

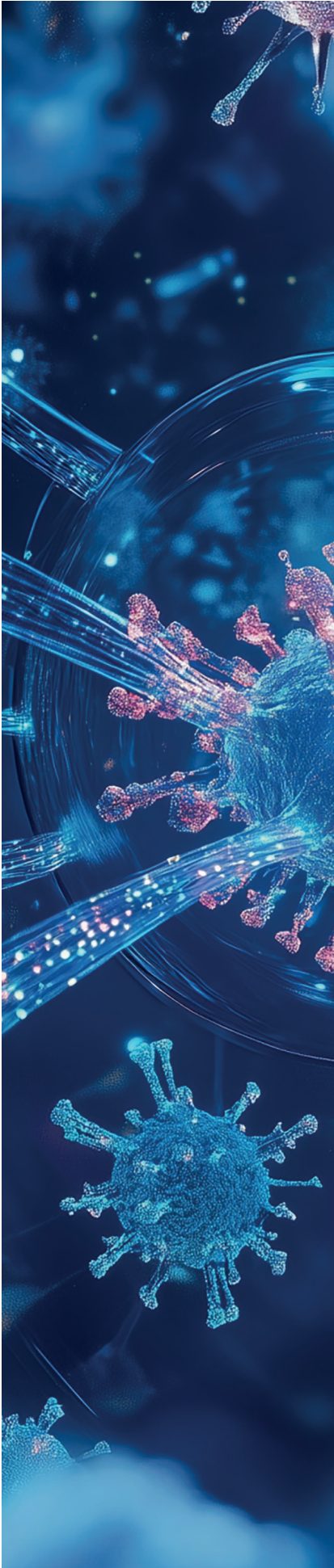
**SURVEILLANCE
GÉNOMIQUE**

SEQ4EPI

RENFORCER LA
SURVEILLANCE
DES PATHOGÈNES
PAR LEUR
SÉQUENÇAGE



Cofinancé par
l'Union européenne



SEQ4EPI : pour une meilleure intégration de la génomique à la surveillance épidémiologique

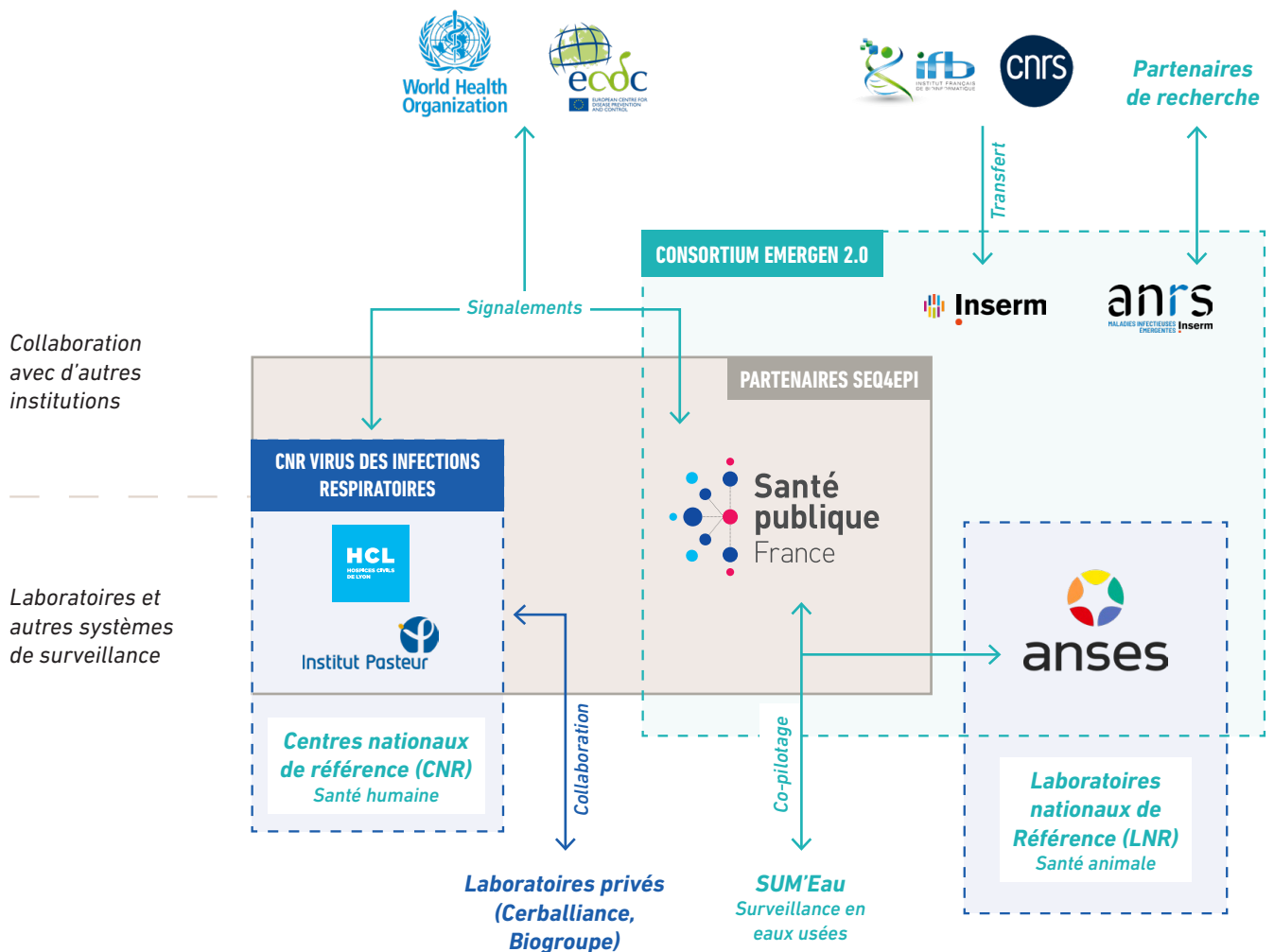
Le projet SEQ4EPI (Séquençage des pathogènes pour l'épidémiologie), porté par Santé publique France et le Centre national de référence des virus des infections respiratoires (CNR-VIR), est financé par la Commission européenne. Son objectif est de renforcer la surveillance des maladies infectieuses en France en utilisant le séquençage des agents pathogènes. Concrètement, cela signifie analyser le matériel génétique des virus et autres microbes pour contribuer à une meilleure compréhension de leur propagation et évolution.

