

Santé publique France

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

Centre National de Référence Virus des gastro-entérites

CHU Dijon Bourgogne – PBHU - Laboratoire de Virologie 2 rue Angélique Ducoudray, BP37013, 21070 DIJON cedex

Tél.: +33 3 80 29 34 37 **Fax.**: +33 3 80 29 36 04

www.cnr-ve.org



RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITÉ 2024

Année d'exercice 2023

CNR Virus des gastro-entérites

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire CNR	CHU DIJON BOURGOGNE	Pr. Alexis de ROUGEMONT

Table des matières

 3.1 Description du réseau de partenaires 3.1.1 Réseau de surveillance des cas groupés de gastro-entérites 3.1.1.1 Réseaux de surveillance 3.1.2 Provenance des échantillons (Figure 5) 3.1.2 Réseau de surveillance des gastro-entérites à rotavirus 3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections 3.2.1 Caractéristiques épidémiologiques des cas groupés 3.2.1.1 Aspect saisonnier des épidémies 3.2.1.2 Sites et modes de transmission 3.2.2 Caractéristiques virologiques des épidémies de gastro-entérites à rotavirus en France : bilan de la surveilla la saison 2022-2023 3.2.2.1 Distribution saisonnière des épidémies à rotavirus 3.2.2.2 Analyse de la répartition des combinaisons génotypiques G/P 	5
Executive summary	5
1. Missions et organisation du CNR	6
Organigramme	6
Démarche Qualité	6
2. Activités d'expertise	7
2.1 Évolution des techniques	7
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses	7
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	7
2.4 Collections de matériel biologique	7
2.5 Activités d'expertises	8
2.5.1 Investigations virologiques des épidémies de cas groupés	8
2.5.1.1 Données épidémiologiques	8
2.5.1.2 Principales souches virales caractérisées	9
2.5.1.3 Conclusions sur les virus entériques caractérisés	11
2.5.2 Bilan virologique avant transplantation de microbiote fécal	11
2.5.3 Investigations virologiques de cas sporadiques	11
2.5.3.1 Surveillance de patients immunodéprimés (Figure 1)	11
2.5.3.2 Diagnostic de cas sporadiques de diarrhées aiguës (Figure 2)	13
2.5.4 Délai de restitution des résultats	14
2.5.5 Recherche de SARS-CoV-2 dans les selles	14
2.6 Activités de séquençage	15
2.7 Partage de séquences produites par les CNR	15
3. Activités de surveillance	17
3.1 Description du réseau de partenaires	17
3.1.1 Réseau de surveillance des cas groupés de gastro-entérites	17
3.1.1.1 Réseaux de surveillance	17
3.1.1.2 Provenance des échantillons (Figure 5)	18
3.1.2 Réseau de surveillance des gastro-entérites à rotavirus	19
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	19
3.2.1 Caractéristiques épidémiologiques des cas groupés	19
3.2.1.1 Aspect saisonnier des épidémies	19
3.2.1.2 Sites et modes de transmission	20
	la surveillance de 23
3.2.2.1 Distribution saisonnière des épidémies à rotavirus	23
3.2.2.2 Analyse de la répartition des combinaisons génotypiques G/P	24
3.2.2.3 Analyse de la répartition des génotypes G ou P	25
3.2.2.4 Variations temporelles des combinaisons de génotypes G/P	27
3.2.2.5 Conclusions	29

3.3 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux or	u internationaux 30
3.3.1 Réseaux internationaux NoroNet et EuroRotaNet	30
3.3.2 Relations avec les pays du Sud	30
4. Alertes	31
4.1 Contact hebdomadaire avec Santé publique France (Sp	F) 31
4.2 Procédures d'alerte de SpF et des autres partenaires	31
4.3 Description de l'infrastructure informatique	31
5. Activités de mise à disposition de l'info	rmation, de formation et de conseil 32
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	32
5.1.1 Site internet : www.cnr-ve.org	32
5.1.2 Activité de formation	32
5.1.3 Activité de conseil aux professionnels de santé	32
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	32
6. Travaux de recherche et publications e	n lien direct avec l'activité du CNR 33
6.1 Activités de recherche	33
6.1.1 Travaux en cours d'étude	33
6.1.2 Travaux en cours de finalisation	34
6.1.3 Travaux publiés	37
6.2 Liste des publications et communications	39
6.2.1 Publications internationales	39
6.2.2 Communications internationales	39
6.2.3 Conférences	39
7. Coopération avec les laboratoires de sa	nté animale, de sécurité sanitaire des
aliments, environnementaux	40
7.1 Coopérations structurelles dans le cadre de nos activités	s de surveillance et d'alerte 40
7.2 Coopérations dans le cadre de projets de recherche	40
7.2.1 Coopérations universitaires	40
7.2.2 Projets divers	40
7.2.3 Collaborations avec les INRAe	41
7.2.4 Conclusion sur nos coopérations	41
8. Programme d'activité pour les années s	uivantes42
8.1 Activités d'expertise	42
8.1.1 Réseaux de partenaires et collaborations	42
8.1.2 Développement de techniques	42
8.1.3 Mode de constitution, de stockage et mise à disposition	in des collections 42
8.1.4 Travaux d'évaluation de techniques	43
8.1.5 Projets de transferts de techniques vers d'autres labor	ratoires 43
8.1.6 Travaux de recherche en lien avec les missions du CN	NR des virus des gastro-entérites 43
8.1.6.1 Recherches et surveillances épidémiologiques des v	
8.1.6.2 Recherches fondamentales sur les virus des gastro-	entérites 44

Résumé analytique

Faits marquants

Le CNR virus des gastro-entérites (CNRvge) est hébergé au sein du Laboratoire de Biologie et Pathologie du CHU Dijon Bourgogne, dans le service de Microbiologie et Agents Transmissibles, et dirigé par le Pr. Alexis de ROUGEMONT. Ses activités de diagnostic et de recherche reposent sur 4 biologistes médicaux, 2 ingénieurs hospitaliers, 6 techniciens et 1 secrétaire.

Le CNRvge a des missions d'expertise, de conseil, de surveillance et d'alerte en lien avec Santé publique France (SpF) dans le domaine des gastro-entérites virales. En France comme en Europe, les gastro-entérites virales posent surtout un problème de morbidité, mais qui est polymorphe car deux virus en sont les principaux agents : les rotavirus et les norovirus. Trois groupes de patients sont principalement concernés : les enfants pour rotavirus, les personnes âgées vivant en collectivités pour norovirus, et enfin les immunodéprimés. Ces infections surviennent régulièrement en période hivernale ou par épidémies brutales (cas groupés) d'origines alimentaires ou hydriques.

Dans ce contexte, le CNRvge a concentré ses actions autour des 3 principaux axes suivants (bilan 2023) :

- activités d'expertise où le CNRvge apporte son aide dans le diagnostic de cas, parfois complexes, le suivi des patients fragiles et l'approche thérapeutique des cliniciens : investigations virologiques chez **256 patients immunodéprimés** (28,7% de positifs, dont 46 norovirus) ; expertises virologiques de **839 cas sporadiques** (56,5% de positifs, dont 214 norovirus, 86 rotavirus, 84 sapovirus et 38 adénovirus) ; bilan virologique de **820 échantillons pour qualification avant transplantation de microbiote fécal (TMF)** (8 positifs, 1% ; 2 rotavirus et 6 entérovirus) ; et recherche du **SARS-CoV-2 dans 288 selles** (2,1% de positifs).
- gastro-entérites infantiles à rotavirus pour lesquelles le CNRvge réalise une surveillance moléculaire continue afin d'apprécier l'impact de la vaccination sur l'évolution ou l'émergence des génotypes du rotavirus : analyse de 549 prélèvements dans lesquels sont retrouvés une prépondérance de G3eP[8] (50,6%) et G3P[8] (22,6%), suivis des G1P[8] (10,1%), G9P[8] (9,3%) et G12P[8] (4,5%), et un très faible circulation des G2P[4] (0,8%).
- gastro-entérites épidémiques en EHPAD ou cas groupés de gastro-entérites investigués en collaboration avec SpF, les CIRE, les ARS, les EHPAD et les LABM: investigations virologiques de 125 épidémies (362 prélèvements), survenues toute l'année avec un pic entre novembre et mars, dont 80,8% sont positives à un virus (101 norovirus dont 40 GII.4 2012-Sydney[P16], et 22 autres virus entériques); 99 (79,2%) épidémies en EHPAD ou dans des hôpitaux; transmission le plus fréquemment de personne-à-personne (36,8%) mais un tiers des épidémies sont d'origine inconnue et un quart d'origine alimentaire.

Executive summary

Highlights

The NRC for gastroenteritis viruses (NRCgev) is located in the Laboratory of Biology and Pathology of the University Hospital of Dijon Bourgogne, within the department of microbiology and transmissible agents, and directed by Pr. Alexis de ROUGEMONT. Its diagnostic and research activities rely on 4 medical biologists, 2 hospital engineers, 6 technicians and 1 secretary.

The NRCgev has missions of expertise, advice, monitoring and alert in connection with Santé publique France (SpF) in the field of viral gastroenteritis. In France as in Europe, viral gastroenteritis poses mainly a problem of morbidity, but which is polymorphic because two viruses are the main agents: rotaviruses and noroviruses. Three groups of patients are mainly concerned: children for rotavirus, elderly people living in communities for norovirus, and finally the immunocompromised. These infections occur regularly in winter or by sudden food- or waterborne outbreaks (clusters).

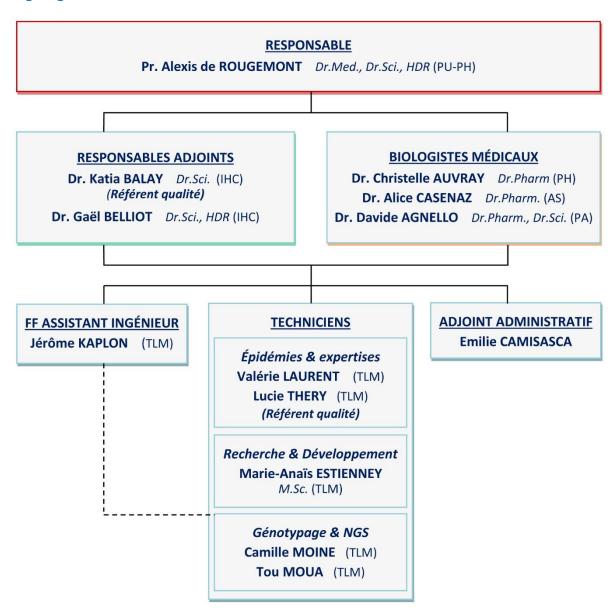
In this context, the NRCgev has focused its actions around the following 3 main axes (2023 report):

- **expertise activities** where the NRCgev provides assistance in the diagnosis of sometimes complex cases, the follow-up of fragile patients and the therapeutic approach of clinicians: virological investigations in **256 immunocompromised** (28.7% positive, including 46 norovirus); virological expertise of **839 sporadic cases** (56.5% positives, including 214 noroviruses, 86 rotaviruses, 84 sapoviruses and 38 adenoviruses); virological assessment of **820 samples before fecal microbiota transplantation (FMT)** (8 positive, 1%; 2 rotaviruses and 6 enteroviruses); and search for **SARS-CoV-2 in 288 stools** (2.1% positives).
- infantile rotavirus gastroenteritis for which the NRCgev carry out continuous molecular monitoring in order to assess the impact of vaccination on the evolution or emergence of rotavirus genotypes: **analysis of 549 samples** in which a **preponderance of G3eP[8] (50.6%)** and **G3P[8] (**22.6%) is found, followed by **G1P[8] (**10.1%), **G9P[8] (**9.3%) and **G12P[8] (**4.5%), and very low circulation of **G2P[4] (**0.8%).
- gastroenteritis outbreaks in nursing home or clusters investigated in collaboration with SpF, the Regional Intervention Cells (CIRE), the Regional Health Agency (ARS), nursing homes and private laboratories: virological investigations of **125 epidemics** (362 samples), occurring throughout the year with a peak between November and March, of which 80.8% are positive for a virus (101 noroviruses including 40 GII.4 Sydney[P16] and 22 other enteric viruses); 99 (79.2%) outbreaks in nursing homes or hospitals; most frequently person-to-person transmission (36.8%) but the origin is unknown in around a third of outbreaks and foodborne in a quarter of them.

1. Missions et organisation du CNR

Les missions et l'organisation du CNR des virus des gastro-entérites sont détaillées dans **l'annexe 1**. Elles ont été définies dans le cahier des charges spécifiques du CNR paru en 2022 pour la période 2023-2027. Aucune modification n'est intervenue à ce niveau en 2023.

Organigramme



Démarche Qualité

Le laboratoire de Biologie et Pathologie du CHU Dijon Bourgogne, dont fait partie le CNR des virus des gastro-entérites, est accrédité selon la norme NF EN ISO 15189 V2012 (n°8-3125). Le CNR virus des gastro-entérites, à l'instar de la fédération de microbiologie, est accrédité COFRAC pour toute la filière de biologie moléculaire du pré- au post-PCR. La détection des norovirus dans les selles a été accréditée en octobre 2016. L'accréditation est toujours en attente d'extension depuis 2019 et de la visite du COFRAC en virologie moléculaire.

2. Activités d'expertise

Éléments clefs de l'activité d'expertise du CNRvge en 2023 :

- délai moyen de rendu des résultats pour norovirus de 2,7 jours et d'un dossier complet 3,1 jours (médiane de 2 jours)
- expertises virologiques de 125 épidémies de cas groupés : 101 souches de norovirus dont 84,2% de GII (41,6% de GII.4, majoritairement des GII.4 2012-SydneyP[16]) et 15,8% de GI.
- investigations virologiques chez 256 patients immunodéprimés : 28,7% de patients positifs et prépondérance des norovirus (46 souches).
- expertises virologiques de 839 cas sporadiques: 56,5% de patients positifs et prépondérance des norovirus (214 souches; 89,6% de GII), rotavirus (86 souches), sapovirus (84 souches) et adénovirus (38 souches dont 42,1% AdV-F)
- bilan virologique de 24 selles pour transplantation de microbiote fécal et 796 selles dans un cadre contractuel ou de partenariat.
- recherche du coronavirus SARS-CoV-2 dans les selles (selon DPS de l'ANSM): 288 selles investiguées dont 6 positives (2,1%).

2.1 Évolution des techniques

Quelques mises à jour mélioratives de techniques de détection en RT-qPCR ont été publiées sur le site internet en 2023. Le développement des techniques de RT-qPCR pour la détection des cosavirus et salivirus (*Picornaviridae*) et des bufavirus/tusavirus (*Parvoviridae*) est toujours en cours, ainsi que le développement des techniques de séquençage haut-débit (NGS) pour la détection des virus entériques ARN dans les selles sur plate-forme Illumina.

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses

Au cours de l'année 2023, nous avons procédé à l'évaluation d'une nouvelle trousse multiplex pour la détection de virus entériques dans les fèces humaines (aka « panel GI » : norovirus GI/GII, rotavirus A, adénovirus F40/F41, sapovirus GI/GII/GIV/GV et astrovirus) : le **kit Elitech GI Viral PLUS ELITE MBG**® sur la plateforme ELITe InGenius. Au total, près de 400 échantillons de selles caractérisées ont été testés sur chaque kit avec un panel large de génotypes représentatifs des souches circulantes. Par ailleurs, le CNRvge a renouvelé sa campagne d'EEQ norovirus pour la certification COFRAC des procédés de détection dans les laboratoires de biologie médicale publics et privés en s'appuyant sur le CRB Ferdinand-Cabanne du CHU Dijon Bourgogne. Environ une quarantaine d'établissements ont adhéré au programme.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Des réactifs pour le diagnostic des norovirus et des rotavirus sont désormais largement commercialisés. De ce fait, la demande de transfert de techniques se pose rarement. Pour répondre à la demande des laboratoires, les procédures de référence pour la détection virale par qPCR/RT-qPCR sont disponibles sur le site internet (www.cnr-ve.org). Nous assurons un soutien technique à distance si nécessaire.

Néanmoins, la demande la plus fréquente des laboratoires français, comme étrangers, est **la fourniture de témoins positifs**. Nous disposons à cet effet d'un stock d'échantillons de fèces dont le virus est parfaitement caractérisé. Cette fourniture se formalise par la mise en place d'EEQ norovirus et rotavirus pour la certification COFRAC des procédés de détection dans les laboratoires de biologie médicale publiques et privés sous la forme d'un abonnement (environ 40 laboratoires).

En 2023, une aide a été particulièrement apportée au laboratoire Bioressources et Sécurité Sanitaire des Aliments à la Faculté des Sciences et Techniques de Marrakech, Maroc, afin de monter les techniques de détection dans les eaux et les aliments des virus entériques (rotavirus, norovirus, adénovirus) et des virus des hépatites A et E. Les techniques et des témoins positifs ont été fournis à cet effet.

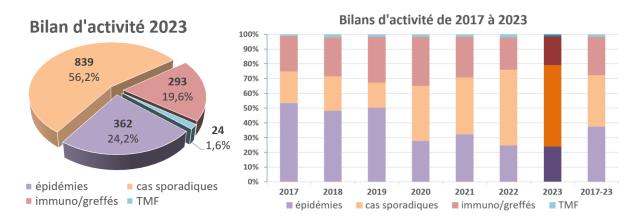
2.4 Collections de matériel biologique

Nos collections de selles sont référencées au Centre de Ressources Biologiques (CRB) Ferdinand-Cabanne du CHU de Dijon dans la section « microbiologie » en 4 collections distinctes : « rotavirus », « norovirus », « autres virus » et « selles négatives ». Une filière spécifique a été mise en place pour le traitement et l'archivage des selles au CRB avec l'acquisition d'un nouveau PSM dédié et une étiqueteuse spécifique. La filière est certifiée ISO 9001 et ISO 20387.

