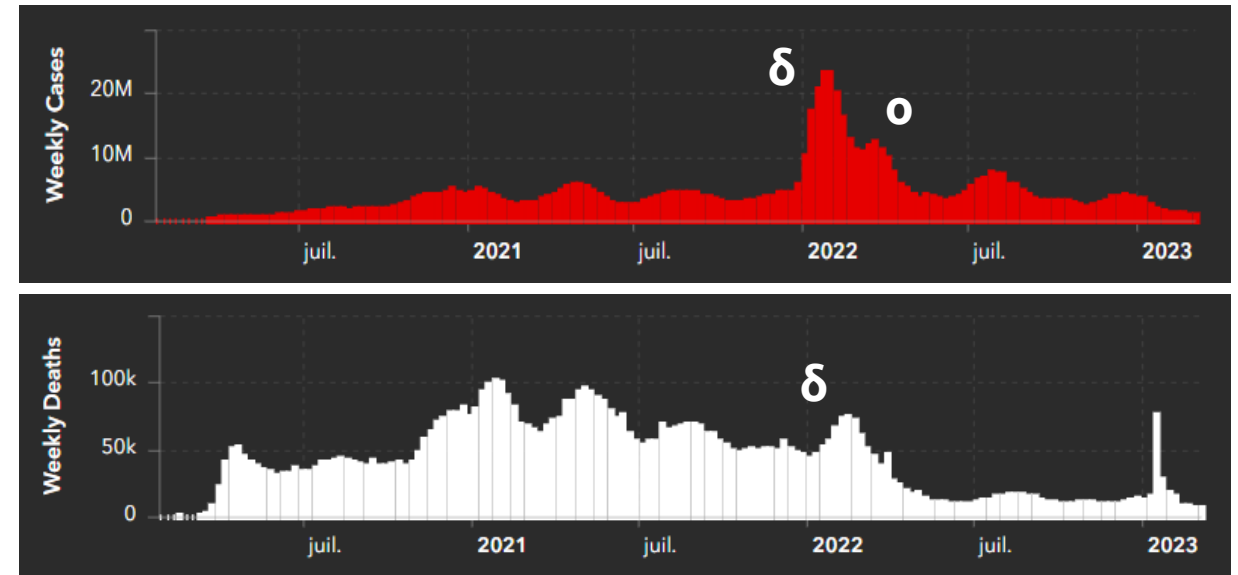
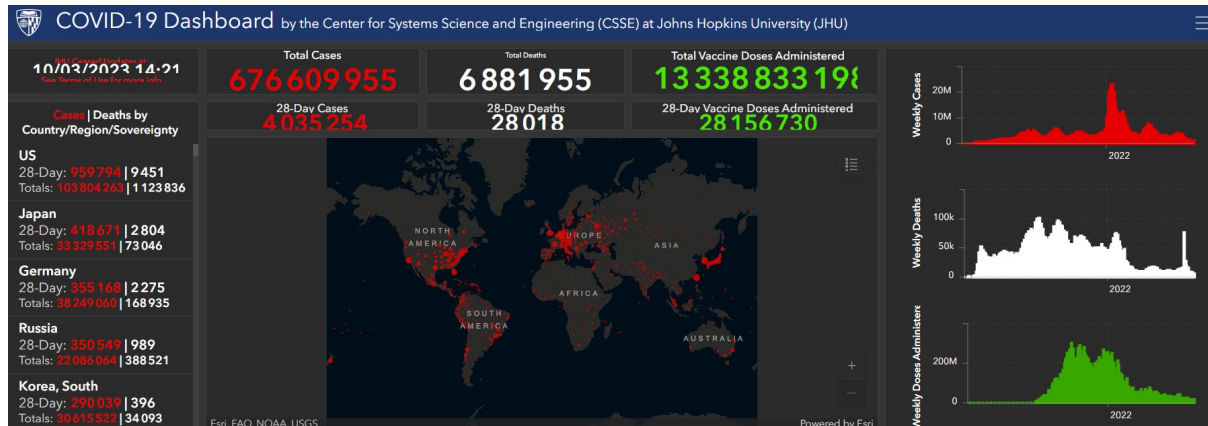
VRS A



$0,8.10^{-3}$ mutations par position et par an

Les virus respiratoires

- Des virus et des vagues...

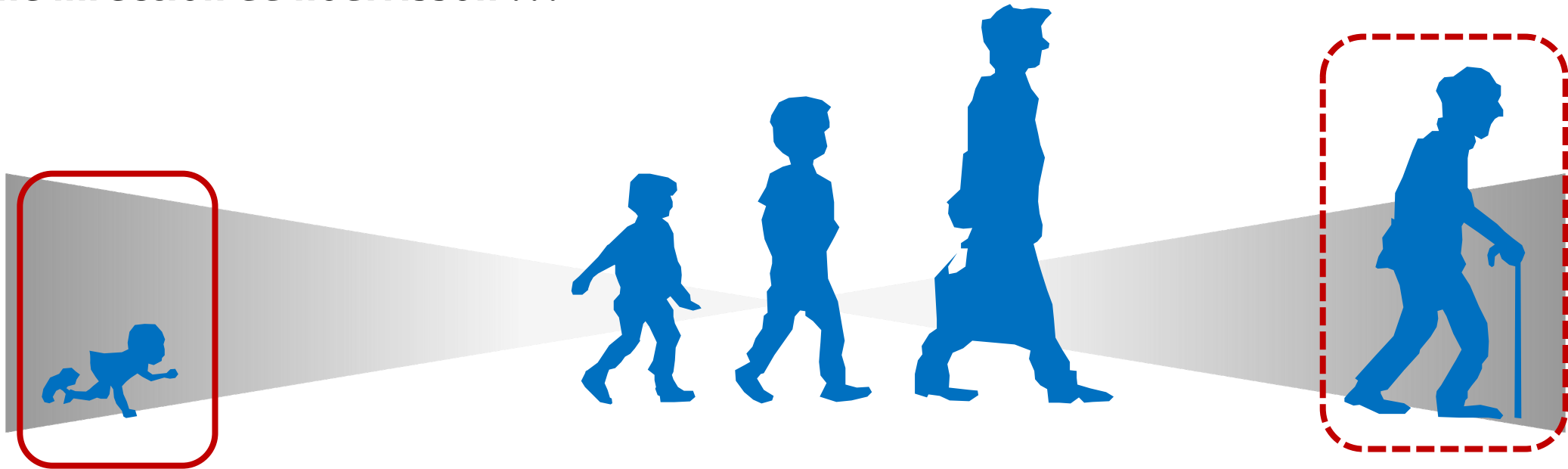


Surveillance épidémiologique et génétique nécessaires pour :

- Suivre les vagues épidémiques
- Suivre l'efficacité vaccinale variable
- Suivre les variations de sévérités

Les virus respiratoires

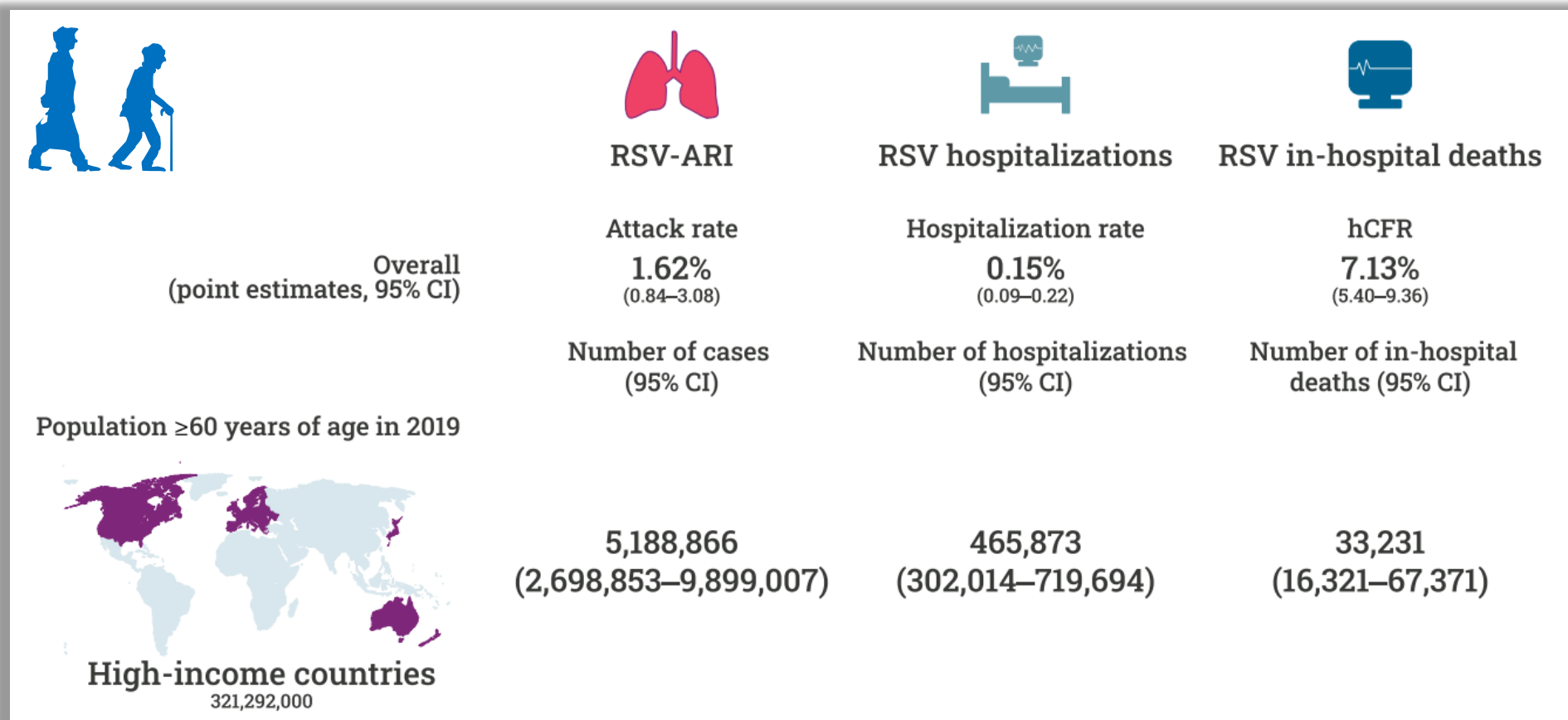
- Le **VRS** (la bronchiolite... Mais pas que !)
- **Une infection du nourrisson ???**



Tout le monde est infecté avant l'âge de 3 ans
Infections sévères chez les nourrissons associées à la bronchiolite et l'asthme
Nouvelle infection tous les 3 à 10 ans
Sévère aussi chez les personnes âgées

Les virus respiratoires

- Les “trois grands” : **le VRS** (la bronchiolite... Mais pas que !)
- **Une infection du nourrisson ???**