Nos prélèvements, souches caractérisées, VLP et anticorps sont disponibles à tous les laboratoires publics qui en font la demande dans un but d'évaluation de leurs techniques de diagnostic. La mise à disposition de ces matériels biologiques viraux à des sociétés privées est possible dans le cadre d'un contrat entre ces sociétés et notre établissement.

2.5 Activités d'expertises

Au total, **1494 échantillons** provenant d'épidémies groupées (19,6%), de patients immunodéprimés/greffés (24,2%), de cas sporadiques (56,2%) ou d'expertises spécifiques (1,6%) ont été analysés par le CNR en 2023, auxquels peuvent être ajoutés **796 échantillons pour qualification du don (TMF)**.



2.5.1 Investigations virologiques des épidémies de cas groupés

2.5.1.1 Données épidémiologiques

Dans la quasi-totalité des épidémies, l'alerte a été effectuée directement ou indirectement via SpF, les CIRE ou les délégations territoriales des ARS concernées. Les prélèvements ont été transmis par des laboratoires publics ou privés, ou directement par l'établissement concerné par l'épidémie. L'acheminement a été effectué par voie postale dans la plupart des cas ou, lorsque le nombre de prélèvements le justifiait, par un transporteur agréé (p. ex. la société TSE à Lyon).

En 2023, nous avons expertisé 125 épidémies dont 101 étaient positives pour au moins un virus entérique soit 80,8% (pour 88,1% d'entre elles, un norovirus était retrouvé seul ou associé à un autre virus) (Tableau 1). Si on analyse les 24 épidémies « négatives » (19,2%), on constate que pour 4 (16,7%) et 9 (37,5%) d'entre elles nous n'avions qu'un ou deux prélèvements, respectivement (soit dans plus d'un cas sur deux). Or, l'observation des données montre qu'en disposant de 3 à 4 prélèvements par épidémie nous pouvions prouver l'étiologie d'une épidémie quand elle est virale (Tableau 2).

Entre 2012 et 2022, Nous avons expertisé 2422 épidémies et détecté un virus pour 1963 d'entre elles soit 81,1%. Nous avons retrouvé un norovirus seul ou associé à d'autres virus pour 90,6% (1778) de ces épidémies positives.

Au total en 2023, 362 échantillons ont été analysés, soit une moyenne de 2,9 ±1,6 échantillons et une médiane de 3 échantillons par épidémie :

- 101 épidémies « positives » comprenant : 298 prélèvements analysés, soit une moyenne de 3,0 ±1,6 échantillons et une médiane de 3 échantillons analysés par épidémie, dont 238 positifs, soit une moyenne de 2,4 ±1,4 positifs et une médiane de 2 positifs par épidémie,
- 22 épidémies « négatives » comprenant 64 prélèvements analysés, soit une moyenne de 2,7 ±1,5 échantillons et une médiane de 2 échantillons analysés / épidémie.
- rapport (échantillons positifs / analysés): 65,7% des échantillons analysés contenaient au moins 1 virus, et 79,9% des échantillons issus des épidémies « positives » contenaient au moins 1 virus.

Pour 59 des 101 épidémies « positives », le nombre de prélèvements positifs correspondait exactement au nombre de prélèvements reçus au CNR. Cette proportion est globalement plus élevée que celles observées les années précédentes avec 58,4% d'adéquation contre 62,3% (2022), 53,2% (2021), 52,4% (2020), 47,7% (2019), 49,0% (2018) et 50,3% (2017), et supérieure à la moyenne de l'ensemble de la période 2012-2022 (51,8%).

Tableau 1 : Tableau annuel comparatif des prélèvements analysés entre 2017 et 2023

	!		!f4! -					vir	us				étiologie
е	épidémies infection		infectio	ns	NoV	SaV	RVA	AdV	AstV	AiV	EV	autres	inconnue
	2017	237	mono:	173	155	3	12	2	1	0	0		58
	20	231	mixtes:	6	6	3	3	0	1	0	0	-	(24,5%)
	2018	184	mono:	135	119	8	7	1	0	0	0	•	39
	20	104	mixtes:	10	8	7	3	2	2	2	0	-	(21,2%)
7-22	2019	214	mono:	157	144	2	6	4	1	0	0		44
201	20		mixtes:	13	13	8	2	2	0	2	5	-	(20,6%)
Mandat 2017-22	2020	112	mono:	74	70	0	3	0	0	0	1	-	30
Маг	20	112	mixtes:	8	7	3	1	3	0	0	3	-	(26,8%)
	2021	119	mono:	81	72	0	3	3	2	0	0	1*	27
	20	119	mixtes:	11	10	4	2	6	0	0	0	2*	(22,7%)
	2022	99	mono:	68	61	0	2	2	2	0	0	1*	22
	20	ขย	mixtes:	9	8	2	3	3	2	1	0	3*	(22,2%)
2023-27	2023	125	mono:	93	82	6	1	2	2	0	0	0	24
202	20	125	mixtes :	8	7	3	4	0	0	2	1	0	(19,2%)

NoV: norovirus; SaV: sapovirus; RVA: rotavirus; AdV: adénovirus; AstV: astrovirus; AiV: virus Aichi; EV: entérovirus; *SARSCoV2

Tableau 2 : Distribution des épidémies selon le nombre de prélèvements analysés et le nombre de prélèvements positifs

2021		Nombre de prélèvements analysés												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total			
	0	4	9	6	4				1		24			
tifs	1	18	8	7	1						34			
de positifs	2		13	13	1	1					28			
	3			18	3	2					23			
Nombre prélèvements	4				4	2			1		7			
N N N	5					4		1			5			
pré	6						1	1			2			
	7							1		1	2			
Total		22	30	44	13	9	1	3	2	1	125			

2.5.1.2 Principales souches virales caractérisées

Les norovirus (Tableau 3)

- 101 souches de norovirus ont été caractérisées en 2023 dans 89 épidémies dont :
 - 16 souches de NoV GI, soit 15,8%; 85 souches de NoV GII, soit 84,2%,
 - de 2012 à 2022 : 1826 souches caractérisées dans 1692 épidémies dont 15,3% de NoV GI et 84,7% de NoV GII. Cette différence GI/GII pourrait s'expliquer par le mode de transmission (hydrique, alimentaire ou de personne-à-personne).
- le génotype GII.4 représentait 41,6% des NoV avec 42 souches dont :
 - 40 souches GII.4 2012-Sydney[P16], NoV recombinant prédominant apparu en 2016,
 - 1 souche GII.4 2012-Sydney[P31], NoV recombinant apparu au début des années 2010,
 - 1 souche GII.4 2012-Sydney.
- le génotype Gll.17 poursuit sa circulation avec 17,8% des NoV détectés soit 18 souches (4,4% à 22,2% entre 2017 et 2022). Il s'agit du variant Gll.17 Kawasaki-308 qui avait émergé en Europe en 2016.
- les autres génotypes (41 souches) dont quelques recombinants (4 souches) associés aux génotypes Gl.5, Gll.3,
 Gll.6 et Gll.12 ont circulé sur la période avec des fréquences similaires.
- les NoV GI ont été impliqués dans les épidémies avec une fréquence de 15,8% soit 16 souches dans 14 épidémies représentant 6 génotypes différents sur 9 de GI.1 à GI.6 dont un recombinant associé au GI.5.

 Tableau 3 : Tableau récapitulatif des souches de norovirus caractérisées de 2018 à 2023.

			201	8		201	9		202	0		202	1		202	22		202	3
	Norovirus	GI	GII	%	GI	GII	%	GI	GII	%	GI	GII	%	GI	GII	%	GI	GII	%
	GI non typable	4		2,5%	4		2,2%	1		1,1%	1		1,1%	1		1,4%	1		1,0%
	GI.1	12		7,5%	22		12,2%	7		7,8%	2		2,3%				1		1,0%
	Gl.2	5		3,1%	3		1,7%	6		6,7%				1		1,4%	2		2,0%
(G)	GI.3	1		0,6%	10		5,5%	2		2,2%	1		1,1%	1		1,4%	4		4,0%
	GI.3P[13]			= 00/	2		1,1%			4 40/				1		1,4%			
Génogroupe	GI.4	8		5,0%	2		1,1%	1		1,1%							2		2,0%
Jo	GI.5	4		2,5%	2		1,1%										4		4,0%
ou	GI.5[P4] GI.6	4		0,6% 2,5%	2		1,1%	2		2,2%	2		2,3%	1		1,4%	1 1		1,0% 1,0%
Gé	GI.6P[11]	2		1,3%			1,170	1		1.1%			2,070	!		1,470	<u> </u>		1,070
	GI.7	6		3.8%	1		0.6%			1,170									
	Gl.8																		
	GI.9										1		1,1%						
	Gll non typable		4	2,5%		6	3,3%		6	6,7%		6	6,9%		2	2,8%		5	5,0%
	GII.1						•												
	GII.1[P30]														1	1,4%			
	GII.2		3	1.9%		2	1,1%					1	1,1%			,		3	3,0%
	GII.2[P16]		16	10,0%		1	0,6%		1	1,1%		19	21,8%		2	2,8%			-,-/0
	GII.3			- 3,370		2	1,1%			.,./0		2	2,3%		2	2,8%		1	1,0%
	GII.3[P8]					_	.,.,0						_,~,		_	_,070		1	1,0%
	GII.3[P12]		1	0,6%								2	2,3%						
	GII.3[P16]		1	0,6%		2	1,1%												
	GII.3[P30]		2	1,3%		5	2,8%					1	1,1%		1	1,4%			
	GII.4 1987-Bristol																		
	GII.4 2006a-Yerseke																		
	GII.4 2006b-DenHaag					1	0,6%								ļ				
	GII.4 2009-NewOrleans		1	0,6%		1	0,6%												
	GII.4 2012-Sydney [P4 2004-Hunter]		3	1,9%					3	3,3%									
	GII.4 2012-Sydney					_													
	[P4 2009-NewOrleans]		1	0,6%		2	1,1%		7	7,8%									
	GII.4 2012-Sydney		1	0,6%		5	2,8%		3	3,3%		7	8,0%		5	7,0%		6	5,9%
	GII.4 1987-Bristol[P16]		1	0,6%															
=	GII.4 2012-Sydney[P16]		51	31,9%		67	37,0%		16	17,8%		25	28,7%		25	35,2%		35	34,7%
Génogroupe	GII.4 2012-Sydney[P21]		4	2,5%															
gro	GII.4 2012-Sydney[P31]		10	6,3%		6	3,3%		2	2,2%		8	9,2%		9	12,7%		1	1,0%
noi	GII.5[P22]			-,		1	0.6%		_	_,_,,			-,-/-			,			.,.,.
Gé	GII.6		1	0,6%		4	2,2%		2	2,2%				•	ļ			2	2,0%
	GII.6[P7]		1	0,6%		11	6,1%		2	2,2%		1	1,1%		1	1,4%		5	5,0%
	GII.7			0,070		2	1,1%			2,270		1	1,1%		1	1,4%		J	0,070
	GII.7[P6]						1,170		2	2,2%		'	1,170			1,770			
	GII.8			<u> </u>		4	2,2%		2	2,2%		1	1,1%			<u> </u>		7	6,9%
	GII.10					1	0,6%		1	1,1%									,
	GII.12																		
	GII.12[P16]																	1	1,0%
	GII.13		2	1,3%															
	GII.13[P16]					1	0,6%		1	1,1%									
	GII.13[P21]															4 407			
	GII.14		^	4 20/											1	1,4%			
	GII.15 GII.16		2	1,3% 0,6%											1	1,4%			
	GII.16 GII.16[PNA7]		<u> </u>	U,0%			<u> </u>								2	1,4% 2,8%			
	GII.16[PNA7] GII.17		7	4,4%		8	4,4%		20	22,2%		6	6,9%		10	2,0% 14,1%		18	17,8%
	GII.17		1	7,470		1	0,6%		20	££,£70		U	U,370		10	14,170		10	17,070
	GII.22						0,070												
	GIV.1																		
	total	47	113		48	133		20	68		7	80		5	66		16	85	
	%		ļ	160		ļ	181		ļ	88		.	87		ļ	71			101
	70	29,4	70,6		∠0,5	73,5		22,7	77,3		8,0	92,0		7,0	93,0		15,8	84,2	

Les autres virus détectés en 2023 (22 souches) :

- rotavirus: 6 souches ont été caractérisées dans 5 épidémies dont 1 souche G3P[8], 1 G3eP[8], 1 G9P[8].
- sapovirus: 9 souches ont été caractérisées dans 9 épidémies dont 7 souches Gl.2, 1 souche Gll.5.
- astrovirus : 2 souches dans 2 épidémies de type 4.
- adénovirus : 2 souches dans 2 épidémies non typables.
- Aichi virus : 2 souches dans 2 épidémies de types A et B.
- entérovirus : 1 souche dans 1 épidémie.

2.5.1.3 Conclusions sur les virus entériques caractérisés

Comme à chaque saison, les norovirus sont présents dans la majorité (88,1%) des épidémies de cas groupés de gastro-entérites et représentent la majorité (82,1%) des virus isolés des selles analysées. Il s'agit essentiellement de norovirus du génogroupe II (84,2% des norovirus détectés et 69,1% des virus détectés).

Jusqu'ici les variants du génotype GII.4 étaient prédominants et se succédaient selon un cycle de 2 à 3 années. Depuis 2017, les variants recombinants prédominent, en particulier le GII.4 2012-SydneyP[16] qui a émergé en 2016 en France et qui représente 34,7% des souches de norovirus caractérisées. Le génotype GII.17 Kawasaki-308, qui avait émergé au cours de l'hiver 2015-2016 avec presque 45% des souches de norovirus caractérisées, reste un des génotypes majeurs de norovirus responsable d'épidémies de cas groupés en 2023 avec 17,8%.

Au cours de l'année 2023, les norovirus GI ont été plus fréquemment impliqués dans les épidémies avec une fréquence de 15,8% contre 7,0% en 2022, 8,0% en 2021, 22,2% en 2020, 29,4% en 2019 (la moyenne étant de 16,2% au cours des 10 dernières années).

Le nombre d'épidémies groupées a montré un regain cette année après 3 saisons au plus bas mais leur nombre reste encore inférieur à la période pré-COVID.

2.5.2 Bilan virologique avant transplantation de microbiote fécal

En 2023, nous avons analysés 24 échantillons de selles de divers CHU (Créteil, Clermont-Ferrand, Nantes et Paris) dans le cadre de TMF à visée thérapeutique. Aucun don n'a été disqualifié.

Nous participons depuis 2014 à divers programmes de recherche sur les traitements à l'aide de la TMF, notamment avec l'équipe du Pr. Harry SOKOL de l'APHP (études REBALANCE/MIRACLE sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)), de BIOFORTIS (Mérieux NutriSciences) et du CHU de Clermont-Ferrand (étude TMF Allo) via des accordscadres. Dans ce cadre, **796 prélèvements de selles ont été analysés en 2023 pour qualification du don**, dont 8 échantillons (1,0%) ont été disqualifiés après détection de rotavirus (2 échantillons) ou d'entérovirus (6 échantillons).

Notre expérience a été mise à disposition des autres laboratoires afin de favoriser l'accès à cette nouvelle thérapeutique.

2.5.3 Investigations virologiques de cas sporadiques

2.5.3.1 Surveillance de patients immunodéprimés (Figure 1)

Nous avons reçu 293 selles représentant le suivi de 256 patients. Nous n'avons reçu un seul prélèvement pour 230 patients, 2 prélèvements pour 18 patients, 3 pour 6 patients, 4 pour 1 patient et 5 pour 1 patient. Au total, 84 (28,7%) selles chez 80 (34,8%) patients étaient positives pour 1 virus (72 patients), 2 virus (7 patients) ou 3 virus (1 patient). Par ordre de fréquence : 46 norovirus (42 patients), 13 sapovirus (13 patients), 12 rotavirus (12 patients), 9 adénovirus (9 patients), 7 entérovirus (7 patients) et 3 astrovirus (3 patients). À noter 3 SARS-CoV-2 (3 patients) ont été détectés.

Les souches virales caractérisées chez ces sujets immunodéprimés correspondaient à 93 souches dont :

- norovirus : 46 souches (Tableau 4)
 - 5 souches de NoV-GI, soit 10,9% des norovirus détectés,
 - 41 souches de NoV-GII, soit 89,1% des norovirus détectés dont 5 variants de souches GII.4 (31,7%).
- sapovirus: 13 souches dont 7 souches Gl.2, 2 souches l.3 et 2 souches Gll.5.
- rotavirus: 12 souches dont 1 souche G3eP[14] (le reste étant non typable car Ct>36).
- adénovirus: 9 souches dont 1 souche entérique F et 7 souches non entériques (types B, C ou D).
- entérovirus : 7 souches (transmises au CNR entérovirus pour typage).
- astrovirus: 3 souches dont 2 souches type 4 et 1 souche type 1.
- SARS-CoV-2: 3 souches.

Tableau 4. Détail des typages des 46 souches de norovirus détectés chez des immunodéprimés en 2023

	Souches de norovirus	nombre	Souches de norovirus	nombre
<u>5</u>	GI non typables* GI.3	2 1	GI.5	2
Génogroupe II	GII non typables* GII.2 GII.2[P16] GII.2[P21] GII.3 GII.4 1987-Bristol[P4 2004-Hunter] GII.4 2009-NewOrleans GII.4 2012-Sydney	11 1 1 2 1 1 1	GII.4 2012-Sydney[P16] GII.4 2012-Sydney[P31] GII.6 GII.6[P7] GII.7 GII.8 GII.12[P33] GII.17	7 2 1 5 3 1 1

^{*} charge virale trop faible

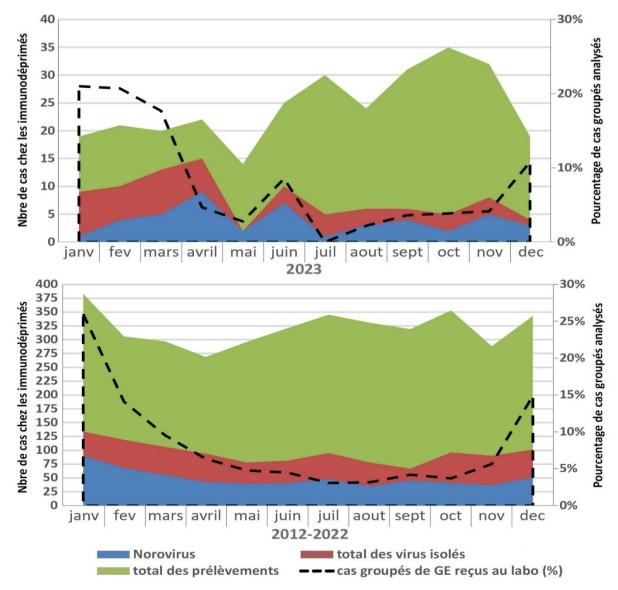


Figure 1 : Répartition saisonnière des virus isolés des selles diarrhéiques des patients immunodéprimés (1 prélèvement/patient) (a) 293 demandes entre janvier 2023 et décembre 2023 ; (b) 3886 demandes entre janvier 2012 et décembre 2022.

2.5.3.2 Diagnostic de cas sporadiques de diarrhées aiguës (Figure 2)

En 2023, nous avons analysés les selles de **726 patients (839 prélèvements)** souffrant de diarrhée aiguë et provenant de CHR, CHU ou LABM de toute la France. La moyenne d'âge était à 25,1 ans et la médiane à 4,5 ans [1 jours ; 99,8 ans]. En tout **410 (56,5%) patients étaient positifs** pour au moins 1 virus entérique dont 34 patients présentaient 2 virus dans les selles, 2 patients présentaient 3 virus et 1 patient présentait 4 virus.

En tout, 467 virus ont été détectés dont par ordre décroissant de fréquence :

- norovirus: 214 souches (Tableau 5): 19 souches de NoV-GI, 167 souches de NoV-GII, soit 89,8% des norovirus typables dont 4 variants de souches GII.4 (44,3%) et 28 souches non génogroupables (Ct>36).
- rotavirus: 86 souches dont 26 G9P[8], 22 G3eP[8], 7 GeP[8], 7 G1P[8], 3 G12P[8], 2 G2P[8], 1 G3P[9] et 18 souches non typables (Ct>36).
- sapovirus: 84 souches dont 44 Gl.2, 9 Gll.5, 5 Gl.1, 4 Gll.1, 3 Gl.3, 1 GlV.1 et 18 souches non typables (Ct>36).
- adénovirus: 38 souches dont 16 souches entériques F40/F41, 3 souches A31, 3 souches A, 1 souche B, 8 souches C, 1 souche D et 6 souches non typables (Ct>36).
- entérovirus: 24 souches dont 1 entérovirus (EV71), 9 echovirus (E18 (5) et E9 (4)), 5 rhinovirus (A22, C19, C41 (2) et C54), 1 coxsackie (A9) et 8 souches non typables (Ct>36).
- astrovirus: 11 souches dont 5 hAstV-4, 1 hAstV-1, 1 hAstV-3, 1 hAstV-5, 1 hAstV-8 et 2 souches non typables (Ct>36).
- paréchovirus : 2 souches PEV-4.
- aichivirus: 1 souche non typable (Ct>36).
- bocavirus : 2 souches.
- coronavirus: 3 souches SARS-CoV-2.

Tableau 5. Détail des typages des norovirus détectés dans les cas sporadiques en 2023

(* charge virale trop faible)

	Souches de norovirus	nombre	Souches de norovirus	nombre
	GI non typables*	1	GI.3	4
5	GI.1[P11]	1	Gl.5	2
	GI.2	7	Gl.6	4
	GII non typables*	6	GII.4 2012-Sydney[P16]	52
	GII.1[P33]	2	GII.4 2012-Sydney[P31]	4
	GII.2	3	GII.6	6
	GII.2[P16]	1	GII.6[P7]	3
5	GII.3	13	GII.7	2
O	GII.3[P12]	10	GII.8	5
	GII.3[P13]	1	GII.12[P16]	1
	GII.3[P30]	1	GII.17	36
	GII.4 2007-Osaka	1	GII.17[P31]	3
	GII.4 2012-Sydney	17		

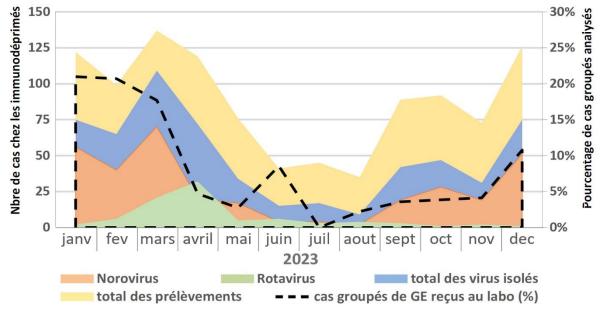


Figure 2 : Répartition saisonnière des virus isolés des selles diarrhéiques des 726 cas isolés analysées entre janvier 2023 et décembre 2023 (1 prélèvement/patient).

2.5.4 Délai de restitution des résultats

Afin de répondre au mieux au besoin d'un résultat diagnostic rapide pour le traitement des épidémies groupés et des cas sporadiques, le CNR s'est organisé afin de réduire au maximum les délais de restitution des résultats d'analyse. La recherche des norovirus GI et GII dans les selles, analyse accréditée COFRAC, est l'analyse principale qui sert de baromètre pour l'évaluation des délais de restitution.

L'analyse « norovirus GI/GII » est majoritairement réalisée dans un délai inférieur à 7 jours avec un pic 1 et 2 jours, et une moyenne de 2,7 jours contre 2,3 j (2017), 2,5 j (2018), 2,6 j (2019), 2,8 j (2020), 2,8 j (2021) et 3,1 j (2022) et, respectivement, avec des médianes de 2 à 3 jours (Figure 3).

Il est important de noter que les augmentations d'activité n'impactent que peu le délai de rendu des résultats pour la recherche de norovirus. Enfin, le délai de rendu d'un dossier complet (panel d'analyses allant jusqu'à 10 virus) au cours de l'année 2023 est de 3,1 jours avec une médiane à 2 jours.

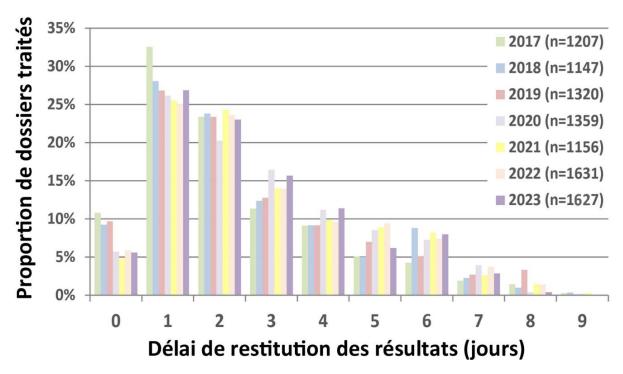


Figure 3 : Délai de restitution des résultats d'analyse de norovirus dans les selles de 2017 à 2023

Un allongement du délai de restitution peut être dû à : un rajout de l'analyse en seconde intention, un traitement en deux temps, une inhibition sur une autre analyse qui nécessite de répéter l'analyse, un jour férié qui décale la mise en œuvre des autres analyses ou à une analyse d'un autre virus fait tardivement.

2.5.5 Recherche de SARS-CoV-2 dans les selles

Fort de son expérience dans la détection des virus dans les matrices fécales, le CNRvge a mis au point une technique de détection de coronavirus SARS-CoV-2 dans toutes les selles qui lui étaient adressées (*le statut virologique pour SARS-CoV-2 n'étant pas connu*). Un dossier de validation de méthode a été formalisée selon les recommandations de l'ANSM et le CNRvge participe à la détection de SARS-CoV-2 pour la qualification des selles de donneurs TMF dans les études thérapeutiques. Depuis janvier 2023, la recherche n'est plus faite systématiquement dans toutes les selles reçues au CNR.

Sur un total de **288 selles investiguées entre janvier et décembre 2023**, seules 6 (2,1%) selles étaient positives pour SARS-CoV-2 chez des patients dont la moyenne d'âge était de 51,3 ans [8 semaines; 95 ans] (médiane = 53 ans; 4 femmes pour 2 hommes): 4 greffés (néphrologie) et 2 hospitalisés (pédiatrie, maladies infectieuses). (**Figure 4**)

À noter : dans le cadre de la qualification virologique de 797 dons pour TMF, 0 échantillon était positif pour SARS-CoV-2.

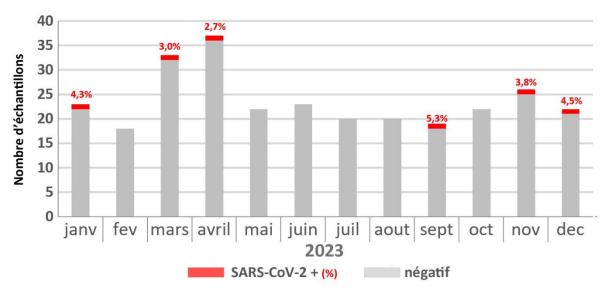


Figure 4 : Répartition saisonnière et statut des échantillons testés pour SARS-CoV-2 dans 288 selles entre janvier 2023 et décembre 2023 (1 prélèvement/patient).

2.6 Activités de séquençage

Séquençage Sanger

Le CNRvge a accès en routine à une plate-forme de séquençage Sanger pour le génotypage des souches de virus détectées dans les échantillons de selles qui lui sont confiés (norovirus, rotavirus, sapovirus, astrovirus, adénovirus et Aichi virus); NB: les souches d'entérovirus et parechovirus détectées sont systématiquement adressées pour typage au CNR entérovirus). Depuis 2023, la plate-forme s'est dotée d'un nouveau séquenceur ABI 3500xL Dx en remplacement de son ancien ABI 3130xL. Les préparations de séquençages, réactions et purifications, sont effectuées par l'équipe technique du CNRvge une ou deux fois par semaine. Au total, 1191 souches (42,0%) ont été typées par séquençage en 2023 pour un volume de 2839 échantillons analysés. Il s'agit cependant de typages par séquençage partiel de génomes.

Séquençage NGS

Le CNRvge a un accès limité à une plate-forme de séquençage haut-débit comportant actuellement deux séquenceurs Illumina[©] (MiSeq[®] et NextSeq[®] 550) hébergés sur la Plate-forme de Biologie Hospitalo-Universitaire (PBHU) du CHU Dijon Bourgogne. Le CNR est en cours d'acquisition, avec la Fédération de Microbiologie et l'aide de la Direction du CHU Dijon Bourgogne, d'un séquenceur Illumina® NextSeq® 1000 à l'orée 2023-24 et nécessitera une optimisation du pipeline afin de l'automatiser. La mise en place des activités de séquençage NGS sur prélèvements de selles est une approche complexe qui est volontairement limitée à la détection des virus ARN majoritairement responsables des gastro-entérites chez l'homme. De nombreuses interférences existent avec notamment les ARN génomiques de l'hôte mais surtout les ARN ribosomaux du microbiote et du mycobiote intestinaux. Le CNR est actuellement en capacité d'effectuer des analyses de type NGS pour le séquençage du génome complet des norovirus et des rotavirus dans les selles mais elles seront prochainement disponibles pour des analyses selon plusieurs axes : détection pan-virale métagénomique, investigation des cas négatifs complexes (en particulier chez l'immunodéprimé), le séquençage complet de génome de souches d'intérêt autres que norovirus et rotavirus, l'identification de souches vaccinales de rotavirus (réalisable actuellement par technique Sanger). L'assistant ingénieur du CNRvge a été formé à la bio-informatique pour le traitement des données et bénéficie récemment du support d'un ingénieur bio-informaticien de la plate-forme de génétique du CHU Dijon Bourgogne. Pour le moment, les données peuvent être traitées via les outils Galaxy. Notre logiciel de métagénomique BioNumerics, que nous alimentons en continu depuis plus d'une décennie au sein du CNRvge, n'est malheureusement pas adapté pour les analyses des données NGS sur les virus entériques.

2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Les séquences produites par séquençage Sanger sont transmises pour les norovirus au réseau mondial NoroNet. Les séquences d'intérêt quant à elles sont déposées sur GenBank (NCBI) et/ou European Nucleotide Archive (ENA).

3. Activités de surveillance

Éléments clefs de l'activité de surveillance du CNRvge en 2023 :

- surveillance du réseau national rotavirus: analyses de 549 prélèvements de selles: forte prépondérance des génotypes G3eP[8] (50,6%) et G3P[8] (22,6%), suivis des G1P[8] (10,1%), G9P[8] (9,3%) et G12P[8] (4,5%); très faible circulation du génotype G2P[4] (0,8%) et absence des G4P[8] pour la 6e saison consécutive.
- surveillance des épidémies :
 - analyses de 125 épidémies : survenue tout au long de l'année avec un pic entre novembre et mars
 - 99 (79,2%) des épidémies sont survenues dans les EHPAD ou dans des hôpitaux
 - transmission le plus fréquemment de personne-à-personne (36,8%) mais près d'un tiers des épidémies ont une transmission d'origine inconnue et un quart une origine alimentaire.

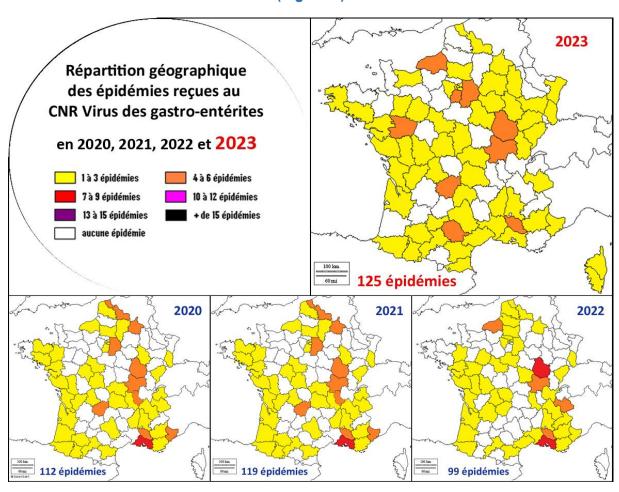
3.1 Description du réseau de partenaires

3.1.1 Réseau de surveillance des cas groupés de gastro-entérites

3.1.1.1 Réseaux de surveillance

- Santé publique France (SpF) et les CIRE, les Délégations territoriales des ARS et d'autre part les services hospitaliers, les CLIN ou les services d'hygiène des établissements de soins.
 - Les **Délégations territoriales des ARS** ou les CIRE notifient les épidémies et déclenchent l'alerte et l'investigation virologique. Plus rarement, l'alerte nous est donnée par un service hospitalier, le CLIN ou le service d'hygiène d'un établissement de soins. Toutes les données nous parvenant sont régulièrement transmises à SpF pour la coordination des investigations épidémiologiques et virologiques. **SpF et les CIRE** réalisent les investigations épidémiologiques.
- Réseau Sentinelles : notre interlocutrice en 2023 état Charly KENGNE KUETCHE.
- Les autres laboratoires de référence :
 - IFREMER Centre de Nantes (Dr. Françoise LE GUYADER): laboratoire de référence pour les virus entériques dans les produits de la mer. Ce laboratoire fait partie du même réseau européen que le nôtre (NoroNet). Nous collaborons étroitement et en temps réel pour tous les cas groupés de gastro-entérites dont l'origine suspectée est un produit de la mer (alerte, investigation, comparaison des souches etc...).
 - **ANSES Unité de virologie des Aliments et de l'eau**, Maisons-Alfort (Dr. Sylvie PERELLE) : laboratoire de référence pour **l'eau et les aliments**. Nous collaborons avec ce laboratoire pour tous les cas groupés de gastro-entérites dont l'origine suspectée est alimentaire ou hydrique (alerte, investigation, comparaison des souches...).
 - ANSES Laboratoire d'Hydrologie de Nancy, 40, Rue Lionnois F-54000 NANCY (Dr Benoît GASSILLOUD).
 - Centre National de Référence Virus des hépatites à transmission entériques (Hépatites A et E). AP-HP Paris Paul Brousse (Pr. Anna- Maria ROQUE-AFONSO) et CHU de Toulouse (Pr. Jacques IZOPET). Nous collaborons étroitement avec ces CNR, notamment pour les épidémies d'origine hydrique ou alimentaire.
 - Centre National de Référence Entérovirus et Paréchovirus, Hospices Civils de Lyon (Dr. Isabelle SCHUFFENECKER) et CHU de Clermont-Ferrand (Pr. Cécile HENQUELL). Nous collaborons étroitement avec les CNR: nous assurons la détection dans les selles, en cas de positivité, le prélèvement ou l'extrait d'acide nucléique est adressé au CNR des entérovirus et paréchovirus pour une caractérisation moléculaire et une enquête virologique spécifique.

3.1.1.2 Provenance des échantillons (Figure 5)



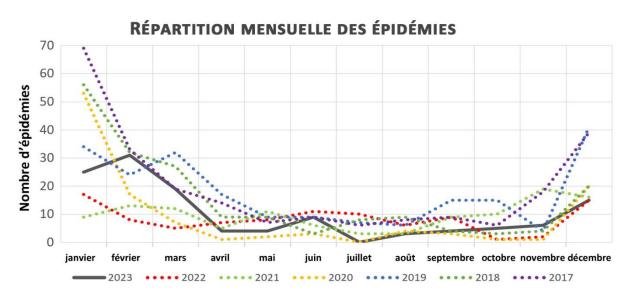


Figure 5 : Épidémies de cas groupés.