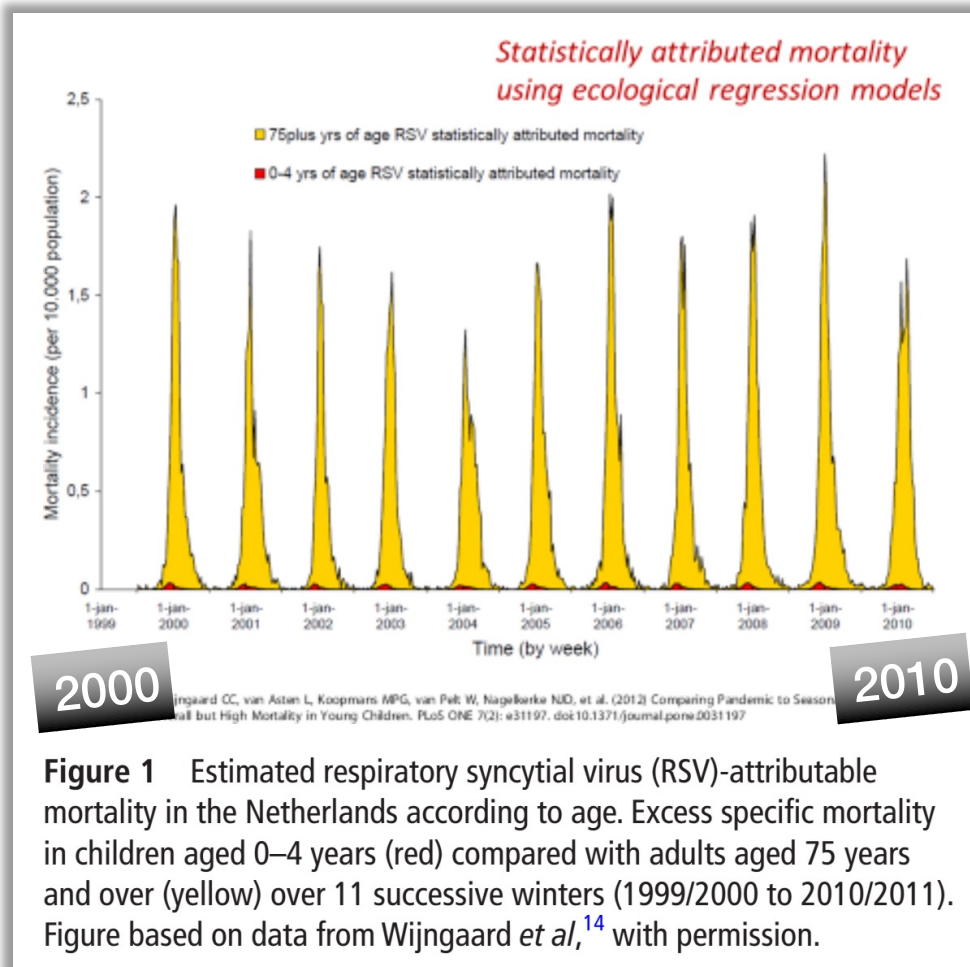


Les virus respiratoires

- Les “trois grands” : **le VRS** (la bronchiolite... Mais pas que !)
- **Une infection du nourrisson ???**

 Mortalité attribuable au VRS chez les personnes >75 ans

 Mortalité attribuable au VRS chez les enfants de 0 à 4 ans



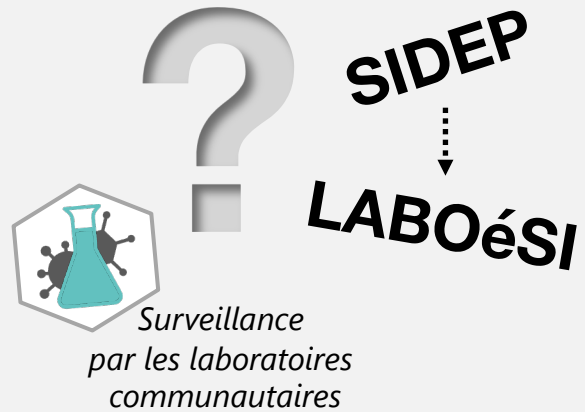
Les réseaux de surveillance

Surveillance épidémiologique large (laboratoires)



RENAL

Réseau de surveillance
des virus respiratoires
des laboratoires
hospitaliers



Surveillance avec données cliniques et cas sévères



Sentinelles
Réseau Sentinelles



srlf
SOCIÉTÉ
DE RÉANIMATION
DE LANGUE FRANÇAISE



Virus respiratoires / RELAB



**Enjeux et
surveillances**



**Organisation
du réseau**



**Objectifs
et premiers
résultats**

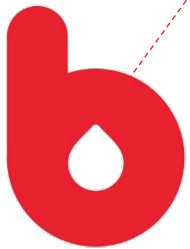


**Le futur
de RELAB**





RELAB – Les partenaires



- **...Un réseau de surveillance nationale associant :**

- **Le CNR des virus respiratoires**

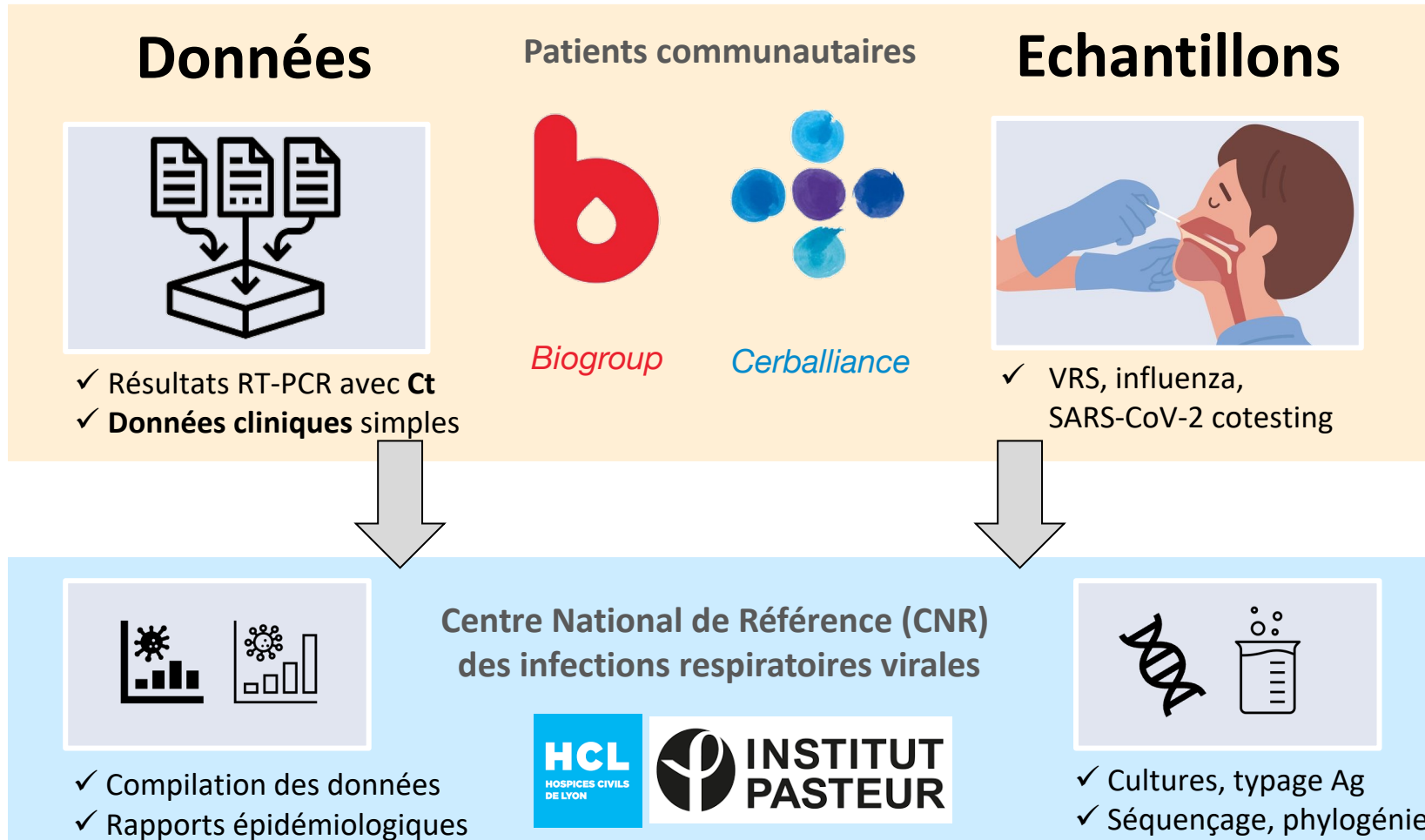
- *Promoteur*
- *Coordination et direction scientifique*
- Hospices Civils de Lyon
- Institut Pasteur

- **Deux réseaux de laboratoires communautaires**

- *Investigateurs coresponsables*
- *Recueil des données, échantillons représentatifs de la circulation extrahospitalière des virus respiratoires*
- *Coordination et direction scientifique*
- Biogroup
- Cerballiance/Cerba



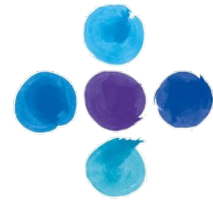
RELAB – Organisation générale



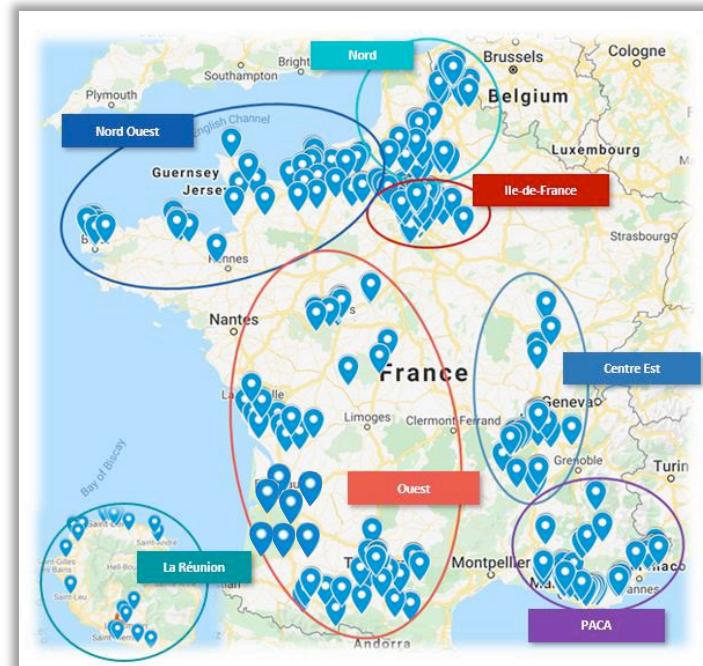
- **Des originalités importantes :**
 - PCR « **triplex** » pour tous
 - Ajout d'informations cliniques **simples**
 - **Envoi hebdomadaire des échantillons et des données**
 - Bonne couverture géographique



RELAB – Organisation générale



Cerballiance

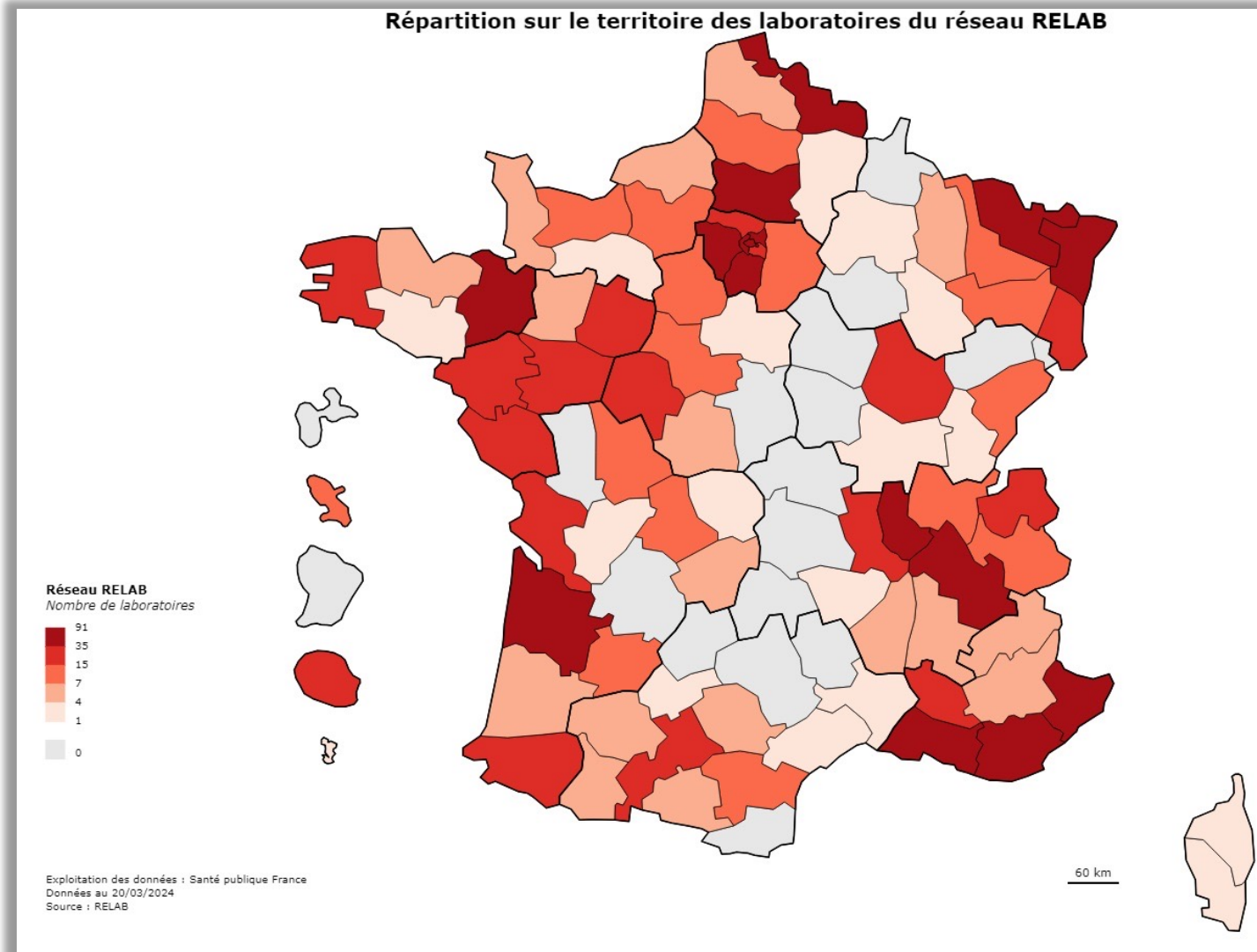


Biogroup

- **Aujourd'hui :** participation des 2 premiers réseaux de laboratoires > **1600 sites**
- Répartition des prélèvements entre Pasteur et HCL (Nord/Sud)
- **Bonne couverture nationale**
- Toutes les régions sont représentées



RELAB – Organisation générale



- **Aujourd'hui :**
participation des 2 premiers réseaux de laboratoires > **1600 sites**
- Répartition des prélèvements entre Pasteur et HCL (Nord/Sud)
- **Bonne couverture nationale**
- Toutes les régions sont représentées
- On ne peut pas encore descendre à l'échelle départementale



RELAB – Les renseignements cliniques

Des questions communes à poser à tous les patients :



Avez-vous eu de la **fièvre**
dans les 10 jours précédents ?



Avez-vous eu des **signes respiratoires**
dans les 10 jours précédents ?

Si oui :

- Apparus < 24h
- Apparus depuis 2 à 5 jours
- Apparus depuis 6 à 10 jours



Avez-vous déjà été **vacciné** contre la **grippe** ?



Avez-vous déjà été **vacciné** contre la **COVID-19** ?



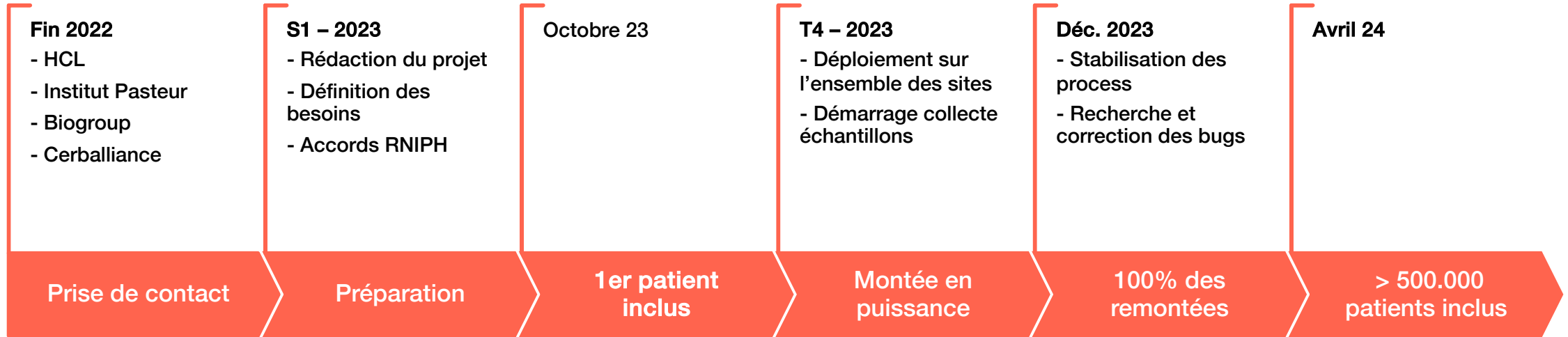
Pour les enfants <2 ans ttt par **Beyfortus** ?

Si oui :

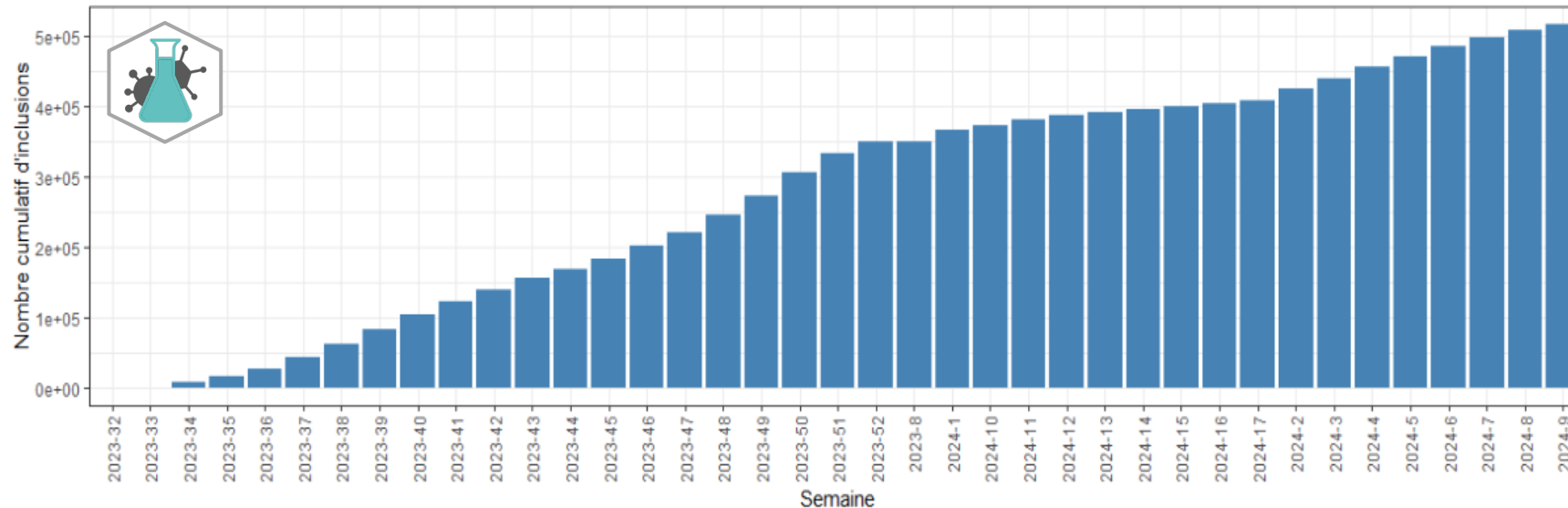
- < 15j
- 15j à 3 mois
- 3 à 6 mois
- >6 mois



RELAB – Mise en place



Nombre cumulé d'inclusions par semaine



RELAB Diffusion des informations

lundi

- Remontées des données S-1 au CNR

Mardi

- Partage de données à SPF pour intégration bulletin IRA
- Envoi d'une partie des échantillons pos au CNR

octobre – avril

☰ Bulletin



Infections respiratoires aiguës

Semaine 06 (5 au 11 février 2024). Publication : 14 février 2024

ÉDITION NATIONALE

Mercredi

- Réunion CNR/labos

Vendredi

- Bulletin commun RENAL-RELAB du CNR pour la S-1

Depuis octobre en continu



Centre National de Référence Virus des Infections Respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2)

Bulletin National (S06_24)
Situation épidémiologique de la grippe, Covid et VRS en France
Données du réseau RELAB



RELAB
Laboratoires

Virus respiratoires / RELAB



**Enjeux et
surveillances**



**Organisation
du réseau**



**Objectifs
et premiers
résultats**



**Le futur
de RELAB**

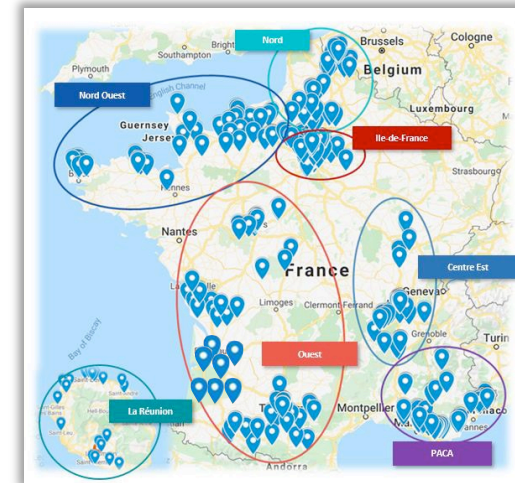




Objectifs

Améliorer la surveillance nationale des infections virales respiratoires communautaires (*VRS*, *Grippe*, *SARS-CoV-2*)