(a) Répartition géographique des épidémies reçues. Bilan de l'activité du CNR de 2020 à 2023. À noter que tous les départements nous ont envoyé des prélèvements au moins une fois depuis 2012 à l'exception de l'Eure-et-Loir (28). (b) Répartition mensuelles des épidémies reçues. Bilan de l'activité du CNR de 2017 à 2023.

3.1.2 Réseau de surveillance des gastro-entérites à rotavirus

Historiquement, une surveillance moléculaire des souches de rotavirus en milieu pédiatrique avait été mise en place en prévision de la prochaine disponibilité de vaccins contre rotavirus. Depuis 2004 et surtout l'hiver 2006 nous avons développé un réseau de surveillance épidémiologique et moléculaire des rotavirus comprenant de nombreux CHU et CH répartis sur le territoire. Ce réseau national est connecté à un plus large réseau européen, le réseau **EuroRotaNet** (**Figure 6**).

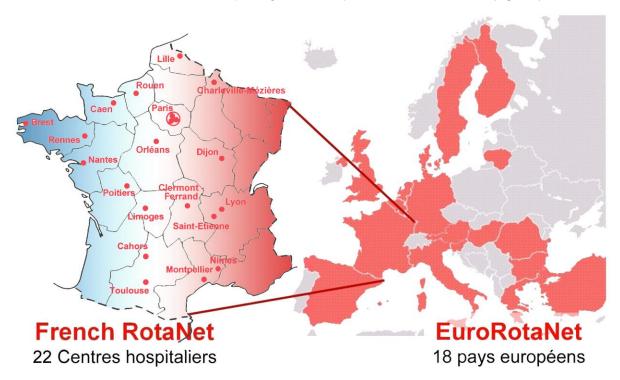


Figure 6 : Répartition des centres participant au réseau national rotavirus en 2023.

La recommandation de la vaccination contre rotavirus, suspendue en 2015, a été de réintroduite dans le calendrier vaccinal par la HAS le 23 juin 2022. Les deux vaccins oraux historiques, Rotarix (GSK) et Rotateq (MSD France) qui avaient reçu l'AMM en 2006, sont désormais inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables à 65% depuis fin 2022. Par conséquent, leurs utilisations, jusqu'ici quasi confidentielles avec une couverture <5% en France, pourraient désormais croître rapidement dans les prochaines années. Dans sa stratégie vaccinale, la HAS recommande tout particulièrement « la poursuite de la surveillance des souches, cruciale pour documenter une éventuelle évolution de la prévalence des souches associées suite à l'introduction de la vaccination contre les infections à rotavirus ». Ce réseau s'inscrit résolument dans ces objectifs.

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

3.2.1 Caractéristiques épidémiologiques des cas groupés

3.2.1.1 Aspect saisonnier des épidémies

La saisonnalité hivernale est très marquée pour les épidémies survenant en EHPAD et hôpitaux, au contraire de celles survenant dans les centres pour adultes ou lors de réceptions (Figure 7). On retrouve cette même différence si l'on compare les épidémies transmises de personne-à-personne (hivernales) de celle transmises par les aliments ou l'eau (toute l'année).

En 2023, 76,0% des épidémies analysées au CNR sont survenues entre novembre et mars (68,8% de 2012 à 2022) et 86,2% entre octobre et avril (79,9% de 2012 à 2022). Cette forte saisonnalité automno-hivernale concerne le plus souvent les épidémies survenant en établissements de soins et non pas celles survenant en collectivités ou dans les restaurants qui ont lieu toute l'année. Cette observation est comparable aux différences de saisonnalité entre les épidémies transmises de personne-à-personne et celles d'origine alimentaire ou hydriques.

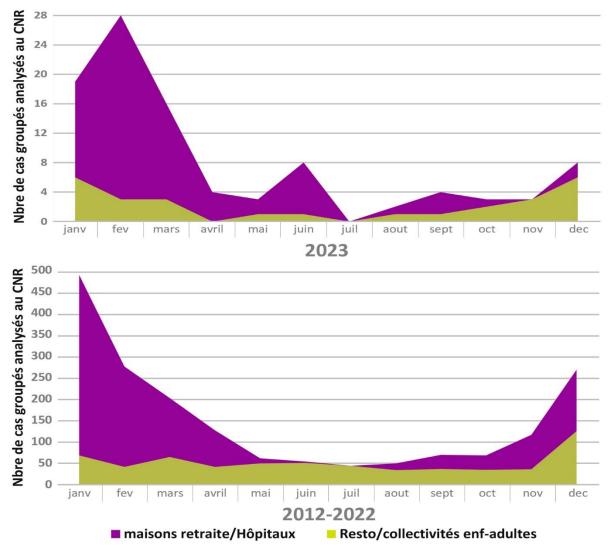


Figure 7 : Répartition temporelle des cas groupés pris en charge par le CNR en fonction de l'origine de l'épidémie. (a) bilan de l'activité du CNR en 2023 et (b) bilan de l'activité de 2012 à 2022.

3.2.1.2 Sites et modes de transmission

Les modes de transmission observés en 2023 sont globalement similaires à l'ensemble de la période 2012-2022 (Tableau 6).

Tableau 6 : Répartition des épidémies selon le site et le mode de contamination.

sites	s/transmissions	pers	-à-pers	inc	connu	alir	nents	hyc	Irique	T	otal
	EHPAD	30	(24,0%)	30	(24,0%)	15	(12,0%)	3	(2,4%)	78	(62,4%)
	hôpitaux	12	(9,6%)	7	(5,6%)	2	(1,6%)	0	-	21	(16,8%)
2023	réception	2	-	1	(0,8%)	13	(5,1%)	0	-	16	(12,8%)
70	centre enfants	1	(3,0%)	2	(1,6%)	2	(1,6%)	1	(0,8%)	6	(4,8%)
	centre adultes	1	-	1	(0,8%)	2	(1,6%)	0	-	4	(3,2%)
	Total	46	(36,8%)	41	(32,8%)	34	(27,2%)	4	(3,2%)		125
	EHPAD	1027	(42,9%)	475	(19,8%)	109	(4,5%)	11	(0,5%)	1559	(67,7%)
22	hôpitaux	129	(5,4%)	92	(3,8%)	26	(1,1%)	0	-	241	(10,2%)
2012-2022	réception	11	(0,5%)	10	(0,4%)	236	(9,8%)	0	-	251	(10,7%)
112	centres enfants	61	(2,5%)	34	(1,4%)	70	(2,9%)	13	(0,5%)	159	(7,4%)
7	centres adultes	20	(0,8%)	25	(1,0%)	46	(1,9%)	1	(<0,1%)	87	(3,8%)
	Total	1248	(52,1%)	636	(26,5%)	487	(20,3%)	20	(1,0%)	2	2396

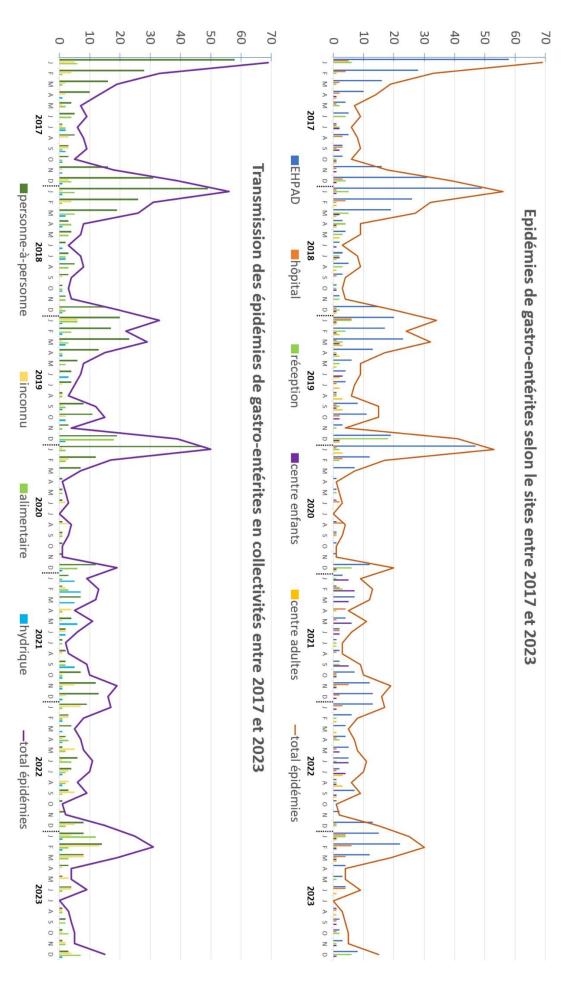


Figure 8 : Lieux et modes de transmission des épidémies de gastro-entérites entre 2017 et 2023.

- Site ou établissement :

En 2023, près des deux tiers des 125 épidémies sont survenues dans des EHPAD avec 78 épidémies (62,4%), ce qui est globalement similaire à ce qui est observé depuis 2012 (67,7%). Les nombres de cas observés dans les hôpitaux (21 ; 16,8%) et les réceptions (16 ; 12,8%) ont augmenté alors qu'en parallèle ceux observés dans les centres ont diminué (10 ; 8,0%). Cette situation peut s'expliquer par le rebond de circulation des virus dans la population, touchant plus particulièrement les personnes âgées, et un recul des précautions sanitaires.

- Mode de transmission :

En 2023, le mode de transmission de personne-à-personne, le plus fréquent, est incriminé dans 46 épidémies soit 36,8% des cas. Cependant, le mode de transmission restait inconnu ou non renseigné pour près d'un tiers des épidémies (41; 32,8%). Une origine alimentaire a été à l'origine de 34 épidémies (27,2%) où 11 épidémies (32,4%; 8,8% de l'ensemble) étaient dues à des fruits de mer. Globalement, ces résultats restent superposables à ceux constatés au cours de la période 2012-2022.

- Relation site et mode de transmission :

En 2023, la majorité des épidémies est advenue dans des EHPAD ou des services hospitaliers mais avec une fréquence similaire qu'au cours de la période 2012-2022 (79,2% vs. 77,9%). Le principal mode de propagation des virus entériques dans ces établissements était une transmission de personne-à-personne (42,4% en 2023 vs. 64,2% de 2012 à 2022). Cependant, les causes inconnues restent encore fréquentes (37,4% en 2023 vs. 31,5% de 2012 à 2022). L'origine alimentaire y est toutefois retrouvée dans quelques épidémies (17,7% en 2023 vs. 7,5% de 2012 à 2022).

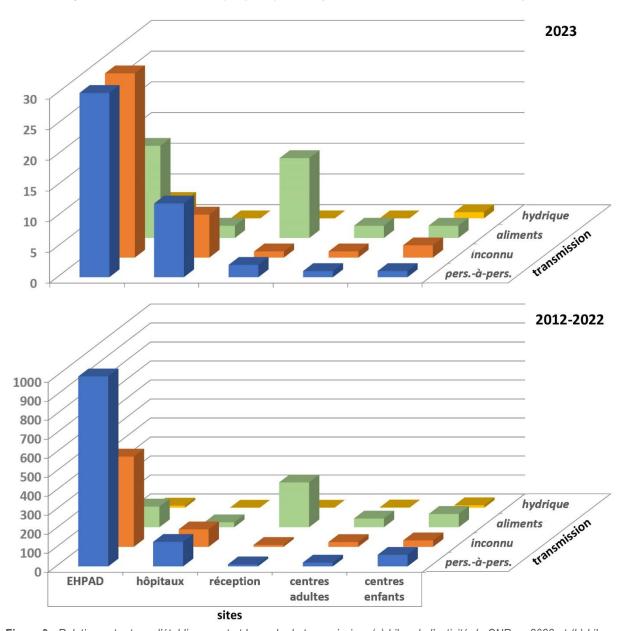


Figure 9 : Relation entre type d'établissement et le mode de transmission. (a) bilan de l'activité du CNR en 2023 et (b) bilan de l'activité de 2012 à 2022.

3.2.2 Caractéristiques virologiques des épidémies de gastro-entérites à rotavirus en France : bilan de la surveillance de la saison 2022-2023

Vingt et un centres participent à cette étude depuis 2006 et **13 centres ont pu envoyer des prélèvements pour la saison 2022-2023** : Brest, Caen, Cayenne, Clermont-Ferrand, Dijon, Lyon, Montpellier, Nantes, Orléans, Paris, Poitiers, Rouen, Saint-Etienne et Toulouse.

Au total, nous avons analysé 13.090 prélèvements de rotavirus entre 2006 et 2023 dont 549 prélèvements pour la saison 2022-23.

3.2.2.1 Distribution saisonnière des épidémies à rotavirus

Les infections à rotavirus sont saisonnières et surviennent durant les mois d'hiver. Au niveau européen, nos études avec le réseau EuroRotaNet montrent un gradient Sud-Nord et Ouest-Est avec un pic d'infections plus précoce en Espagne (décembre à février) et plus tardif (avril-mai) dans les pays du nord et de l'est de l'Europe. En France, le pic d'infections de la saison 2022-23 était plutôt tardif avec une circulation virale lentement ascendante avant de s'accélérer pour atteindre un pic entre mars et mai évoquant la saison 2020-21.

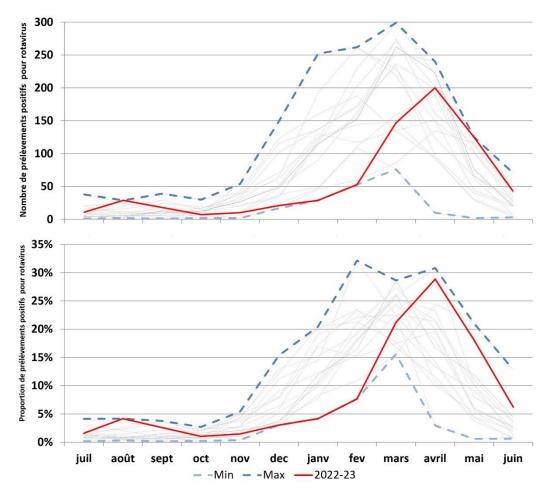


Figure 10 : Distribution temporelle des infections à rotavirus pour la saison 2022-23 comparée aux maximums et minimums des saisons de 2006 à 2023.

Globalement, il y a peu de différence d'une année à l'autre puisque le pic des infections a lieu en mars pour 9 (52,9%) saisons de 2006 à 2023, en février pour 4 (23,5%) saisons en 2007-08, 2016-17, 2019-20 et 2021-22, et en avril pour 4 (23,5%) saisons en 2006-07, 2018-19, 2020-21 et 2022-23. Les mois les plus importants sont février-mars-avril pour 9 saisons (2006-07, 2009-10, de 2011-12 à 2015-16, 2017-18 et 2018-19), janvier-février-mars pour 6 saisons (2007-08, 2008-09, 2010-11, 2016-17, 2019-20 et 2021-22). En revanche, les mois les plus importants sont mars-avril-mai pour 2 saisons (2020-21 et 2022-23) ce qui est plus tardif que ce qu'il a été observé depuis 2006.

3.2.2.2 Analyse de la répartition des combinaisons génotypiques G/P

Saison 2022-2023 (Figure 11)

En tout 549 prélèvements ont été caractérisés au cours de la saison 2022-23. En comparaison avec l'étude globale, les résultats importants de cette dernière saison sont :

- le génotype G3P[8] continue sa progression depuis l'émergence d'une souche « equine-like » au cours de la saison 2017-18. Au cours de cette nouvelle saison, le G3P[8] représentait 73,2% des souches génotypées dont 69,1% étaient des G3eP[8] (soit 50,6% de toutes les souches génotypées au cours de la saison). Ces nouvelles souches recombinantes humain-équin allient un segment VP7 de type G3 d'origine équine à une constellation de gènes d'origine humaine dont un segment VP4 de type P[8] (soit un profil DS1-like : G3-P[8]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2).
- le génotype G1P[8], très en retrait depuis la saison 2015-16, est le second génotype avec 10,1% des souches circulantes sur cette saison et reste le premier génotype toutes saisons confondues (41,3%).
- le génotype G9P[8], également en retrait au cours de cette saison avec une fréquence de 9,3%, reste l'un des génotypes majeurs en France. Ces souches diffèrent peu des souches détectées continuellement depuis la saison 2004-2005 qui a vu ce génotype émerger en France.
- les autres génotypes importants sont :
 - G12P[8] (4,5%) circule à un niveau plus habituel pour ces souches depuis son émergence en 2011-12.
 - G2P[4] (0,8%) atteint son plus faible niveau de fréquence au cours des 20 dernières années.
- à noter l'absence pour la 6ème saison consécutive de la circulation du génotype G4P[8].

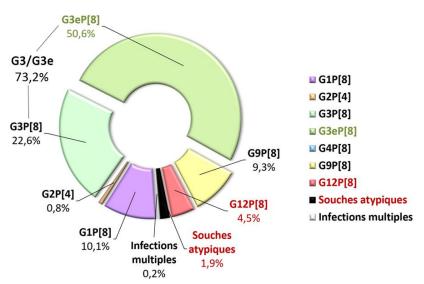


Figure 11 : Distribution des combinaisons de génotypiques G et P des rotavirus détectés en France durant la saison 2022-2023 (511 prélèvements typés)

La persistance d'un nombre de souches non ou partiellement typables (6,9%) est liée à la très bonne sensibilité de nos méthodes de détection et ne reflète pas l'émergence de souches atypiques. La détection par PCR en temps réel, plus sensible, entraîne en effet une augmentation des prélèvements diagnostiqués positifs mais dont les charges virales sont généralement très faibles et donc non typables.