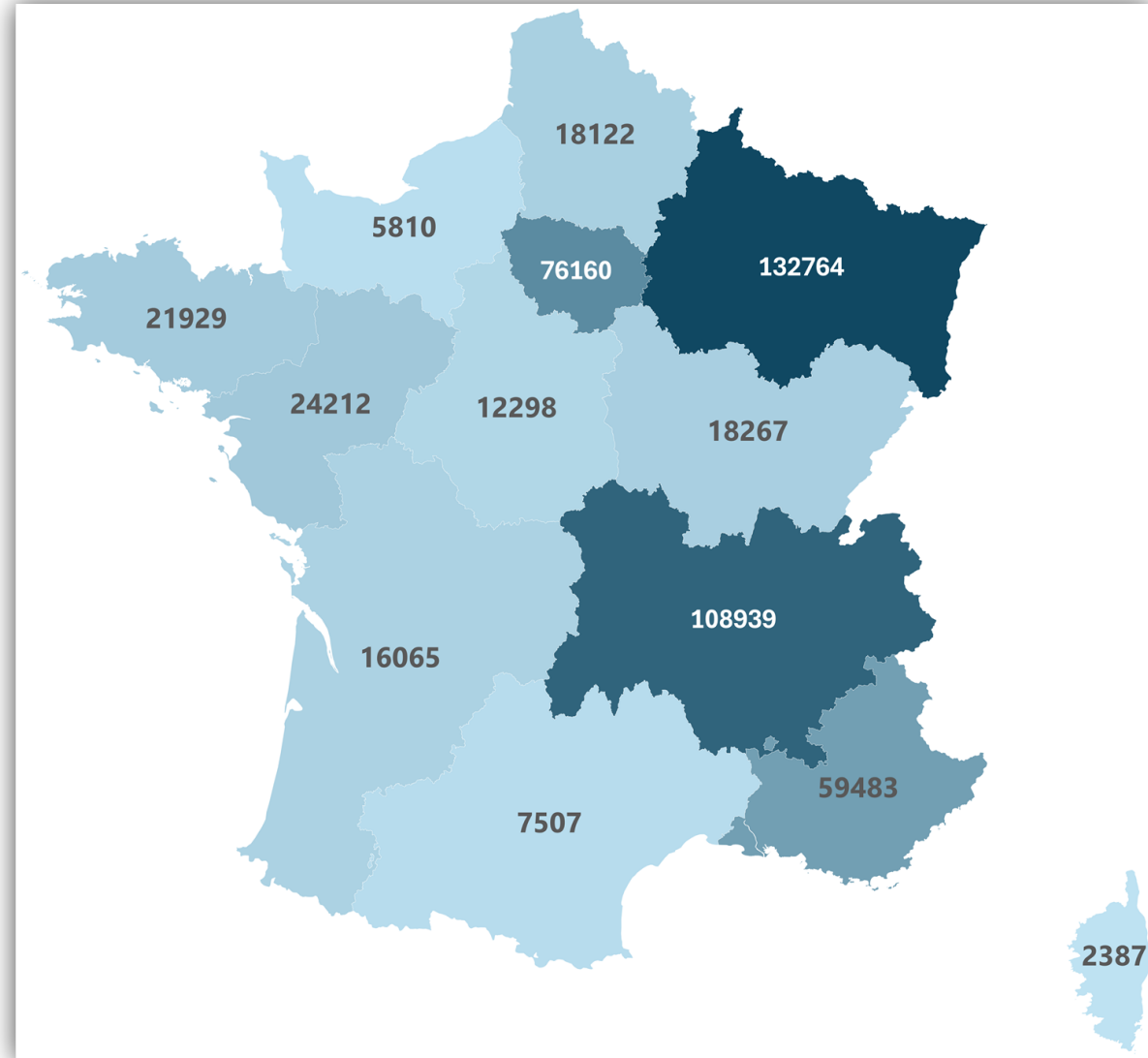
- Surveillance épidémiologique
- Recueil de données cliniques (symptômes, vaccins)
- Caractérisation antigénique et génomique





Bilan saison 1 - couverture géographique

Nombre de patients inclus par région





Bilan saison 1 - Au 28/04/24

Age	Effectifs	%
<1	1443	0,3
1 à 5 ans	10383	2,0
6 à 11 ans	14172	2,8
11 à 18 ans	23346	4,5
18 à 40 ans	119654	23,2
40 à 65 ans	171887	33,4
> 65 ans	173919	33,8
Total	514804	

- **514 804 patients**
- **170 752 (33%) patients positifs** pour au moins 1 virus dont :
 - 71% SARS-CoV-2
 - 24% Grippe
 - 5% VRS
- 67537 asymptomatiques dont :
 - 12379 (18,3%) positifs



Bilan saison 1 - Au 28/04/24

Age	Nombre de prélèvements positifs (au moins 1 virus)	% SARS-CoV-2	% Grippe	% VRS
<1	620	48,39%	7,10%	50,00%
1 à 5 ans	4112	16,05%	54,57%	32,05%
6 à 11 ans	4113	26,55%	62,19%	13,30%
11 à 18 ans	6031	51,47%	42,86%	7,30%
18 à 40 ans	38777	69,12%	27,33%	4,86%
40 à 65 ans	62047	72,30%	24,01%	4,65%
> 65 ans	55052	79,66%	14,68%	6,42%



- Co-infections
 - Positif pour au moins 2 virus: 1743 patients
 - Positif pour les 3 virus: 46 patients



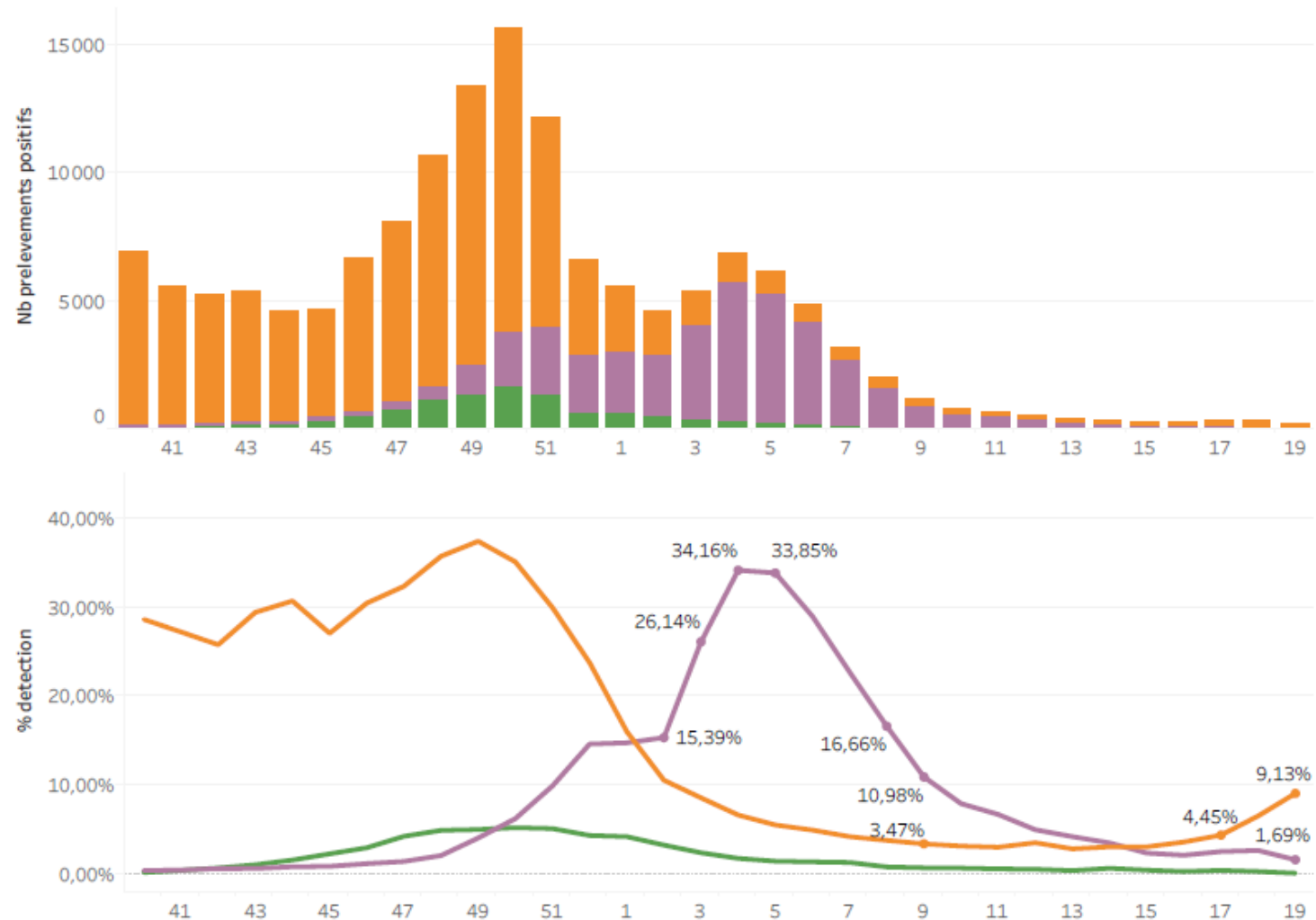
Dynamique des taux de positivité

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

Saison 2023/2024

Virus

- Covid
- Grippe
- VRS





Dynamique par région

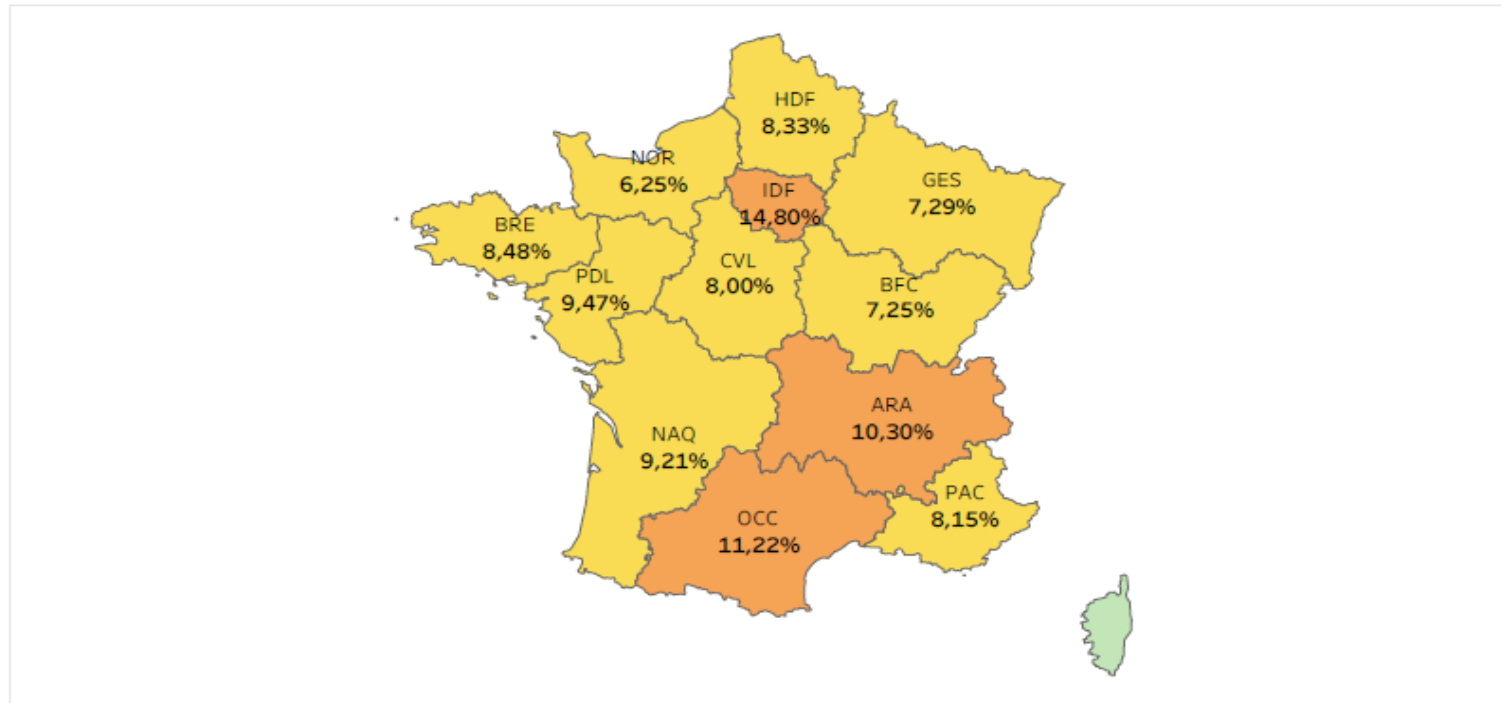
SARS-CoV-2

Nb Test
3 448

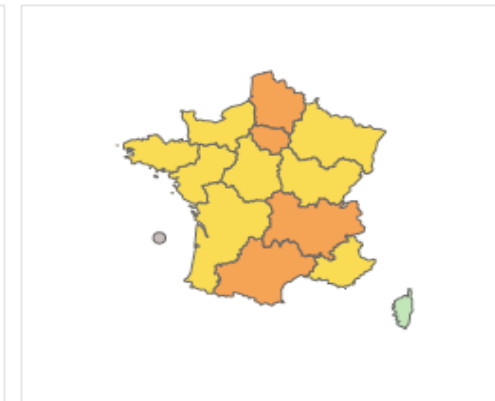
Nb Test Pos
344

% de detection
9,98%

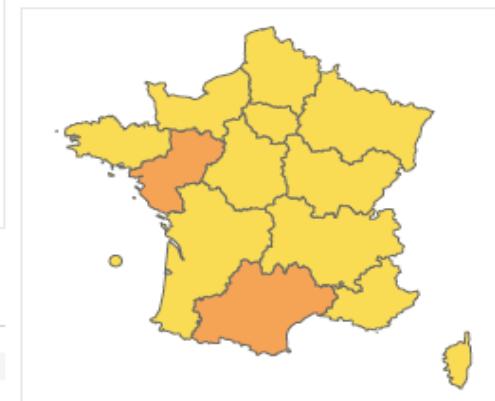
Période 20/2024



19/2024



18/2024



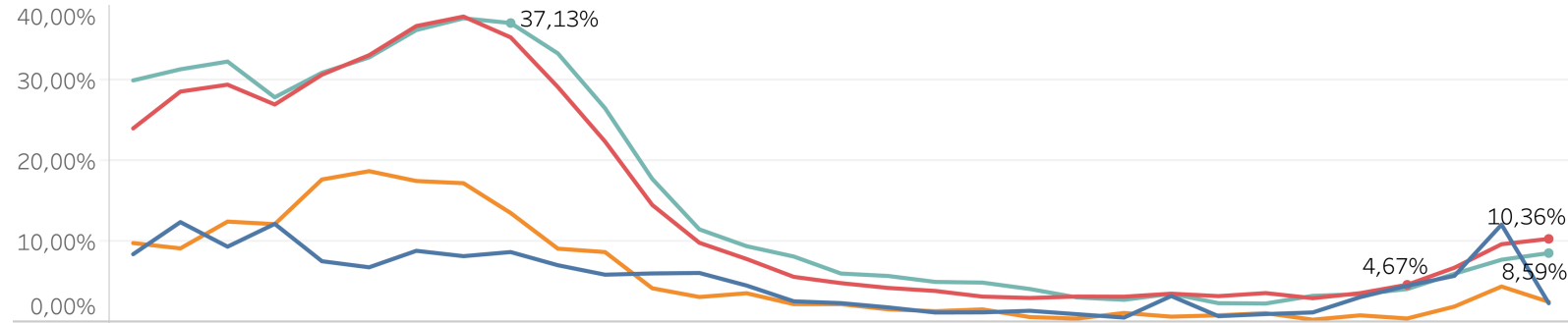
■ <2
 ■ 2-10
 ■ 10-30
 ■ >30

	ARA	BFC	BRE	COR	CVL	GES	HDF	IDF	NAQ	NOR	OCC	PAC	PDL
Nb Test Pos	71	14	14	0	8	35	18	107	21	2	11	34	9
% de detection	10%	7%	8%	0%	8%	7%	8%	15%	9%	6%	11%	8%	9%
Nb Test	689	193	165	11	100	480	216	723	228	32	98	417	95