Bilan 2006-2023 (Figure 12)

Le recueil des prélèvements sur l'ensemble des saisons 2006-2007 à 2022-2023 est de **13090 souches de rotavirus** totalement ou partiellement caractérisées (Tableau 8). Les quatre principales combinaisons de génotypes G/P ont été durant ces quinze années : G1P[8] (42,2%) suivie de G9P[8] (28,6%), cumulant à elles seules près des ¾ des souches détectées (70,8%), puis G3P[8] (15,2%) et G2P[4] (6,1%). Les autres combinaisons d'importance significative étaient G12P[8] (2,7%) et G4P[8] (1,9%).

Ainsi, les six combinaisons génotypiques désormais classiques (G1/G3/G4/G9/G12P[8] et G2P[4]) représentaient 96,7% des souches caractérisées. Les **génotypes ou combinaisons atypiques** (incluant notamment quelques associations de génotypes G et P classiques) représentent **1,8** % et les infections mixtes 1,6%.

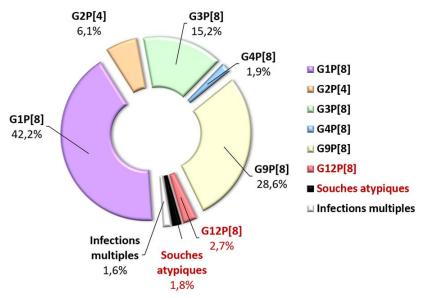


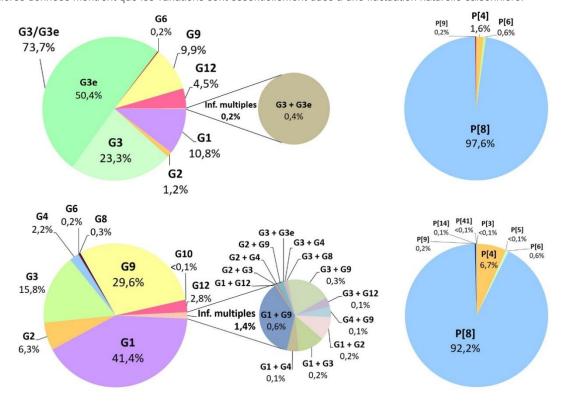
Figure 12 : Distribution des combinaisons de génotypiques G et P des rotavirus détectés en France durant l'ensemble de la surveillance 2006-2023 (13090 souches)

3.2.2.3 Analyse de la répartition des génotypes G ou P

L'analyse séparée des **génotypes G** montre une répartition des souches semblable à celle observée pour les combinaisons G/P. Les génotypes G inhabituels détectés en France en 2022-2023 étaient limités à une souche **G6** (1 souche, 0,2%). Aucun génotype G5, G8 ou G10 (souches d'origine bovine) n'a été caractérisé durant la saison 2022-2023.

Les faits marquant de cette saison 2022-2023 sont la **forte circulation des rotavirus G3** avec une fréquence de 73,9% (366 souches) avec une **forte proportion de rotavirus G3e** (68,3%) et une fréquence globale de 50,4% (250 souches), la **circulation modérée des rotavirus G1 et G9** avec des fréquences respectives de 10,8% (51 souches) et 9,9% (49 souches), et la **faible circulation des rotavirus G12** avec 4,5% de détection (22 souches). Les **rotavirus G2** ont atteint leur plus bas niveau de circulation depuis 17 ans avec une fréquence de seulement 1,2% (6 souches).

Les **génotypes P** sont peu diversifiés et très largement dominés par le génotype **P[8]** avec globalement 92,2% entre 2006-2023 et 97,6% en 2022-23, alors que le génotype **P[4]** représente globalement 6,7% entre 2006-2023 et 1,6% cette dernière saison. Ce résultat concernant le génotype P[4] sera à considérer dans le suivi des effets de la vaccination même si les dernières données montrent que les variations sont essentiellement dues à une fluctuation naturelle saisonnière.



Figures 13 et 14. Distribution des génotypes G et P détectés en France pour la saison 2022-23 et entre 2006 et 2023

Tableau 8 : Distribution et prévalence par année des génotypes G et P détectés en France entre 2006 et 2023 et durant la saison 2022-2023.

Nombre de souches de rotavirus génotypées

	1		Nombre de	soucnes a	e rotavirus (genotypees		
		2006	5-2022	2022	?-2023	2006-2023		
		n=1	2541	n=	510	n=1.	3051	
	G1	5344	44,9%	51	10,3%	5395	42,6%	
	G2	811	6,7%	6	1,2%	817	6,5%	
a a	G3	1702	11,1%	366	73,9%	2068	13,6%	
es (G4	282	2,4%	-	-	282	2,2%	
Génotypes G	G6	29	0,2%	1	0,2%	30	0,2%	
éno	G8	38	0,3%	-	-	38	0,3%	
Э	G9	3819	30,9%	49	9,9%	3868	30,4%	
	G10	2	0,0%	-	-	2	<0,1%	
	G12	341	2,1%	22	4,4%	363	2,7%	
	G1 + G2	20	0,2%	-	-	20	0,2%	
	G1 + G3	23	0,2%	-	-	23	0,2%	
	G1 + G4	10	0,1%	-	-	10	0,1%	
(S	G1 + G9	69	0,6%	-	-	69	0,5%	
Infections mixtes (types G)	G1 + G12	1	-	-	-	1	<0,1%	
(typ	G2 + G3	1	<0,1%	-	-	1	<0,1%	
es (G2 + G4	1	<0,1%	-	-	1	<0,1%	
nixt	G2 + G9	5	<0,1%	-	-	5	<0,1%	
ns n	G3 + G3e	-	-	1	0,2%	1	<0,1%	
tion	G3 + G4	2	<0,1%	-	-	2	<0,1%	
nfec	G3 + G8	1	<0,1%	-	-	1	<0,1%	
"	G3 + G9	38	0,2%	-	-	38	0,3%	
	G3 + G12	8	0,1%	-	-	8	0,1%	
	G4 + G9	9	0,1%	-	-	9	0,1%	
	G9 + G12	1	-	-	-	1	<0,1%	
	P[3]	5	<0,1%	-	-	5	<0,1%	
er.	P[4]	856	7,1%	8	1,6%	864	6,6%	
Génotypes Pª	P[5]	1	<0,1%	-	-	1	<0,1%	
/pe	P[6]	80	0,7%	3	0,6%	83	0,6%	
noty	P[8]	11358	91,6%	490	99,0%	11848	90,8%	
Géı	P[9]	27	0,2%	1	0,2%	28	0,2%	
	P[14]	18	0,1%	-	-	18	0,1%	
	P[41]	1	-	-	-	1	<0,1%	
Infections mixtes (types P)	P[4] + P[8]	27	0,2%	-	-	27	0,2%	

^a Inclus les infections multiples

Entre 2006 et 2023, les génotypes atypiques en France étaient représentés par P[3], P[5], P[6], P[9], P[14] et P[41] ce qui représentait 136 (1,1%) souches. Durant la saison 2022-23, nous avons détecté les génotype P[6] (3 souches) et P[9] (1 souche), soit 0,8% du total des souches caractérisées.

La constance et l'hégémonie de la prévalence du génotype P[8] entre 2006 et 2023 est rassurante et doit être soulignée s'agissant de l'efficacité de la vaccination puisque les deux vaccins commercialisés possèdent cette valence antigénique dans leur composition.

3.2.2.4 Variations temporelles des combinaisons de génotypes G/P

1/ Variations des génotypes G/P entre 2006-2023 (Figure 15)

Évolution des génotypes G/P « classiques »

L'évolution des génotypes G/P durant cette période de surveillance est marquée par de grandes variations saisonnières.

- le génotype G1P[8]: relativement stable depuis près de 8 ans, il a vu sa fréquence chuter avec la réémergence des G9P[8] puis des G3P[8] (entre 53,0% et 73,1% entre 2005 et 2015; entre 9,0% et 16,8% en 2015 et 2019; et seulement entre 6,0 et 11,7% depuis 2019-20). Ce phénomène a déjà été observé en 2004-05 mais il n'avait duré qu'une seule saison. Les résultats des génotypages des prochaines saisons seront à regarder de près avec soit une réémergence des G1P[8] au détriment des G9P[8], G3P[8] voire G12P[8], soit avec des accroissement/persistance de circulation de ces derniers.
- le génotype G2P[4] évolue de façon cyclique selon les saisons, oscillant entre 1,6% et 17,2% en fréquence. Au cours de la dernière saison 2022-23, on notera néanmoins son plus bas niveau de fréquence depuis 20 ans avec seulement 0,8% des souches génotypées.
- le génotype G3P[8]: jusqu'ici sa fréquence restait relativement faible avec quelques pics de détection supérieur à 10% au cours des saisons 2002-03, 2003-04 et 2011-12. Les saisons 2017-18 et 2018-19 indiquaient une probable réémergence de ce génotype qui s'est confirmée au cours de la saison 2019-20. Cette réémergence, due à la souche G3 equine-like (G3e), se confirme au cours de cette saison avec une forte poussée des G3P[8] (69,8%) dont plus des deux tiers (69,1%) de G3eP[8].
- le génotype G4P[8] circule à bas niveau depuis plus de 20 ans avec un maximum à 19,8% au cours de la saison 2002-03. Les souches G4P[8] ne sont plus détectées depuis 6 saisons.
- le génotype G9P[8]: après sa brutale émergence en 2004-05 (65,0%), sa fréquence diminuait régulièrement de 25,1% à 6,3% en 2012-2013. Sa réapparition à un taux élevé au cours des saisons 2013-14 et 2014-15 (22,0% puis 32,1%) puis sa réémergence au cours des saisons 2015-16 et 2016-17 (64,1% et 74,1%, respectivement) et son maintien à des fréquences élevées au cours des saisons 2017-18 et 2018-19 (45,9% et 51,0%) laissaient des interrogations quant à sa circulation et son évolution d'autant que cette forte prévalence semble concerner plus particulièrement la France à contrario des pays européens voisins. Après un regain de circulation au cours de la saisons 2020-21, G9P[8] est en net retrait avec une fréquence inférieure à 10% (8,8%) au cours de la saison 2022-23.
- le génotype G12P[8]: son émergence récente (4,2% en 2011-12 et 3,0% en 2012-13) laissait penser qu'il deviendrait l'un des six génotypes importants en France. Après quelques saisons creuses (0,6% à 2,8% de détection), ce génotype a été détecté à une fréquence particulièrement élevée de 19,5% (52 souches) en 2019-20 confirmant la persistance et l'accélération de la circulation des rotavirus G12 en France. Cependant, sa circulation subit d'importante variation saisonnière avec, au cours de la dernière saison, une fréquence plus faible à 4,5%.

Évolution des génotypes ou combinaisons atypiques

- les génotypes atypiques sont les génotypes G6, G8, G10, P[3], P[5], P[6], P[9] et P[14]. Sur l'ensemble de l'étude, elles représentent 150 souches (1,2%) dont 5 (1,0%) en 2022-23. Parmi ces génotypes inhabituels, le génotype P[6] est le plus important (85 souches au total). Certaines souches peuvent être d'origine animale, notamment bovine et caprine. Il s'agissait pour la dernière saison de souches G3P[6] (2), G3P[9] (1), G6P[UD] (1) et GUDP[6] (1). Bien que non détectées cette saison, les souches G8P[8] restent à surveiller car elles pourraient émerger dans les prochaines saisons à l'instar des G9P[8] (2004-05) et G12P[8] (2011-12). Cette combinaison génotypique montre l'adaptation des souches G8 à l'homme.
- les combinaisons atypiques, par exemple G2 associé à P[8] ou G1, G3, G4, G9 ou G12 associé à P[4] représentent
 1,0% des souches détectées de 2006 à 2023 et 1,0% des souches (2 G2P[8] et 3 G9P[4]) au cours de la saison 2022-23.

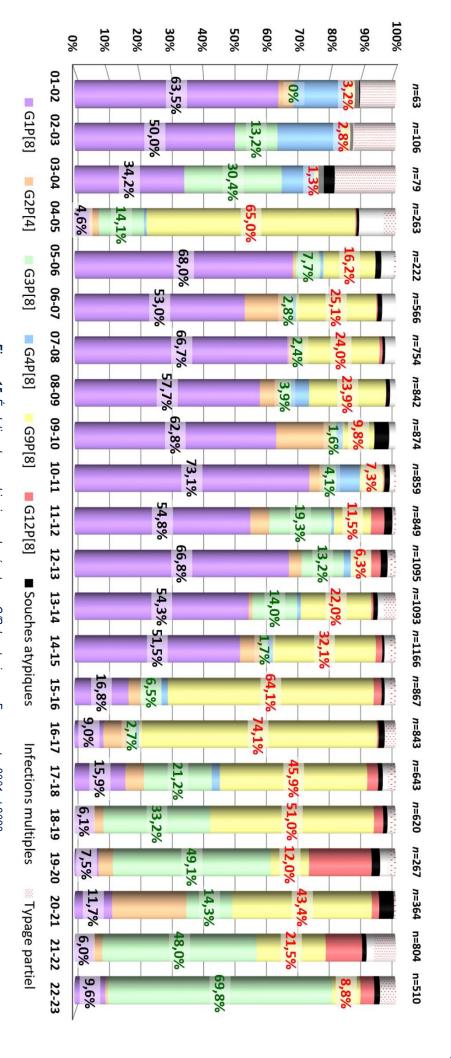


Figure 15. Évolution des combinaisons de génotypes G/P de rotavirus en France entre 2001 et 2023 (Noter que la période 2001 à 2006 est une étude limitée.)

2/ Variabilité géographique des génotypes de rotavirus (Figure 16)

Nous avions montré dans les précédents rapports qu'il existait **une variabilité géographique**, **selon les centres**. Nous retrouvons, lors de cette saison 2022-23, cette même variabilité géographique avec cependant une nette prédominance des souches G3P[8] et G3eP[8] avec la forte fréquence de détection, dans 13 (92,9%) centres sur 14, des G3eP[8] qui varient de 10,3% (Dijon) à 85,7% (Saint-Étienne) alors que la fréquence des G3P[8] varient de 0% (Caen) à 68% (Nantes) et, hors métropole, à 80% (Cayenne). La circulation des autres souches est plus restreinte avec des G1P[8] et des G12P[8] présents dans 12 (85,7%) centres, des G9P[8] présents dans 6 (42,9%) centres et des G2P[4] présents dans seulement 4 centres sur 14. Nous pouvons néanmoins objectiver des circulations régionales préférentielles de certains génotypes.

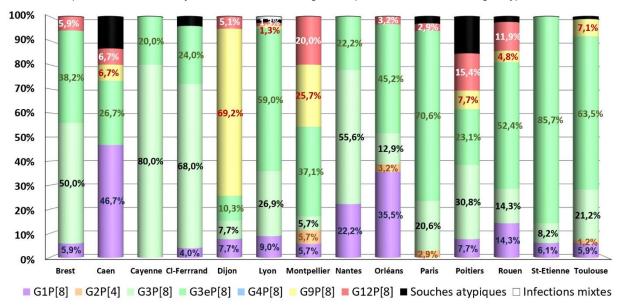


Figure 16 : Distribution des génotypes en France selon les centres durant la saison 2022-23

3.2.2.5 Conclusions

La surveillance épidémiologique des souches de rotavirus a été effectuée en France en dehors de toute pression vaccinale suffisante. En effet, la couverture vaccinale reste encore très faible en 2023 malgré la recommandation et le remboursement des vaccins contre rotavirus (Rotarix® (monovalent, GSK) et Rotateq® (pentavalent, Merck) en 2022. Il est encore trop tôt pour observer les effets de la vaccination dans la population française.

La distribution saisonnière des épidémies de gastro-entérites à rotavirus s'étale en France principalement entre décembre et avril avec de faibles variations selon les saisons. En revanche, il semble exister une différence entre les centres parisiens, où les épidémies commenceraient plus tôt, dès décembre, suivi par la province de février à avril. Les résultats significatifs concernant la répartition des génotypes des rotavirus depuis 2001 sont :

- la prédominance du génotype G1 à l'exception de la saison 2004-05 et depuis la saison 2015-16.
- l'émergence de nouveaux génotypes :
 - **le génotype G9** est devenu, depuis la saison 2004-2005, un génotype « classique » avec G1, G2, G3 et G4. Il a réémergé depuis la saison 2015-2016 et a circulé parfois avec une forte prévalence au cours des saisons suivantes.
 - le génotype G12, depuis la saison 2011-2012, dont l'émergence a été globalement moins « brutale » que celle du génotype G9, représentant en France entre 2 et 4% des souches avec des différences significatives selon les centres. Ce génotype circule de manière régionale en France mais a connu une brève augmentation de sa circulation (19,9%) au cours de la saison 2019-20 avant de retomber (4,5%) au cours de la dernière saison.
 - **le génotype G3 equine-like** (G3e) a émergé progressivement au cours des dernières saisons jusqu'à devenir prépondérant au cours des dernières saisons.
- la variation cyclique des génotypes G2, G3 et surtout la disparition des G4 depuis 6 saisons consécutives.
- la stabilité de la fréquence des souches inhabituelles (notamment le génotype P[6]) et l'existence, parmi celles-ci, de souches d'origine animale infectant les enfants. Depuis quelques saisons, des souches G8P[8] sont régulièrement détectées démontrant une adaptation à l'homme des souches G8 d'origine bovine (usuellement G8P[14]). Ces souches pourraient émerger dans les prochaines saisons. Toutefois, elles n'ont pas été détectées au cours de la dernière saison.

Outre cette variabilité saisonnière des génotypes, il existe une **grande variabilité géographique**. Variabilité selon les centres en France et quelle que soit la saison. Cette variabilité est également retrouvée au niveau des pays européens.

3.3 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

3.3.1 Réseaux internationaux NoroNet et EuroRotaNet

Le réseau « EuroRotanet » a pour mission la surveillance et la caractérisation des rotavirus responsables des gastro-entérites dans la population européenne. Le CNRvge a participé à la création de ce réseau européen. Ce réseau nous permet une actualisation de nos techniques de caractérisation des génotypes de rotavirus et un partage des données virologiques et épidémiologiques. Outre notre participation aux recherches épidémiologiques dans un cadre européen, l'intégration de notre laboratoire dans ces réseaux nous donne l'accès aux contrôles de qualité externes pour le génotypage G et P des rotavirus.

Composition du réseau européen EuroRotaNet (15 laboratoires répartis dans 13 pays européens): Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Italie, Royaume-Uni, Slovénie et Suède.

Le réseau européen « NoroNet » est une continuation du réseau FBVE qui regroupait 13 laboratoires européens et était constitué à partir de financements de la Communauté Européenne. Ce réseau devenu mondial regroupe maintenant plusieurs laboratoires européens, d'Amérique du Nord et du Sud, d'Asie et d'Océanie. Il a pour mission la surveillance et la caractérisation des virus des gastro-entérites, essentiellement les norovirus. Il nous offre l'accès et le partage d'une base de données ; la possibilité d'une comparaison des souches de norovirus et d'une surveillance prospective des nouveaux variants. Il est un outil majeur de la caractérisation des souches de norovirus détectées. Le CNRvge participe à ce réseau depuis sa création. Nos partenaires français sont SpF et l'IFREMER.

Composition du réseau NoroNet : Europe (Pays-Bas, Grande-Bretagne, Allemagne, Hongrie, Suède et France) ; Amérique (USA, Canada, Nicaragua, Venezuela, Chili) ; Asie Israël, Japon, Chine, Inde, Malaisie) ; Océanie (Australie et Nouvelle-Zélande).

3.3.2 Relations avec les pays du Sud

Ces collaborations ont pour objectifs 1) la formation de virologistes aux techniques de détection-caractérisation des virus entériques et 2) une surveillance épidémiologique des virus entériques dans la population et dans l'environnement des pays du pourtour méditerranéen et d'Afrique subsaharienne afin d'anticiper un risque de diffusion en Europe.

Les collaborations avec le Maghreb sont le plus souvent soutenues par les programmes CMCU et Hubert Curien du Ministère des Affaires Étrangères et du Ministère de la Recherche. Durant l'année 2023, ce réseau a été principalement actif avec le **Maroc** via un co-encadrement de deux thèses qui ont été initiées avec le Pr. Jamal HAFID de l'Université Cadi Ayyad de Marrakech, portant sur l'épidémiologie des virus entériques dans les eaux usées. Le laboratoire Bioressources et Sécurité Sanitaire des Aliments (LBio2SA) bénéficie ainsi de l'expérience du CNRvge pour la mise en place des méthodes de détection comprenant les techniques et les échantillons positifs de contrôle.

4. Alertes

4.1 Contact hebdomadaire avec Santé publique France (SpF)

Un point hebdomadaire avec Santé Publique France est effectué en visio-conférence le mardi de novembre à avril. Le réseau Sentinelles est associé à cette réunion téléphonique. Nos contacts à SpF sont Madame Nathalie JOURDAN-DA SILVA et Monsieur Athinna NISAVANH. Notre interlocutrice au réseau Sentinelles a été Madame Charly KENGNE KUETCHE.

4.2 Procédures d'alerte de SpF et des autres partenaires

À la demande de SpF, la déclaration des cas groupés sur la plateforme Voozanoo a été abandonnée. Chaque épidémie reçue au CNR est déclarée à SpF ainsi qu'au réseau Sentinelles lors de la réunion hebdomadaire. Un bilan écrit est également communiqué par mail.

Lors d'événements particuliers, tels que, par exemple, des TIAC liées à la consommation d'huîtres, les échanges d'information se font par mail ou par téléphone au fur et à mesure de leur arrivée, sans attendre le point hebdomadaire. La même procédure d'échanges d'informations se met également en place avec l'IFREMER et l'ANSES si besoin.

4.3 Description de l'infrastructure informatique

Les échantillons reçus au CNR sont enregistrés dans notre base de données sur serveur sécurisé, numérotés avec un numéro unique d'identification interne, incrémenté par ordre d'arrivée. Ils sont de plus identifiés par un n° code-barre unique avant d'être stockés au CRB. Chaque épisode de cas groupés de gastro-entérites aiguës pour lequel le CNR reçoit des échantillons est identifié par un code unique.

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

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

5.1.1 Site internet: www.cnr-ve.org

Le site nous permet une présentation du CNR et de ses missions. Il détaille les différentes procédures : conditions de prélèvement des selles, de leur conservation et de leur acheminement au CNR, les virus recherchés au CNR. Il est régulièrement mis à jour.

Sur le site se trouvent également toutes les communications et publications du CNR ainsi que les rapports d'activité du CNR. Lien internet : http://www.cnr-ve.org



5.1.2 Activité de formation

L'activité de formation se fait essentiellement par l'accueil et l'encadrement de stagiaires. Une formation par séminaire et publications didactiques est également proposée.

Stagiaires accueillis en 2023 :

- Mme Nicole ABOU-AHMAD (Université de Bourgogne Franche-Comté) : thèse de doctorat d'université.
- Mme Perrine MAS (Université de Bourgogne Franche-Comté) : thèse de doctorat d'université.

5.1.3 Activité de conseil aux professionnels de santé

Comme par le passé, le CNR des virus des gastro-entérites continue d'apporter son aide ou ses conseils aux établissements publics, aux établissements de soins ou d'hébergement (publics ou privés), aux administrations qui lui en font la demande.

Sous certaines conditions, nos conseils peuvent être dispensés aux entreprises privées.

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Le CNR participe régulièrement aux groupes de travail de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) et à l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Le CNR apporte ponctuellement son expertise auprès d'autres agences nationales telle que l'HAS.

Haute Autorité de Santé (HAS) : dans le cadre de la révision du dossier de recommandation de la vaccination anti-rotavirus, le CNRvge a été sollicité en 2022 pour fournir un dossier épidémiologique sur la circulation des rotavirus et leur génotype en France. Ces données ont permis d'étayer le dossier d'expertise et d'aider l'HAS dans sa prise de décision concernant la réintroduction des vaccins contre rotavirus en France, leur recommandation et leur remboursement.

Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM): le responsable du CNRvge a été membre titulaire du groupe de travail « sécurité virale » dès 2018 puis membre titulaire du Comité Scientifique Permanent « Sécurité et Qualité des Médicaments », section « sécurité virale et sécurité microbiologique » depuis 2019 où il est intervenu à plusieurs reprises afin d'élaborer des recommandations pour la sécurisation des dons de transplantation de microbiote fécal (TMF).

Haut Conseil de la Santé Publique : Le CNR des virus des gastro-entérites répond à la demande des autorités lorsque le sujet concerne son domaine de compétence.

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

6.1 Activités de recherche

Outre les activités de surveillances épidémiologiques, en particulier à l'aune de la réintroduction des vaccins contre rotavirus et des projets internationaux portant sur un éventuel vaccin contre les norovirus humains, les activités de recherche du CNRvge s'articulent autour de deux volets : étude des virus des gastro-entérites dans un contexte médical (pédiatrie, gériatrie, pathologies inflammatoires, etc.) et étude des virus des gastro-entérites dans l'environnement et l'alimentation, par conséquent en tant que flore négative.

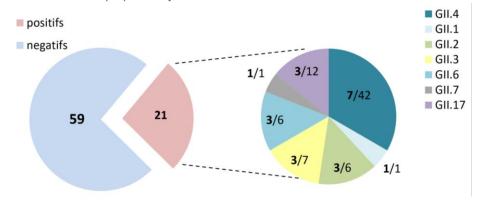
6.1.1 Travaux en cours d'étude

- Surveillance des souches de rotavirus du groupe A et de leur dérive antigénique dans un contexte vaccinal chez l'enfant grâce à un Réseau National Rotavirus étendu. En particulier, nous nous intéresserons à l'émergence de nouveaux génotypes ainsi qu'à l'impact de la vaccination sur la sélection préférentielle de souches de rotavirus. Nous poursuivrons également l'étude de la relation entre HBGA (antigènes tissulaires de groupes sanguins) et rotavirus, et pour laquelle nous avons acquis une solide expérience au CNR.
- Surveillance des souches de norovirus épidémiques et l'émergence de nouveaux variants/génotypes dans la population. Ces dernières années, nous avons étudié l'évolution du nouveau norovirus GII.17 aussi bien sur le plan antigénique qu'épidémiologique. L'émergence des GII.17 n'a duré que deux ans, ce génotype a alors cédé sa place au GII.4. De la même façon, nous allons travailler sur le variant GII.4 Sydney. Un des objectifs est de déterminer quels facteurs favorisent l'émergence de nouveaux norovirus et font le succès des norovirus GII.4. Comme pour les rotavirus, nous allons concentrer nos efforts sur l'incidence des norovirus chez les personnes de phénotype non-sécréteur.
- Évaluation de la circulation de nouveaux virus « exotiques » émergents. Une étude récemment achevée a permis de mettre en évidence la présence de nouveaux virus : les cosavirus, les salivirus et les bufavirus chez les enfants de moins de 5 ans présentant une diarrhée aiguë nécessitant une consultation aux urgences du CHU. L'apparition du SARS-CoV-2 a de nouveau démontré la pertinence de la surveillance des virus émergents. Le laboratoire continuera d'effectuer une surveillance accrue du SARS-CoV2 et des autres coronavirus dans les selles mais aussi dans l'environnement. S'agissant de l'environnement, le CNRvge est associé avec le Laboratoire Départemental de la Côte d'Or (Dr. Eric GUENEAU) pour la détection du SARS-CoV-2 et des principaux virus entériques dans les eaux usées de collectivités (EHPAD et groupe scolaire).
- Développement de capteurs électrochimiques fonctionnalisés par des polymères à empreintes moléculaires pour la détection des norovirus dans des liquides alimentaires. La détection des virus dans les aliments est un processus complexe à cause de la présence des virus à l'état de trace dans des matrices alimentaires relativement complexes. Dans le cadre de ce projet, nous nous intéressons à la détection des norovirus dans les liquides alimentaires. Nous proposons dans le cadre de ce projet de développer des polymères à empreintes moléculaires (MIP) spécifiques du norovirus. Ces derniers sont capables d'interagir spécifiquement avec le virus et le reconnaître dans un milieu complexe. Les MIP seront déposés à la surface d'une électrode puis la détection des virus sera réalisée dans l'eau puis dans le lait par électrochimie (voltamétrie impulsionnelle différentielle et spectroscopie d'impédance électrochimique). Preliminary abstract: Human norovirus is the virus most responsible for foodborne illness in the world. Its detection is of decisive importance, and it should be done quickly, cheaply, and reliably. Real-time polymerase chain reaction and immunoassays are the most standardized and used techniques for virus detection nowadays. Near InfraRed Spectroscopy (NIRS) may rival them allowing real-time measurements with little sample preparation. The measurements were carried out with distilled water and semi-skimmed UHT milk of 4 replicates of MS2 bacteriophage, a safe and known surrogate of norovirus. A model for the prediction of the virus concentration for each media was established with the use of chemometrics. They were validated using 15 randomly selected samples and predicted using a complete dilution set. Quantification limit in water reached below 560 Plaque-Forming Units (PFU) per mL, 56 PFU/mL in milk. Both models allow a limit of detection below 5.6 PFU/mL.

6.1.2 Travaux en cours de finalisation

1/ Human norovirus replication in zebrafish larvae

Abstract: The absence of robust cell culture for human norovirus (HuNoV) has been a stumbling block for years. Recently, the use of organoids derived from small intestine (HIE, human intestinal enteroid) tissue has made possible the cultivation of several HuNoV strains. Van Dycke and colleagues has recently documented the replication of HuNoV in zebrafish larvae (Danio rerio). Here, we proposed to assess the zebrafish model for the HuNoV cultivation. 80 stool suspension in phosphate buffered saline (PBS) (HuNov GII.4 (42); HuNov GII.17 (12); HuNov GII.6 (6); HuNov GII.3 (7); HuNov GII.2 (6); HuNov GII.1 (1); HuNov GII.7 (1); HuNov GII Untypeable (5)) were microinjected into 3 days zebrafish larvae. The larvae were either directly sacrificed and subjected to RNA extraction (t=0) or incubated for 3 days at 32°C before extracting the total RNA (t=3). Realtime PCR was conducted on t=0 and t=3 samples. The level of amplification was determined based upon the Δ Ct = Ct(t=0) – Ct(t=3). For 26% of the samples, we observed a robust amplification (0.5 to 4 Log10). Amplification was only noticed for GII HuNoV. Success of the amplification was essentially correlated with the initial viral load of the sample. No amplification was observed for sample, which the suspension Ct was above 30. Sample with Ct comprised between 15 and 25 gave the best results. Surprisingly, the predominant GII.4 HuNoV strains didn't give the best results for the amplification with only 7 out of 42 samples (7/42) that replicated. For the other genotypes, the results were as follow: GII.1 (1/1), GII.2 (3/6), GII.3 (3/7), GII.6 (3/6), GII.7 (1/1) and GII.17 (3/12). No amplification was observed with norovirus GI samples. At last, the addition of bile salts into the stool suspension somewhat improved the amplification yields. Finally, the sensitivity of the zebrafish system was similar to that of observed for HIE. Unlike HIE, the age of the stool donor was irrelevant. Inversely, high viral load was paramount for a robust amplification. Further experiments will be required to determine the best amplification conditions and artificially increase the viral load of each sample prior to injection.



2/ Lipid rafts are a putative port of entry during HuNoV infection

Abstract: Human norovirus (HuNoV) infection has clearly been associated with the presence of histo-blood group antigens (HBGAs). HBGAs are the only known documented ligands for HuNoVs. HBGAs are naturally expressed in the small intestine and in a lesser extent in the proximal colon. Human intestinal enteroids (HIEs) support HuNoV replication and they naturally express HBGA. It has been shown that the absence of HBGA is usually correlated with the absence of infection in patient and replication in HIEs. Here, we analyze the relation between lipid 1,2rafts and HBGA during HuNoV infection based upon the study of detergent resistant membranes (DRMs). Because the DRM analysis required large amount of biological material, the use of HIE was unfit for this kind of study. Instead, we used immortalized cell lines, Caco-2 and HT-29, that are derived from colonic carcinoma and expressed HBGA. We confirmed that Caco-2 and HT-29 largely expressed H and A antigens, respectively. DRMs originated from 900 cm² of differentiated Caco-2 and HT-29 monolayers. The DRM were extracted using a Triton-based extraction protocol and purified by ultracentrifugation on a gradient sucrose. The DRM-enriched fraction was confirmed by the presence of cholesterol and flotillin, which are lipid raft markers. We demonstrated that the presence of HBGAs and VLP binding was strongly associated with DRMs. The purified DRM fractions were then used to characterized the ligand involved into the VLP binding. Sialidase treatment has no effect on VLP binding indicating that ganglioside-like molecules are not involved into the recognition of HuNoV. Inversely, VLP binding to DRM was abrogated when DRM fractions were first treated with α1,2-fucosidase, which selectively removed the α1,2 fucose from the H antigen from Caco-2 cell or incubated with helix pomatia lectin, which specifically recognizes the A antigen from HT-29 cell. Therefore, VLP binding to DRM involved HBGA. It is noteworthy to mention that the preincubation of the cell monolayer with methyl-β-cyclo-dextrin prevented the formation of DRM. However, the HBGA were still present suggesting that the ligands were disseminated at the surface of the cell in the absence of DRM. Far eastern blot of DRM fraction resolved by thin layer chromatography suggested that HBGAs are part of neutral glycolipids. Experiments are under way to confirm the presence of similar glycolipids in human duodenal tissues.

3/ GII.4 HBGA binding properties are related to variants and isolates

Abstract: Virus like particles (VLPs) from human norovirus (HuNoV) have been widely used as HuNoV surrogates in the absence of robust cell culture system for HuNoV. The HuNoV cultivation of human intestinal enteroids (HIEs) constitutes a major breakthrough in HuNoV research. It has recently been shown that VLPs induced similar cellular response from HIE to that of observed with native HuNoV. Hence, the use of VLPs is still relevant for the study of HBGA interaction, the only known HuNoV ligand. Here, we used a panel of baculovirus-expressed VLPs from 2006b (4 strains), 2007 (2 strains), 2009 (1 strain) and 2012 (2 strains) variants to verify whether HBGA binding is variant- or isolate-dependent. VLP quality was checked by diffusion light scattering. For all but one strain (2009 variant), the hydrodynamic diameter was below 100 nm and corresponded to structurally-sound VLP. Binding assays on saliva samples and synthetic carbohydrates were used to characterize HBGA binding profiles and relative affinity by ELISA and surface plasmon resonance. Here, VLPs all recognized ABO(H) from secretor saliva. All but one 2007 variant recognized A, B and Lewis synthetic antigens. Binding to non-secretor saliva/antigens was somewhat contrasted. We confirmed that binding to non-secretor saliva was a feature shared by the 2006b strains. Surprisingly, one 2007 variant strain could bind non-secretor saliva while the other strain couldn't. Similar results were obtained with 2009 variant strains. Besides 2006b, we notice that binding to non-secretor was isolate-dependent. Binding to non-secretor antigens is probably an ancillary feature, which is not shared by all the GII.4 strains. HIE and epidemiological studies showed with rare exceptions that GII.4 infection is strongly associated with secretor phenotype. Our results confirmed our previous GII.17 study showing that saliva HBGA status is not reflecting what happens at the intestinal level.