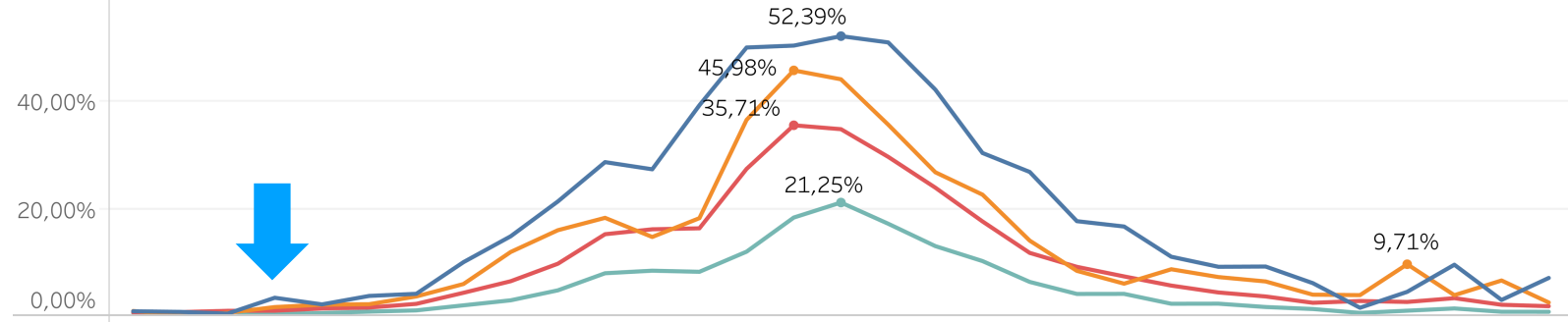


Dynamique des taux de positivité par classes d'âge

SARS-CoV-2



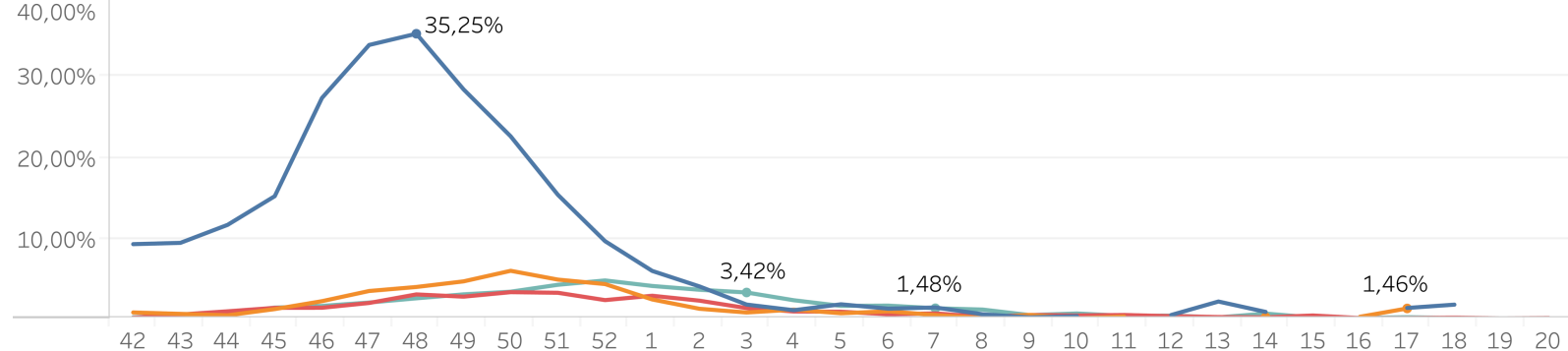
Grippe



Categorie Age

- 0_5
- 6_18
- 19_64
- 65

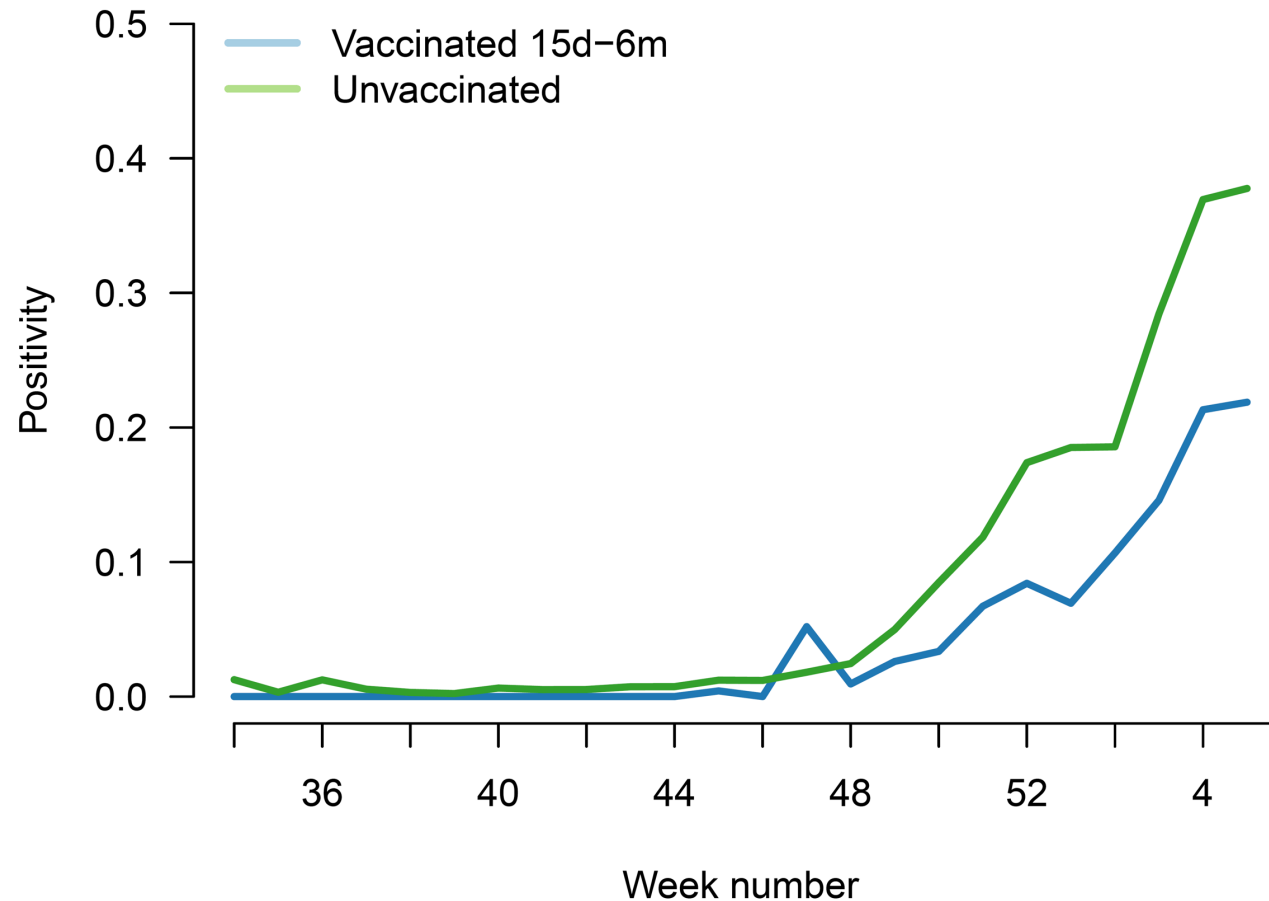
VRS





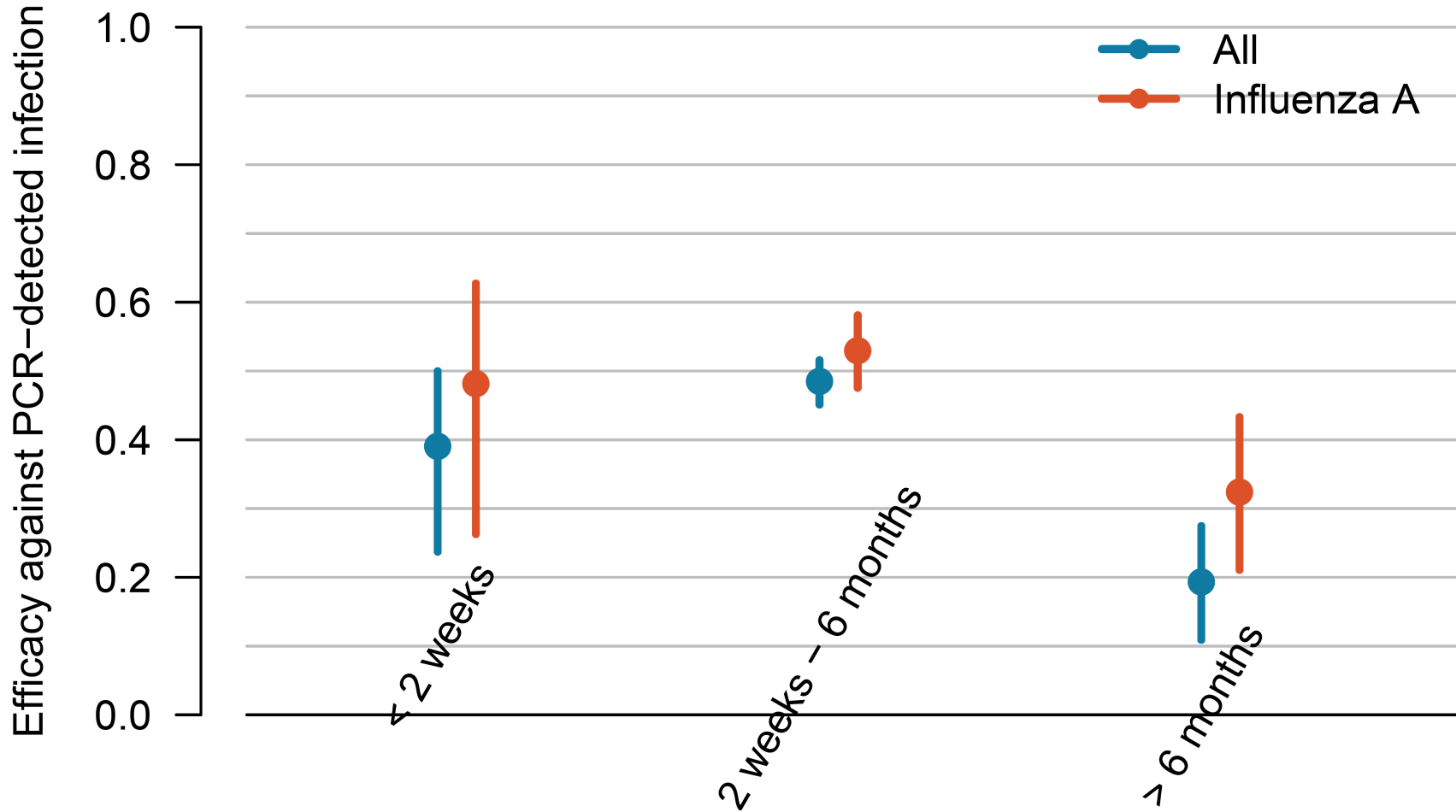
Effacité vaccinale en vie et temps réels

- Taux de positivité en fonction du statut vaccinal: ex de la grippe





Efficacité vaccinale, exemple de la grippe

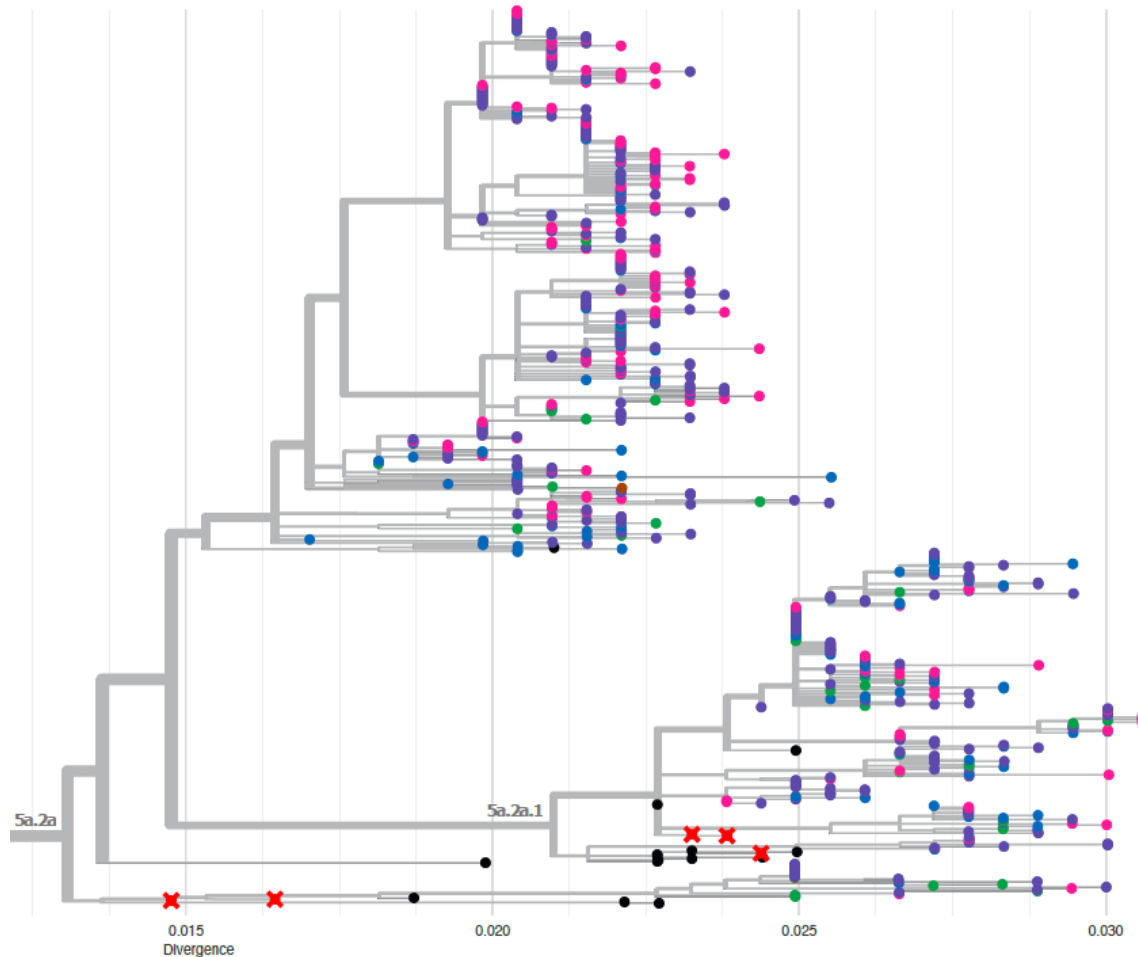


VE= 48.5% (CI 95 [45.1%; 51.6%])



Circulation des variants

- **Grippe, n >2000**, exemple A(H1N1)



5a.2a

5a.2a.1

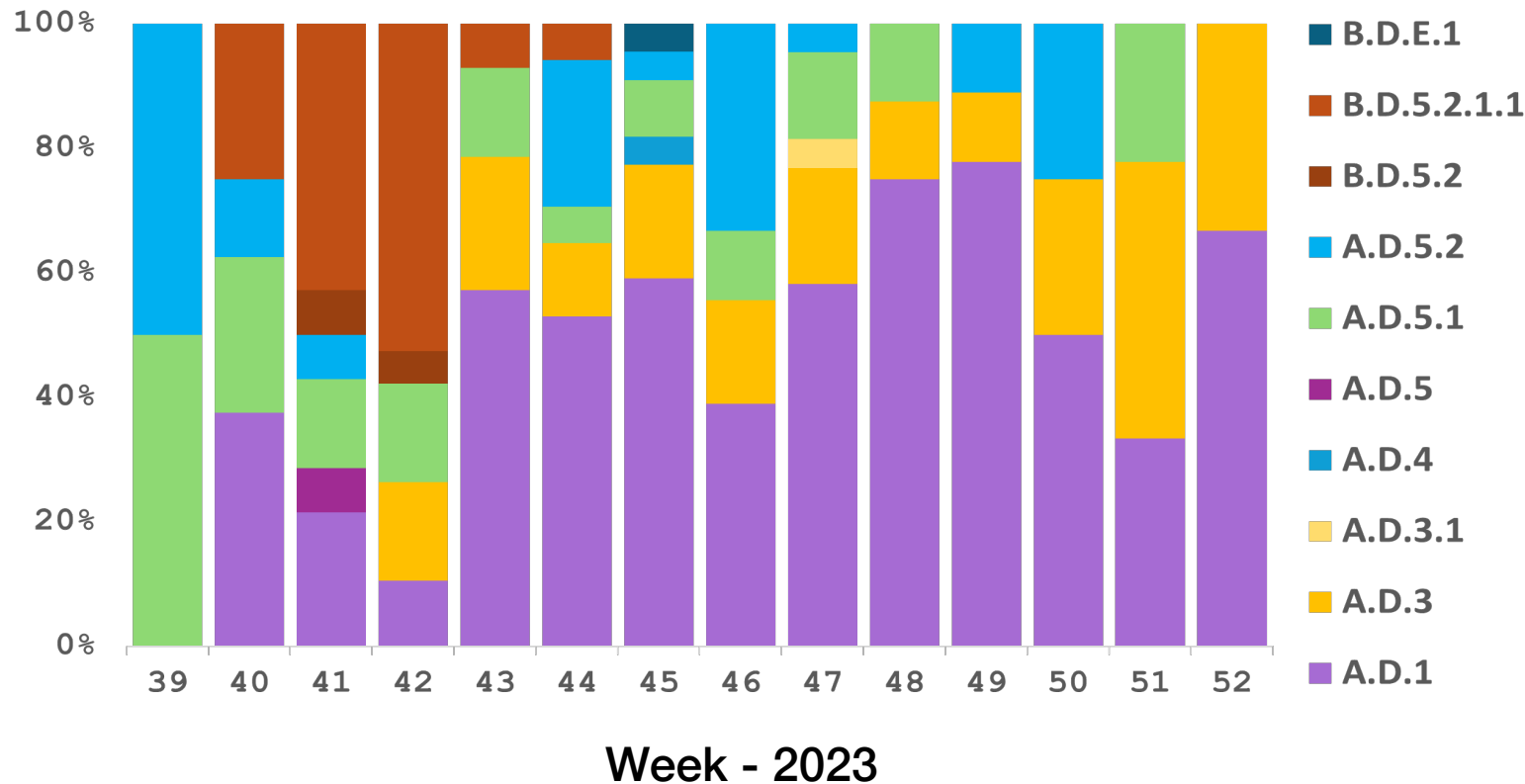
- **Caractérisation antigénique**
- **Résistance aux antiviraux**
 - Recherche de mutations
 - Tests phénotypiques