4/ Design of a new hybrid material: silicate human norovirus-like particles for medical uses

Abstract: Virus-like particles (VLPs) can be produced in large amount in the baculovirus system. Following baculovirus infection in insect cell, capsid protein (VP1) can self-assemble in fully functional VLP. The VLPs present biological properties similar to those of native virions and can be used as a platform for the development of new delivery systems for therapeutic or agri-food purposes. In this study, we designed silica-armored VLP. External mineralization was obtained by using silica precursors (i.e. TEOS and APTES). The mineralization was performed by sol-gel process after activating carboxylic amino acids on GII.17 surfaces using coupling agents (EDC/NHS). No silica was condensed on the surface of the VLPs without activating the carboxylic groups on the VLPs. Electron microscopy observation showed that the mineralized particles were 45 nm in diameter, and a thicker and disordered silica layer was obtained with a higher concentration of TEOS and an increased reaction time. Silica mineralization of the VLP was associated with a better stability of the particles to the pH and high temperature. New hybrid particle retained their biological properties, especially their capacity to specifically attach their natural ligands, the histo-blood group antigens (HBGAs). At last, hybrid VLPs were covalently linked to fluorescein as tracer. The new fluorescent particles were then successfully used in histology for labeling colorectal tumors overexpressing HBGA on histological tissue sections.

5/ Human norovirus binding and replication in the immature digestive tract

Abstract: Human noroviruses (HuNoV) are a major public health concern, with millions of deaths worldwide every year due to gastroenteritis. In the premature infant, data regarding the impact of HuNoV remain scarce, with epidemiological evidence of necrotizing enterocolitis and colonic ischemia. Histo-blood group antigen (HBGA) expression in the immature fetal digestive tract also remain poorly studied, as previous studies demonstrated variable expression of ABH(O) and Lewis antigens due to the early expression of FUT2 and FUT4 in the gastrointestinal tract. In this study, we aim to precise the binding patterns and replication mechanisms of epidemiological strains (Gl.2, Gll.4, Gll.3 and Gll.17) of human noroviruses in the immature intestinal tract. Twelve non-macerated fetuses were selected in the Department of Pathology archives, previously autopsied following medical termination of pregnancy or stillbirth, ages between 19 and 39 Weeks of Amenorrhea (WA). Tissue blocks included stomach (n=12), duodenum, (n=12), jejuno-ileum (n=12), proximal colon (n=10) and distal colon (n=10). Immunohistochemistry was performed on 4 µm-thick slides for HBGA detection and following VLP incubation using specific monoclonal anti-HBGA and strain-specific anti-VP1 antibodies. In the stomach, VLP binding remained strong irrelevant of ABH(O) expression, except for one Lea- non secretor fetus. Duodenal ABH(O) antigen detection revealed 5 non-secretor fetuses and 7 secretor fetuses. In the small intestine, VLP binding and HBGA expression remained strong for secretors and of variable intensity for non-secretors. Surprisingly, VLP binding and HBGA expression remained strong in the proximal colon irrelevant of the secretor phenotype, in association with strong Lea expression. Oppositely, the distal colon weakly bound HuNoV (especially GII.17 and GII.4) and variably expressed ABH(O) antigens in association with Lex and Ley antigens. We then hypothesized that HuNoV binding and replication occurred in the fetal immature jejuno-ileum and proximal colon irrelevant of the secretor phenotype. To confirm this hypothesis, we performed VLP binding experiments in organoids derived from the fetal ileum (FI124) and fetal proximal colon (FC124) as well as the fetal distal colon (FC68). Our experiments confirmed GII.4 and GII.17 binding in association with the strong expression of the sLea/Lea antigens in FI124 and FC124 organoids. The

FC68 expressed Lex/y antigens as well as the H antigen, and bound GII.4, GII.17 and GI.2 VLP. Further HuNoV replication experiments confirmed HuNoV replication in all organoid cell lines according to previous VLP binding experiments. Our data confirms the possible binding and replication of HuNoV in the fetal immature jejuno-ileum and proximal/distal colon. In accordance to previous data published in the literature, the association between and HuNoV and necrotizing enterocolitis (NEC) could be partly linked to HuNoV putative binding and/or replication in the jejuno-ileum and colon, both anatomical sites usually affected by NEC. Further studies using fetal organoids and HuNoV could bring new clues to the genesis of necrotizing enterocolitis in HuNoV-infected prematurely born infants in neonatal intensive care units.

6/ Community-scale effluent monitoring of respiratory and enteric viruses from a nursing home and a wastewater treatment plant during the winter epidemic season

Abstract: The aim of this study was to evaluate whether community-level monitoring of respiratory and enteric viruses in wastewater can provide an accurate and comprehensive picture of local virus circulation. Wastewater samples were collected weekly at the inlet of the wastewater treatment plant (WWTP) and at the outlet of a nursing home (NH) in Précy-sous-Thil in Burgundy, France, during the 2022-2023 winter season. We searched for the main respiratory and enteric epidemic viruses: SARS-CoV-2, influenza, respiratory syncytial virus, rotavirus, sapovirus, norovirus, astrovirus and adenovirus. Samples were analyzed using real-time reverse transcription polymerase chain reaction-based methods. Among the three respiratory viruses, SARS-CoV-2 was the most frequently detected, with 66.7% of positive samples from the WWTP and 28.6% from the NH. Peaks of SARS-CoV-2 were consistent with the chronological incidence of infections recorded in the sentinel surveillance and the nearby hospital databases. The number of positive samples was lower in the NH than in WWTP for the three respiratory viruses. Enteric viruses were frequently detected, most often sapovirus and norovirus genogroup II, accounting for 77.8% and ≈47.1% of positive samples in the WWTP and the NH, respectively. In conclusion, wastewater surveillance at both sites, using simple optimized methods, provided valuable information on the prevalence of respiratory and enteric infections in the local population and the NH population. It can be a valuable tool for monitoring viral circulation and may serve as a suitable early warning system for identifying both local outbreaks and the onset of epidemics.

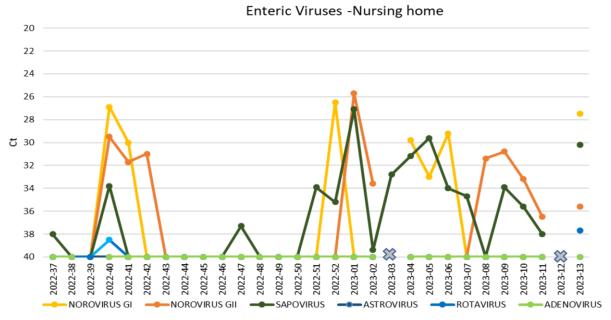


Fig. Enteric viruses: norovirus genogroups I and II, rotavirus, sapovirus, astrovirus and adenovirus RT-PCR detection in the WWTP (A), in the nursing home (B) Norovirus GI (yellow), norovirus GII (orange), sapovirus (dark green), rotavirus (blue), astrovirus (dark blue) and adenovirus (green). Missing data are indicated (grey cross).

7/ Persistence of human Aichivirus infectivity from raw surface water to drinking water

Abstract: Aichi virus 1 (AiV-1) is a human enteric virus from the Kobuvirus genus of the Picornaviridae family. It has been proposed as a causative agent of human gastroenteritis. AiV-1 is identified in recent environmental studies with higher frequency and greater abundance than other human enteric viruses. These findings suggest that AiV-1 could potentially be an appropriate indicator of environmental viral contamination and this emerging virus is potentially associated with water and food borne infections. In this study, we performed a quantitative TaqMan real-time PCR analysis of AiV-1 on water samples (n=450) including surface water and drinking water from drinking water treatment plants (WTPs) in Tunisia. Water samples were

collected, filtered, concentrated and AiV-1 was detected by real-time PCR. We evaluated the infectivity of AiV-1 particles in water samples through a newly developed integrated cell culture and real-time quantitative reverse transcription PCR (ICC-RT-qPCR) assay. Samples containing particles of infectious AiV-1 were selected for sequencing and molecular characterization to evaluate circulating strains. The real-time RT-PCR screening assay showed that 85 of 450 (18.9%) water samples were positive for AiV-1 with a global reproducible mean Ct value of 23.1 ± 10.06 (range 4.0 - 39.4). ICC-RT-qPCR revealed that 15 of these 85 (17.6%) samples were positive for infectious AiV-1. Infectious AiV-1 particles were detected at mean concentrations (quantity) ranging from 0.31 to 2.14 x 10⁹ copies/mL by qRT-PCR. Phylogenetic analysis revealed that 12 of our 15 sequences clustered within genotype A. This is the first quantitative report of AiV-1 in drinking water in our country and worldwide. These data demonstrated that the contamination of AiV-1 in environmental water may constitute a potential public health risk. Our study established a practical assay for widespread monitoring studies of aquatic environments for viral contamination and provided meaningful data for human waterborne viral risk assessment.

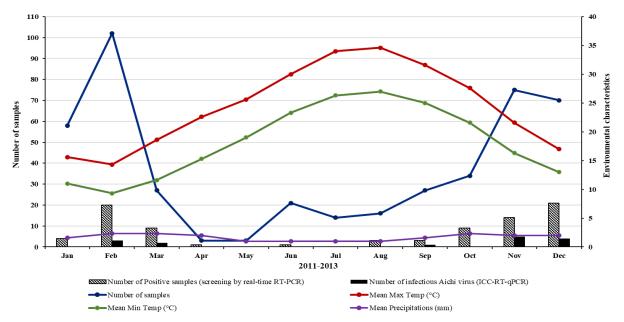
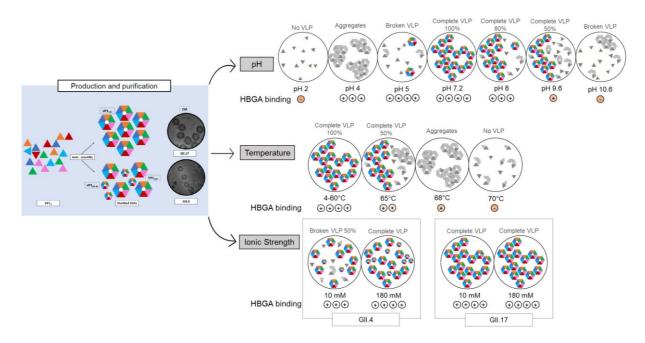


Fig. Average monthly number for water AiV-1 contamination and average environmental characteristics: rainfall (in cm), a mean maximal and minimal temperature (in °C) in 2010–2013 in Tunisia.

6.1.3 Travaux publiés

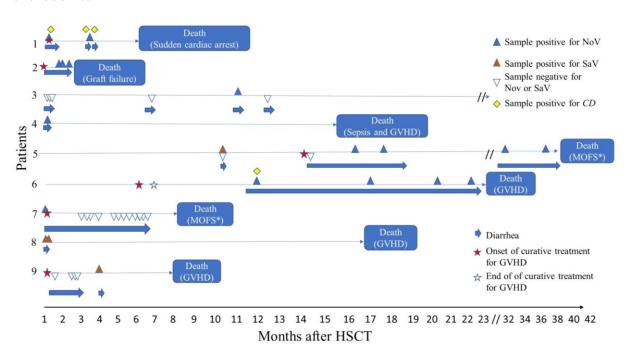
1/ Biological and physicochemical characterization of human norovirus-like particles under various environmental conditions

Abstract: Human noroviruses (HuNoVs) are the predominant etiological agent of viral gastroenteritis in all age groups worldwide. Mutations over the years have affected noroviruses' responses to environmental conditions due to the arrangement of amino acid residues exposed on the VP1 capsid surface of each strain. The GII.4 HuNoV genotype has been the predominant variant for decades, while the GII.17 genotype has often been detected in East Asia since 2014. Here, GII.17 and GII.4 baculovirus-expressed VLPs (virus-like particles) were used to study the biological (binding to HuNoV ligand, namely the ABO and Lewis antigens) and physicochemical properties (size, morphology, and charge) of the HuNoV capsid under different conditions (temperature, pH, and ionic strength). GII.17 showed stability at low and high ionic strength, while GII.4 aggregated at an ionic strength of 10 mM. The nature of the buffers influences the morphology and stability of the VLPs. Here, both VLPs were highly stable from pH 7–8.5 at 25°C. VLPs retained HBGA binding capability for the pH, ionic strength and temperature encountered in the stomach (fed state) and the small intestine. Increasing the temperature to above 65°C altered the morphology of VLPs, causing aggregation, and decreased their affinity to HBGAs. Comparing both isolates, GII.17 showed a better stability profile and higher affinity to HBGAs than GII.4, making them interesting candidate particles for a future norovirus vaccine. Biological and physicochemical studies of VLPs are as pertinent as ever in view of the future arrival of VLP-based HuNoV vaccines.



2/ Norovirus and sapovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: is it worth it to look for them?

Abstract: Norovirus (NoV) and Sapovirus (SaV) are potential causative agents of diarrhea after allogeneic HSCT but little is known in this population. We performed a retrospective analysis by RT-PCR of calicivirus (NoV and SaV), Human adenovirus (HAdV), rotavirus (RV), Aichi virus (AiV), enterovirus (EV), human parechovirus (HPeV) and Human bocavirus (HBoV) in the diarrheal stools of patients after allogeneic HSCT. 49/162 patients had positive viral assays: HAdV (17%), EV (7%), NoV (4.3%), RV and HBoV (3.1% each), SaV (1.9%), AiV (1.2%), HPeV (0.6%). Seven patients were positive for NoV and 3 for SaV. Among viruses-positive samples, the frequency of caliciviruses cases was 7% in the 6 months post-HSCT compared to 40% after (p < 0.0001). The median duration of symptom was 0.7 months but 2 cases, occurring more than one year after HSCT, were chronic, undiagnosed and strongly contributed to morbidity. Systematic testing of caliciviruses appears especially useful in late chronic diarrhea.



6.2 Liste des publications et communications

6.2.1 Publications internationales

- N Abou-Hamad, M Estienney, R Chassagnon, M Bon, P Daval-Frerot, A de Rougemont, S Guyot, F Bouyer, G Belliot. Biological and physico-chemical characterization of human norovirus-like particles under various environmental conditions. Colloids Surf B Biointerfaces, 2023; (15)231:113545. (IF=5.800)
- A Mageau, K Ambert-Balay, D Boutolleau, I Schuffenecker, S Burrel, J Kaplon, S Nguyen Quoc, M Uzunov, L Souchet,
 A de Rougemont, D Roos-Weil, M Baron. Norovirus and sapovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: is it worth it to look for them?. Leuk Lymphoma, 2023; 64(7):1295-1303. (IF=2.996)

6.2.2 Communications internationales

- N Abou-Hamad, M Estienney, R Chassagnon, M Bon, A de Rougemont, S Guyot, F Bouyer, G Belliot. Biological and Physico-chemical characterization of Human norovirus-like-particles under different environmental conditions. 8th International Calicivirus Conference, Rotterdam (Nederland), May 2023. Présentation orale.
- G Tarris, L Martin, M Estienney, AC Lariotte, A de Rougemont, G Belliot. GII.4 and GII.17 norovirus VLP binding in premature infants. 8th International Calicivirus Conference, Rotterdam (Nederland), May 2023. Présentation orale.

6.2.3 Conférences

 A de Rougemont. Les virus responsables de gastro-entérites. 5e Journée Normande de prévention des Infections Associées aux Soins (IAS). CPias Normandie, Touques-Deauville, 23 novembre 2023.

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

7.1 Coopérations structurelles dans le cadre de nos activités de surveillance et d'alerte

IFREMER - Centre de Nantes (Dr Françoise LE GUYADER, Dr Marion DESDUITS) : laboratoire de référence pour les virus entériques dans les **produits de la mer**. Nous collaborons étroitement et en temps réel pour tous les cas groupés de gastro-entérites dont l'origine suspectée est un produit de la mer (alerte, investigation, comparaison des souches etc...).

ANSES – Unité de virologie des Aliments et de l'eau, Laboratoire de sécurité des aliments, Maisons Alfort (Dr Sylvie PERELLE; Dr Sandra MARTIN-LATIL) : laboratoire de référence pour l'eau et les aliments. Nous collaborons avec ce laboratoire pour tous les cas groupés de gastro-entérites dont l'origine suspectée est alimentaire ou hydrique (alerte, investigation, comparaison des souches...).

ANSES - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy, 40, Rue Lionnois F-54000 NANCY (Dr Benoît GASSILLOUD).

LDCO - Laboratoire Départemental de Côté d'Or, 2T Rue Hoche, F-21000 DIJON (Dr Eric GUENEAU).

7.2 Coopérations dans le cadre de projets de recherche

7.2.1 Coopérations universitaires

Depuis 2016, l'équipe de recherche du CNRvge est intégrée à l'équipe « Procédés Microbiologiques et Biotechnologiques » à L'Unité Mixte de Recherche « Procédés Alimentaires et Microbiologiques » (UMR PAM), placée sous la gestion conjointe de l'Institut Agro Dijon et de l'Université de Bourgogne. Fondée le 1er janvier 2012, elle est constituée de 4 équipes : PMB, PCAV (« Physico-Chimie de l'Aliment et du Vin»), VALMIS (« Vin-ALiment-Microbiologie-Stress ») et FBI (« Food Biotech & Innovation » . Elle est installée sur 4 sites : Institut Agro Dijon, l'IUVV, l'INRAe et l'UFR des Sciences de Santé. L'UMR PAM est un acteur majeur du progrès scientifique et technologique dans le domaine des aliments et du vin. Les travaux conduits par l'équipe PMB s'affichent dans le cadre « santé et alimentation » et sont tournés vers le monde de l'industrie. Ils ont pour finalité l'amélioration de la qualité de la nutrition en élaborant de nouveaux produits ou procédés à partir de microorganismes, et l'évaluation des risques que posent les virus dans l'alimentation (sécurité alimentaire). À cette fin, l'activité de recherche est centrée, pour la flore positive, sur la maîtrise de l'activité et de la fonctionnalité de microorganismes soumis à différents types de perturbations environnementales d'amplitude et de cinétique variés. S'agissant de la flore négative, nos travaux sont surtout axés sur les norovirus et leur éradication suivant les conclusions du Codex alimentarius de 2012.