Circulation des variants

- VRS, n>200



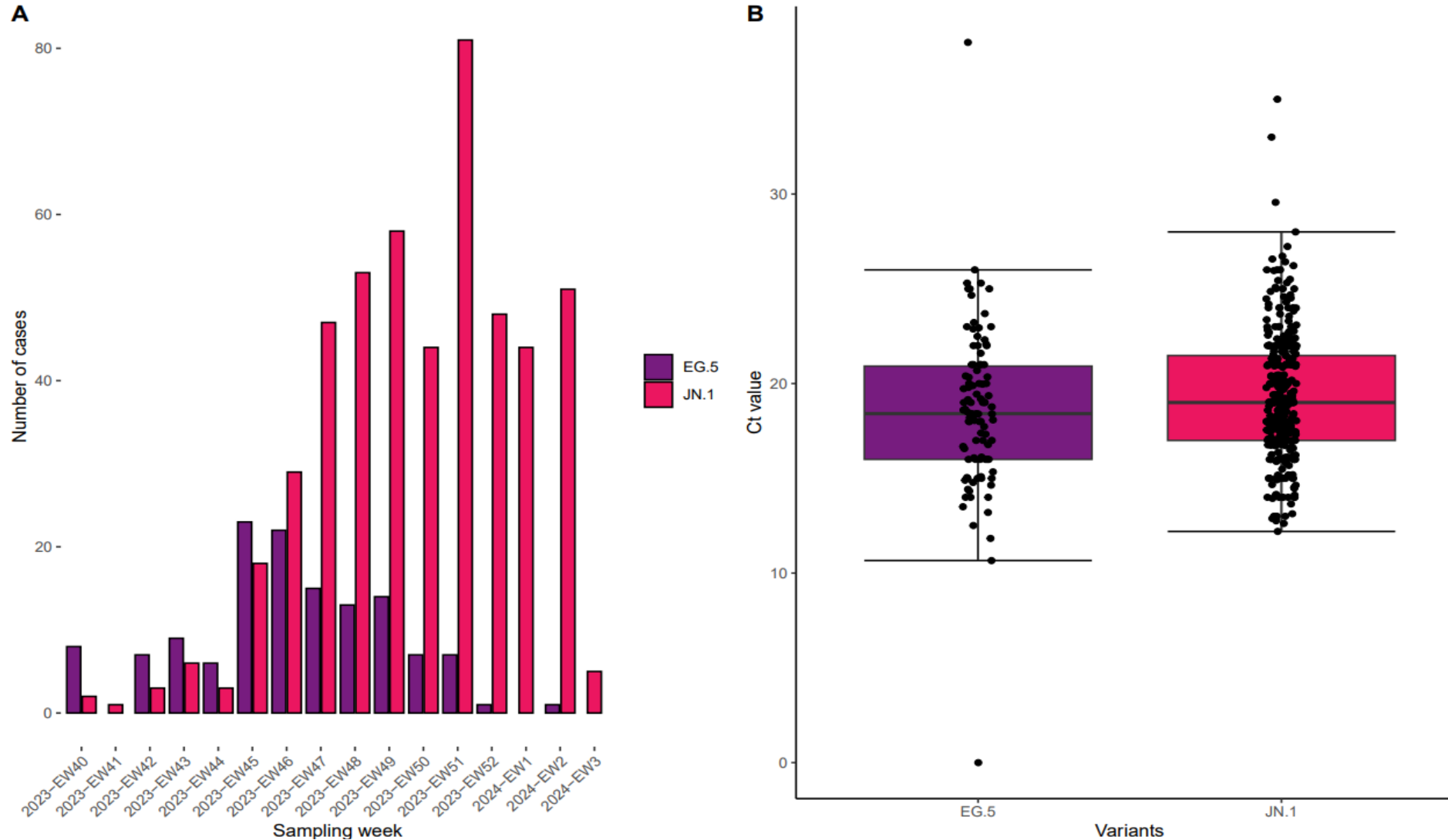
- **Résistance au Beyfortus**
 - Recherche de mutations
 - Tests phénotypiques





Comparaison des variants

Exemple du SARS-CoV-2



- **Ct** : pas de différences significatives entre **EG.5** et **JN.1**



Comparaison des variants

	JN.1* (n ₁ = 493)		EG.5* (n ₂ = 133)		p-value ¹
Female	296	(60%)	81	(61%)	0,86
Male	197	(40%)	52	(39%)	
Median Age (IQR)	58	(45 - 72)	55	(41 - 71)	0.41 ²
Fever					0.14 ³
Yes	199	(40%)	60	(45%)	
No	151	(31%)	29	(22%)	
Respiratory symptoms					0.98 ³
Yes	246	(50%)	67	(50%)	
No	113	(23%)	31	(23%)	
First respiratory symptoms (From the RT-PCR)					0.71 ⁴
less than 24 hours	58	(12%)	13	(9.8%)	
2 to 5 days	135	(27%)	33	(25%)	
6 to 10 days	13	(2.6%)	2	(1.5%)	
Vaccination					0.52 ³
Yes	280	(57%)	76	(57%)	
No	40	(8.1%)	7	(5.3%)	
Time since last vaccination dose					0.33 ⁴
<15 days	4	(0.8%)	0	(0%)	
15 days-3 months	14	(2.8%)	2	(1.5%)	
3 to 6 months	9	(1.8%)	0	(0%)	
>6 months	191	(39%)	50	(38%)	
Not vaccinated	40	(8.1%)	7	(5.3%)	

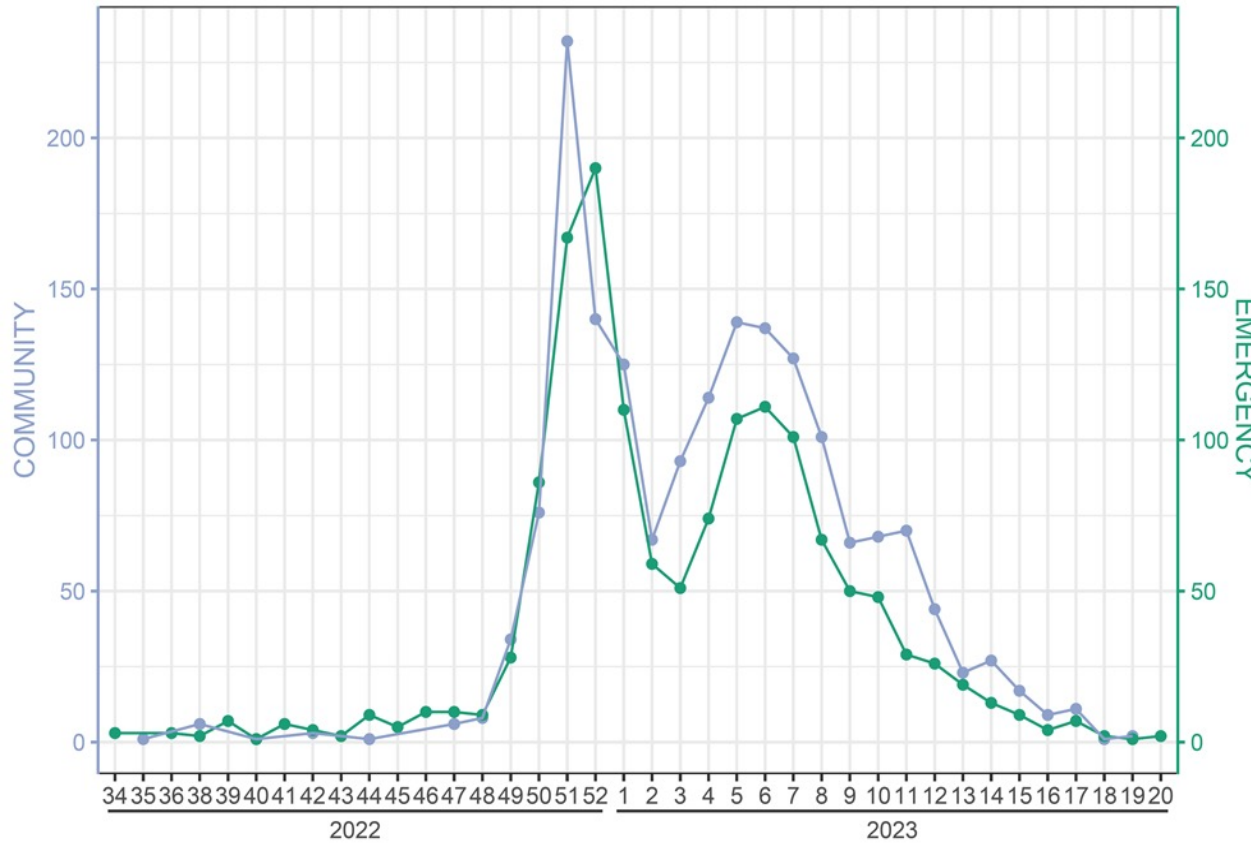
- **Cliniques** : pas de différences significatives entre **EG.5** et **JN.1**



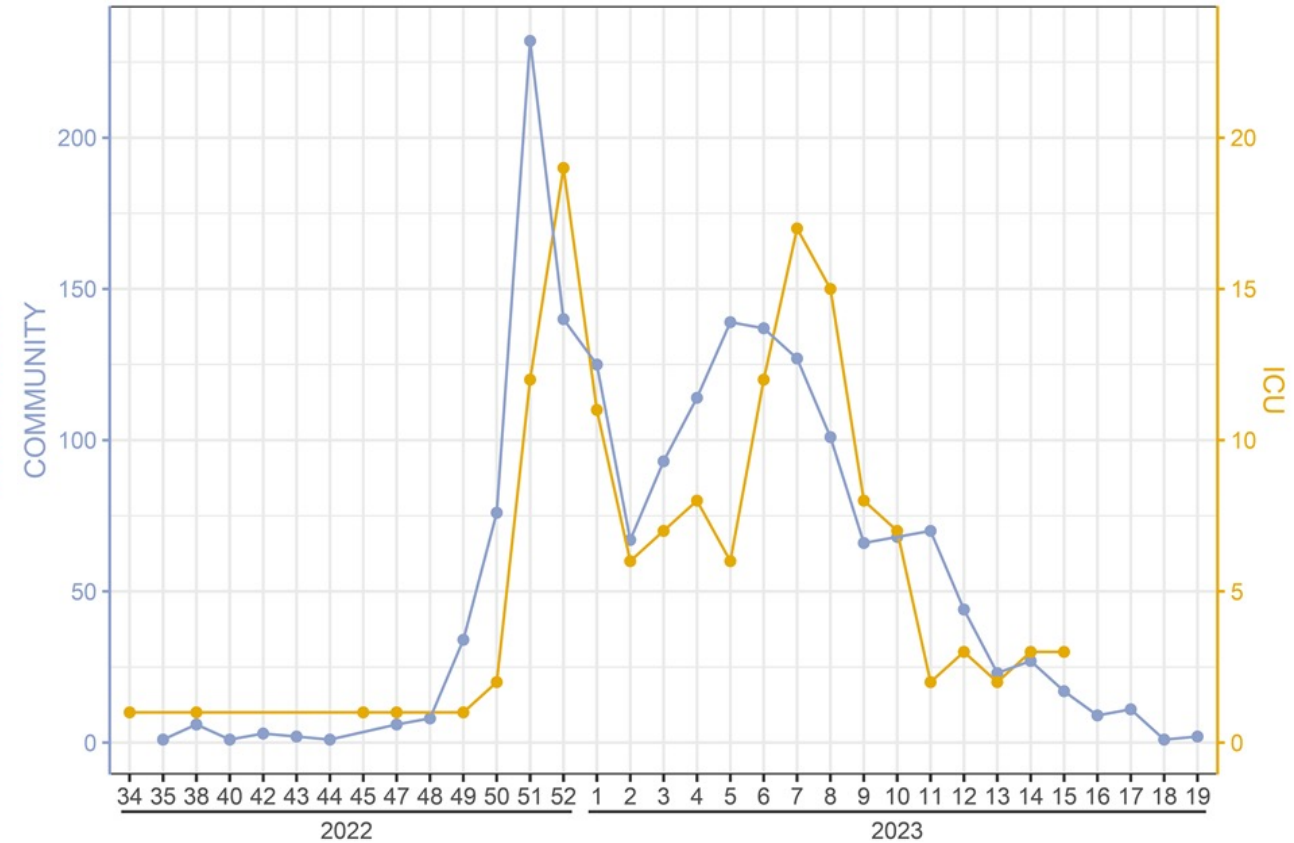
Comparaison ville / hôpital

Saison 2022/2023, RELAB ARA vs HCL, exemple de la grippe

Urgences vs RELAB



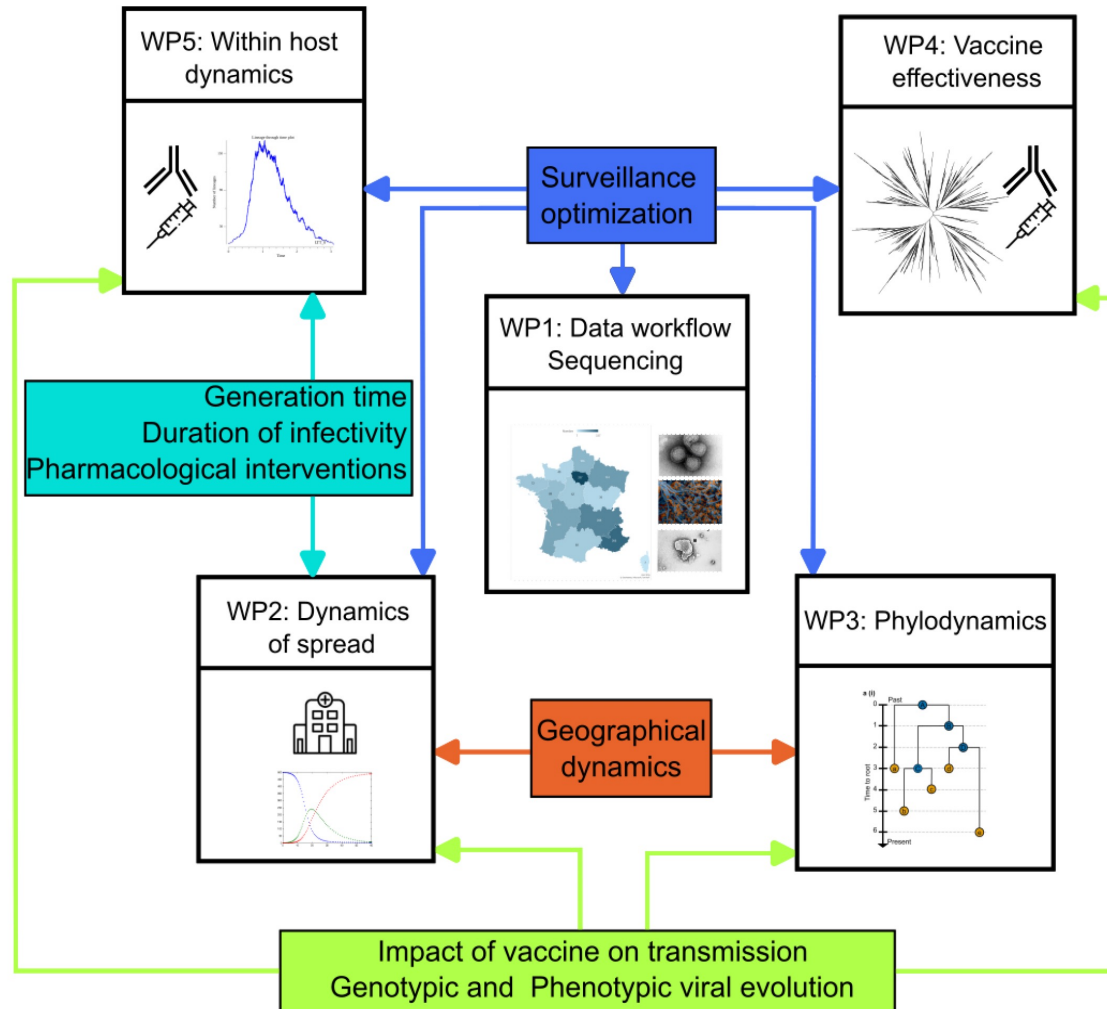
Réanimation vs RELAB





ANR - MODARIC

MOdeling the Dynamics of Acute Respiratory Infections in the Community



Partenaire	Nom	Prénom
P1 INSERM	Guedj	Jérémie
P2 Institut Pasteur	Cauchemez	Simon
P3 Collège de France	Blanquart	Francois
P4 CNRS	Débarre	Florence
P5 HCL	Lina	Bruno
	Josset	Laurence
	Bal	Antonin
P6 Institut Pasteur - M3P	Rameix-Welti	Marie-Anne
	Lemoine	Frédéric

Figure 2: Workflow and interactions in the MODARIC consortium

Virus respiratoires / RELAB



**Enjeux et
surveillances**



**Organisation
du réseau**



**Objectifs
et premiers
résultats**



**Le futur
de RELAB**

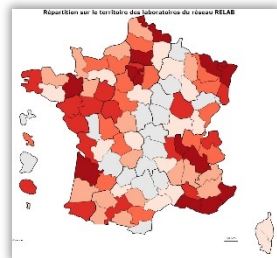
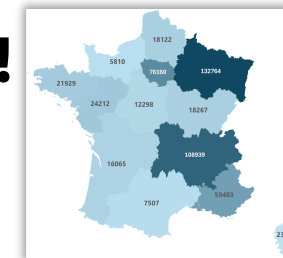


Conclusion

- **RELAB, dès la première année, c'est :**
 - 500 000 inclusions (triplex)
 - Remontée effective des informations cliniques
 - Inclusion dans les réseaux de surveillances dès décembre
 - Envois de >2000 prélèvements (variants)
- **Un modèle public/privé innovant**
inclusif et participatif
- **Encore des améliorations à venir...**

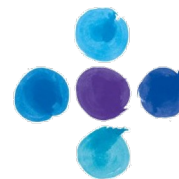
- Exhaustivité à améliorer
- Dans l'attente de LABOé-SI (et après)
- Poursuite sur les 3 virus

- **Qui recrute !**



- Comparaison des techniques
- Retours aux cliniciens à inventer, ...

Remerciements



Relab Pilot Group

Institut Pasteur : Vincent Enouf, Marie-Anne Rameix-Welti

Hospices Civil de Lyon : Antonin Bal, Bruno Lina, Nathalie Bergaud, Martine Valette, Antoine Oblette, Laurence Josset, Solange Telusson, Violaine Gondal, Vanessa Escurret, Alexandre Gaymard, Maude Bousscambert- Duchamps, Jean-Sébastien Casalegno

Biogroup : Jean Marc Giannoli; Timothée Goetshy; Laurent Kbaier

Cerballiance : Stéphanie Haim-Boukobza, Charles Leclerc, Odile Rousselet, Michel Sala, Benoit Visseaux

Relab Study Group

Arnaud François (Bioesterel, Biogroup PACA); **Alexandre Vignola** (Oriade Noviale, Biogroup AURA); **Vincent Garcia** (Alphabio, Biogroup PACA); **Alexandra Jacques** (Biogroup Lorraine, Grand Est); **Jonas Amzalag** (Biolam, Biogroup IDF); **Nadège Gourgouillon** (CAB Biogroup, Grand Est); **Remi Labetoulle** (Laborizon, Biogroup Nouvelle Aquitaine); **Frederique Roumanet** (Unilians, Biogroup AURA); **Arthur Denoel** (Laborizon, Biogroup Bretagne); **Hilel Mehamha** (CBM25, Biogroup Bourgogne Franche-Comté); **Thierry Guffond** (Diagnovie, Biogroup Hauts de France); **Magali HYPOLITE** (2A2B, Biogroup Corse); **Yanis Chaib** (Biolam, Biogroup IDF); ; **Elodie Ostermann** (Biogroup national, équipe Data); **Anne Holstein** (Laborizon Biogroup Centre Val de Loire); **Vincent Vieillefond** (BPO-Bioépine Biogroup IDF); **Jean Marc Giannoli** (Biogroup national); **Julienne de Pontcharra** (Bioesterel, Biogroup PACA); **Jean Francois Comes** (Laborizon, Biogroup Bretagne); **Justine Gasnot** (Bioesterel, Biogroup PACA); **Theo Corbet** (Unilians, Biogroup AURA); **Laurent Kbaier** (Bioesterel, Biogroup PACA); **Emmanuel Chanard** (Cerballiance, Auvergne Rhône Alpes); **Arcadie Gioud** (Cerba Xpert, Auvergne Rhône Alpes); **Stéphanie Arsene** (Cerballiance, Normandie Bocage); **Maxime Sansot** (Cerballiance, Pays de Loire); **Anne-Lise Gautier** (Cerballiance, Portes de Bretagne); **Kariach Goldar** (Cerballiance, Martinique); **Mahery Ramiandrisoa** (Cerballiance, Réunion); **Aristide Nzeumi** (Cerballiance, Réunion); **Pauline Jestin** (Cerballiance, Charentes); **Gilles Abs** (Cerballiance, Centre Val-de-Loire); **Guillemette Wandler** (Cerballiance, Centre Val-de-Loire); **Anne-Claire Strzelecki** (Cerballiance, Occitanie); **Sarah Cerdan** (Cerballiance, Occitanie); **Edouard Delaunay** (Cerballiance, Alpes Durance); **Sandrine Barrieu-Moussat** (Cerballiance, Côte d'azur); **Laurence Prots** (Cerballiance, Côte d'azur); **Edouard Delaunay** (Cerballiance, Provence); **Johanna Roux** (Cerballiance, Ile-de-France Est); **Yasmina De Saint Salvy** (Cerballiance, Ile-de-France Est); **Agnes Durand** (Cerballiance, Ile-de-France Est); **Aude Lesenne** (Cerballiance, Ile-de-France Sud); **Kader Merah** (Cerballiance, Ile-de-France Sud); **Erwan Le Naour** (Cerballiance, Aquitaine Nord); **David Robert** (Cerballiance, Aquitaine Nord); **Sophie Zaffreya** (Cerballiance, Aquitaine Nord); **Jean-Philippe Galhaud** (Cerballiance, Aquitaine Sud); **Claire Felloni** (Cerballiance, Artois); **Dominique Dyda** (Cerballiance, Haut-de-France); **Aurelie Dupuis** (Cerballiance, Bretagne); **Gwenole Prigent** (Cerballiance, Bretagne); **Stephanie Arsene** (Cerballiance, Normandie Ouest); **Antoine Prigent** (Cerballiance, Normandie Ouest); **Natacha Tatoyan** (Cerballiance, Nouvelle Calédonie); **Benoit Visseaux** (Laboratoire Cerba, Pole Infectiologie); **Bénédicte Roquebert** (Laboratoire Cerba, Pole Infectiologie); **Stéphanie Haim-Boukobza** (Cerba Healthcare); **Odile Rousselet** (Cerba Healthcare) and **Michel Sala** (Cerba Healthcare).