Notre équipe participe à l'étude du pouvoir pathogène des virus persistants dans l'environnement et les facteurs de stress qui y sont associés et sur l'optimisation de leur destruction au cours de traitements technologiques tout aussi bien applicable dans les secteurs de l'agro-alimentaire, de l'hygiène et de la clinique. Les travaux mettent en œuvre des stratégies et des outils performants et adaptés à cette approche dont des outils moléculaires de détection, de caractérisation et de quantification des virus dans l'environnement et différents types de matrices ; la production et la purification d'antigène et de particule de synthèse en système bactérien et en baculovirus ; ou encore la génétique inverse, la mutagenèse et l'expression de gènes. Notre laboratoire participe également à la recherche et au développement de bactériophages, utilisables comme substituts et marqueurs des contaminations des virus entériques dans l'environnement.

Très récemment, ces travaux s'inscrivent dans le cadre dans un Programme d'Investissements d'Avenir, le programme HARMI (Harnessing Microbes), auquel le CHU de Dijon participe

7.2.2 Projets divers

Projets internationaux

Depuis mai 2023, le CNRvge collabore avec madame le Professeur Christiane WOBUS de l'université du Michigan à Ann Harbor, États-Unis. Cette collaboration porte sur l'étude des entéroïdes et colonoïdes fœtaux.

Sur la thématique poisson zèbre et réplication des norovirus, le CNRvge collabore madame le Professeur Joana ROCHA-PEREIRA de l'institut REGA de l'université catholique de Louvain (Belgique).

Projets européens

Le CNRvge participe depuis de 2017 au projet OXYVIR puis en 2021 au projet OXYVIR 2 subventionnés par le Fond Européen pour les Affaires Maritimes et la Pêche (FEAMP) et en lien avec la Direction générale de l'alimentation (DGAL).

Ces projet OXYVIR portent sur la survie des norovirus et l'étude de leur pouvoir infectieux en conchyliculture et en particulier en ostréiculture. Dans le cadre de ce projet, le CNRvge apporte son expertise scientifique et technologique sur les norovirus et l'utilisation de particules virales de synthèse (VLP). OXYVIR2 reposent en particulier sur la maîtrise des techniques complexes de culture des norovirus sur larves de poisson zèbre (*Dano rerio*) que nous développons depuis 2020 et nous sommes en cours d'acquisition des techniques de culture sur entéroïdes. L'objectif est de pouvoir discerner le risque infectieux réel chez les huîtres norovirus-positives en PCR, et ainsi éviter la destruction inutile des productions (actuellement 8.000 tonnes par an).

Les membres du consortium sont les suivants : ACTIA (Saint Lô, association Loi 1901), le Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour l'Environnement (UMR 7564, Université de Lorraine, Nancy), le Laboratoire de Chimie et Physique des milieux complexes (Université de Lorraine, Metz), Spéciales GILLARDEAU (conchyliculteur) et le Pôle de compétitivité AQUIMER (Boulogne sur mer).

Projets régionaux

Divers projets ont été lancés :

- en lien avec l'Insitut Agro Dijon : le projet ViroLux portant sur les effets de certaines ondes lumineuses sur la destruction virale dans différentes matrices ; le projet VeggyVir portant sur l'effet d'une technologie de décontamination sur une matrice alimentaire sur la destruction des virus entériques en collaboration avec l'université de Bangor (UK).
- en lien avec l'Institut Agro Dijon et la Banque Publique d'Investissement (BPI France) : le projet Viralim portant sur la sécurité alimentaire avec la société internationale SAFE (Auxerre) spécialisée dans l'alimentation des animaux de laboratoire.
- en lien avec le laboratoire LMC de l'UFR Sciences de Santé de l'Université de Bourgogne : le projet Silinov portant sur la conception de nanoparticules de silice dérivées de VLP de norovirus et utilisable comme vecteur permettant d'encapsuler une molécule d'intérêt.

7.2.3 Collaborations avec les INRAe

Depuis plusieurs années, le CNRvge collabore avec des équipes des INRAe dont celle du Pr. Harry SOKOL (APHP) à Jouyen-Josas (équipe MICALIS) sur la transplantation de microbiote fécal (TMF) et le microbiote fécal dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), en particulier la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. Cette collaboration porte actuellement sur deux études TMF (REBALANCE et MIRACLE) portées par l'équipe INRA ainsi que sur l'étude Microbiote portée par l'UMR PAM de Dijon.

7.2.4 Conclusion sur nos coopérations

Nos activités de surveillance nous ont conduites à collaborer régulièrement avec l'IFREMER et l'ANSES. Nos participations à des contrats de recherche, ANR ou autres nous ont permis de collaborer avec d'autres laboratoires avec lesquels nous avons conservé des contacts. L'intégration récente de l'UMR PAM, dont le CNRvge fait partie, dans l'INRAe devrait ouvrir la voie à plus de collaborations avec l'institut.

Parallèlement à ce réseau national, nous avons recherché à mieux insérer notre CNR dans le contexte scientifique local travaillant dans les domaines de la microbiologie alimentaire ou de l'environnement mais aussi dans les domaines des nanotechnologies et des stratégies théranostiques pour un versant plus médical et cela grâce à nos compétences sur les particules de synthèse de type VLP. Ces travaux se font en collaboration avec le laboratoire de physique chimie de l'université de Bourgogne et l'institut FEMTO de Franche-Comté, ce dernier étant un partenaire de longue date du CNRvge.

8. Programme d'activité pour les années suivantes

8.1 Activités d'expertise

8.1.1 Réseaux de partenaires et collaborations

Nous poursuivrons les partenariats engagés durant les années précédentes.

• Réseaux nationaux et collaborations :

- SpF et les CIRE en région.
- Réseau sentinelle.
- Le réseau d'hôpitaux participant à la surveillance des rotavirus en France (services de pédiatrie et de virologie) avec le montage d'un PHRC national si les vaccins sont de nouveau recommandés.
- Les autres laboratoires de référence : CNR des Hépatites A et E, CNR des entérovirus, IFREMER, ANSES-Unité de Virologie des Aliments et de l'eau.
- Les services hospitaliers des CH et CHU, services d'hygiène des établissements de soins.

• Réseaux internationaux :

- Réseau mondial de surveillance des norovirus : Noronet.
- Réseau Européen de surveillance des rotavirus : EuroRotaNet.
- Collaboration avec les Pays du Sud

8.1.2 Développement de techniques

- Développement du NGS: fort de nos collaborations et de notre expérience, le développement du séquençage haut débit pour la détection des virus entériques dans les selles est une priorité technologique. Nous tâcherons de développer, en plus du séquençage de génome complet, la détection pan virale des virus entériques à génome ARN dans les selles. Une approche métagénomique sera également développée avec l'aide d'un ingénieur bio-informaticien.
- Détection de nouveaux virus impliqués ou suspectés dans les gastro-entérites humaines : notre attention se portera notamment sur la mise en routine de techniques de détection de virus émergents afin de permettre leur évaluation dans le cadre des GEA : trois nouveaux *Pirconaviridae* avec deux nouveaux genres, *Cosavirus* (common stool virus) et Salivirus (stool aichi-like virus), le virus Saffold (Cardiovirus); et deux nouveaux *Protoparvoviridae*, les bufavirus et tusavirus.

8.1.3 Mode de constitution, de stockage et mise à disposition des collections

Constitution et stockage :

- notre collection comprend des souches virales pour les virus cultivant sur cellules, des échantillons de selles comprenant des virus caractérisés, des gènes clonés et des pseudo-particules virales (VLP), des hybridomes et des anticorps monoclonaux. Cette collection constituée depuis 2002 comprend l'ensemble des virus responsables de gastro-entérites connus et la plupart des génotypes de ceux-ci.
- cette collection est anonyme pour ce qui concerne les échantillons de selles.
- cette collection est conservée dans le Centre de Ressources Biologiques (CRB) Ferdinand-Cabanne (www.crbferdinandcabanne.fr) dont le numéro d'accréditation est BB-0033-00044.

• Mise à disposition des collections :

- tous les produits ou souches d'intérêt pour le diagnostic biologique de routine des gastro-entérites virales sont disponibles gratuitement pour les laboratoires d'analyses médicales y compris les laboratoires privés.
- tous les produits ou souches d'intérêt scientifique sont disponibles gratuitement pour les laboratoires de recherche académique selon les conditions habituelles, c'est-à-dire après signature d'un Material Transfert Agreement entre notre établissement et les demandeurs.
- tous les produits ou souches d'intérêt de notre collection seront disponibles pour les sociétés privées dans le cadre d'un contrat entre notre établissement et ces sociétés, mais seront non cessibles.
- toutes les séquences de norovirus d'intérêt sont partagées avec nos collègues du réseaux « Noronet ». Certaines de ces séquences sont incluses dans des banques de données accessibles à tous comme GenBank.

8.1.4 Travaux d'évaluation de techniques

Collaborations industrielles

Divers industriels (BioMérieux, Biosynex, R-Biopharm, Operon, Diasorin, Diagenode, Certest Biotec et Mobidiag) nous sollicitent régulièrement pour évaluer leurs réactifs de diagnostic des virus responsables de gastro-entérites qu'ils soient nouveaux ou une nouvelle version. En effet, notre collection complète tant pour les norovirus et les rotavirus que pour les virus plus rares nous permet d'évaluer les réactifs vis-à-vis de tous les génotypes de ces virus et de disposer d'un échantillon représentatif des virus circulant dans les différentes classes d'âge de la population. Ces éléments associés à une standardisation de nos évaluations représenteront un atout pour de futures évaluations ou collaborations avec ces industriels.

Évaluations futures

Nous poursuivrons les évaluations des nouveaux réactifs de diagnostic comme précédemment. De nouvelles évaluations de réactifs seront entreprises pour 2024 notamment avec la société Biosynex. Ces évaluations régulières nous permettent de conseiller nos collègues biologistes dans leur choix lors des appels d'offre et de s'assurer de la qualité des réactifs du marché.

8.1.5 Projets de transferts de techniques vers d'autres laboratoires

- Des réactifs pour le diagnostic des norovirus et des rotavirus sont commercialisés, les demandes de transfert de techniques de diagnostic pour ces virus se posent donc rarement. Nous transférons cependant des pseudo-particules de synthèse (VLP) de norovirus à la demande de certaines équipes de recherche. Nous transférons également notre savoir-faire sur la culture des norovirus murins et assurons des formations sur le modèle poisson-zèbre pour la mise en culture des norovirus humains. Néanmoins, nos procédures sont disponibles et nous assurerons un soutien technique à distance. Ces processus sont principalement adaptés aux virus moins fréquents comme les virus Aichi et les sapovirus.
- La demande la plus fréquente provenant des laboratoires est la **fourniture de témoins positifs**. Nous disposons à cet effet d'un stock d'échantillons de selles dont le virus est parfaitement caractérisé. Nous poursuivrons dans les prochaines années à fournir ces témoins positifs **sous forme d'abonnement annuel.**

8.1.6 Travaux de recherche en lien avec les missions du CNR des virus des gastroentérites

8.1.6.1 Recherches et surveillances épidémiologiques des virus entériques

- Poursuite de la surveillance des souches de rotavirus du groupe A et de leur dérive antigénique dans un contexte vaccinal chez l'enfant grâce à un Réseau National Rotavirus étendu. En particulier, nous nous intéresserons à l'émergence de nouveaux génotypes ainsi qu'à l'impact de la vaccination sur la sélection préférentielle de souches de rotavirus. Nous poursuivrons également l'étude de la relation entre HBGA (antigènes tissulaires de groupes sanguins) et rotavirus, et pour laquelle nous avons acquis une solide expérience au CNR.
- Poursuite de la surveillance des souches de norovirus épidémiques et l'émergence de nouveaux variants/génotypes dans la population. Ces dernières années, nous avons étudié l'évolution du nouveau norovirus GII.17 aussi bien sur le plan antigénique qu'épidémiologique. L'émergence des GII.17 n'a duré que deux ans, ce génotype a alors cédé sa place au GII.4. De la même façon, nous allons travailler sur le variant GII.4 Sydney. Un des objectifs est de déterminer quels facteurs favorisent l'émergence de nouveaux norovirus et font le succès des norovirus GII.4. Comme pour les rotavirus, nous allons concentrer nos efforts sur l'incidence des norovirus chez les personnes de phénotype nonsécréteur.
- Poursuite de la surveillance des cas d'infections aux nouveaux astrovirus recombinants MLB et VA dans la population pédiatrique française. Pour rappel, ces virus pourraient représenter un quart des cas de gastro-entérites à astrovirus chez l'homme. Ces virus, issus d'une recombinaison entre astrovirus humains et animaux, auraient également un tropisme neurologique, en particulier la souche MLB1.
- Évaluation de la circulation de nouveaux virus « exotiques » émergents. Une étude récemment achevée a permis de mettre en évidence la présence de nouveaux virus : les cosavirus, les salivirus et les bufavirus chez les enfants de moins de 5 ans présentant une diarrhée aiguë nécessitant une consultation aux urgences du CHU. L'apparition du SARS-CoV-2 a de nouveau démontré la pertinence de la surveillance des virus émergents. Le laboratoire continuera d'effectuer une surveillance accrue du SARS-CoV2 et des autres coronavirus dans les selles mais aussi dans l'environnement. S'agissant de l'environnement, le CNRvge est associé avec le Laboratoire Départemental de la Côte d'Or (Dr. Eric GUENEAU) pour la détection du SARS-CoV-2 et des principaux virus entériques dans les eaux usées de collectivités (EHPAD et groupe scolaire).

8.1.6.2 Recherches fondamentales sur les virus des gastro-entérites

- Étude des interactions virus-environnement chez norovirus et rotavirus. Le laboratoire continue de travailler en collaboration avec le groupe ACTIA et le LCPME de l'université de Nancy sur la survie des norovirus et son pouvoir infectieux dans les huîtres. Ces travaux font en particulier appel aux travaux que nous avons menés sur les poissons zèbres comme système de culture des norovirus humains. L'objectif est d'évaluer l'utilisation de ce modèle pour étudier le caractère infectieux des norovirus dans l'environnement. Le laboratoire sera prochainement impliqué dans l'analyse des fermentas pour la présence des virus entériques.
- Mise en place de la culture d'organoïdes. L'usage des organoïdes, et surtout des entéroïdes, est récent dans l'étude des virus des gastro-entérites. Bien qu'imparfait, les entéroïdes est un des rares systèmes permettant la réplication des norovirus humains. Ce système a plusieurs intérêts, il permet en particulier de déterminer le potentiel infectieux à partir d'échantillons cliniques, environnementaux ou agro-alimentaires des norovirus humains. L'usage des organoïdes est également intéressant dans le cadre de recherche plus fondamentale. Dans la continuité de nos travaux sur les relations MICI/norovirus, nous avons amorcé une collaboration avec l'équipe INSERM U1220 de Toulouse dirigé par le Docteur VERGNOLLES, spécialisée dans la genèse et l'étude des organoïdes. L'équipe propose ainsi des organoïdes « pathologiques » reflétant la physiologie de la maladie de Crohn. Nous espérons ainsi étudier in vitro les interactions des norovirus avec les tissus intestinaux et décortiquer les mécanismes impliquant les antigènes tissulaires des groupes sanguins (HBGA).
- Étude des infections à norovirus dans le cadre des pathologies lourdes et chez le fœtus. Ces dernières années, le laboratoire a beaucoup travaillé sur les infections à norovirus lors des poussées inflammatoires chez les patients souffrant de MICI. En collaboration avec le service d'anatomie pathologique du CHUI de Dijon, nous étendons ces travaux aux cancers colorectaux. Une deuxième partie de ce projet porte sur l'existence des HBGA et le risque éventuel d'infection par le norovirus chez les mort-nés (étude fœtus).
- Étude de la stabilité des pseudo-particules des norovirus. De nombreuses équipes se sont engagées depuis quelques années sur la fabrication d'un vaccin contre les norovirus humains. Il semble que l'usage de pseudo-particules de norovirus soient le meilleur candidat pour ce vaccin. Le CNRvge possède un savoir-faire important sur la production en baculovirus de pseudo-particules virales (VLP) dérivées des norovirus. Nous avons ainsi commencé un travail sur la stabilité physico-chimique des VLP, principalement des norovirus GII.4. Cette étude a pour but de déterminer quelles sont les meilleures conditions de stockage et d'administration des VLP sans dégradation et en préservant leurs propriétés biologiques.
- Vectorisation des pseudo-particules des norovirus à des fins théranostiques. Ces travaux, très avancés, ont consisté à greffer une armature de silice sur des VLP de norovirus. La cage en silice sert alors de plate-forme pour le greffage de fluorophore ou de molécule d'intérêt thérapeutique. La caractérisation physico-chimique de ces particules hybrides est achevée, la caractérisation de biologique des dites particules est en cours.
- Étude des couples bactéries/virus. Ces travaux ont pour objectif d'étudier la survie des virus entériques en prenant les norovirus comme modèle. À la lumière de la littérature, certaines bactéries comme Enterobacter cloacae permettraient l'arrimage des norovirus par le biais d'antigène analogue aux antigènes de groupe sanguin de type A. L'objectif de ces travaux, menés conjointement avec l'Institut Agro Dijon (ex-AgroSup), sera de déterminer si la survie des norovirus et leur pouvoir infectieux sont maintenus, voir accrus, avec ce système de navette bactérienne dans les matrices alimentaires et dans les échantillons cliniques.
- Vésicule lipidique porteuse d'antigène. En collaboration avec Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, équipe Anticorps Anticancer (Pr C.Dumontet; UMR INSERM 1052 - CNRS 5286), le CNRvge est impliqué dans la fourniture de rotavirus humain et simien, adaptés à la culture cellulaire, pour la fabrication de liposome affichant les antigènes viraux. L'objectif sera de déterminer l'hypothèse qu'une enveloppe est un vecteur immunogène efficace.