Pour ce faire, SEQ4EPI s'appuie sur un réseau structuré de laboratoires et d'institutions françaises, des collaborations notamment avec l'ANRS-Maladies infectieuses émergentes (MIE) et avec l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), ainsi qu'avec des institutions internationales. Cette approche collaborative a pour objectifs de renforcer la coordination des activités de surveillance génomique et de développer des outils d'analyse bio-informatiques, phylogénétiques et phylodynamiques pour mieux surveiller les épidémies virales. Il vise également à maintenir une équipe d'épidémiologistes travaillant à l'animation de ce réseau de partenaires et à l'intégration de ces données pour la surveillance, l'investigation des signaux et l'analyse des risques.

En s'appuyant sur les acquis du consortium EMERGEN créé en janvier 2021 pour répondre aux enjeux de la crise COVID-19, SEQ4EPI contribue à élargir les ambitions à d'autres pathogènes et ainsi à une meilleure anticipation des risques sanitaires et préparation des réponses aux épidémies futures.

SEQ4EPI vise à mieux intégrer les données issues du séquençage des agents pathogènes aux données épidémiologiques, pour améliorer de manière durable la détection et le suivi des maladies infectieuses en France, et répondre de manière réactive aux futures crises sanitaires.

Le consortium EMERGEN a été mis en place en 2021 lors de l'épidémie de Covid-19 pour suivre l'évolution génétique du virus SARS-CoV-2, et détecter l'émergence et la distribution spatio-temporelle des variants de ce virus. Coordonné par Santé publique France et l'ANRS-MIE, il s'est appuyé sur un réseau de laboratoires publics et privés et une base de données centralisée (EMERGEN-DB). Il a permis de déployer sur l'ensemble du territoire national des capacités de surveillance génomique venant compléter et renforcer celles du CNR Virus des infections respiratoires. Il a associé des activités de surveillance et de recherche.

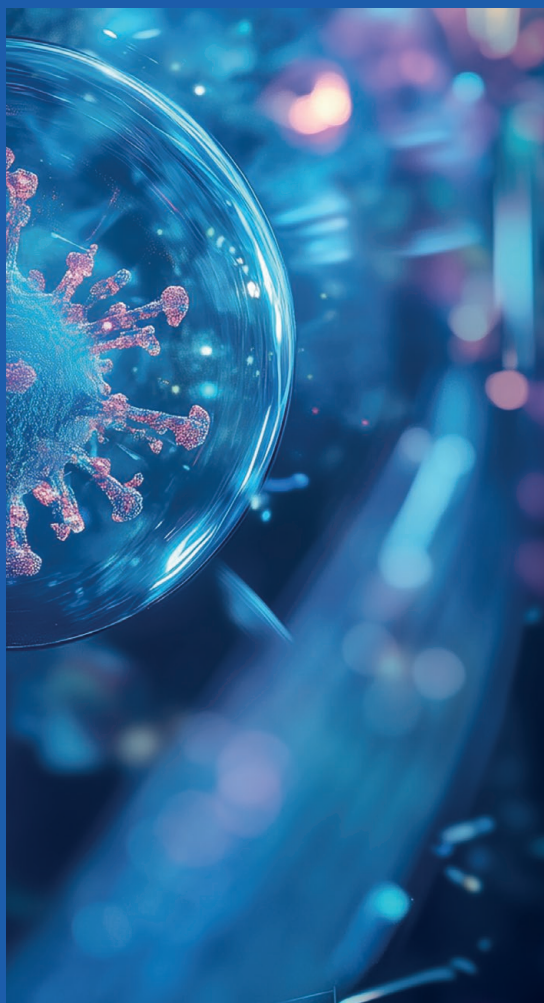


Les centres nationaux de référence (CNR) sont des laboratoires d'excellence nommés pour 5 ans par arrêté du Ministre en charge de la santé, après appel à candidatures conduit par Santé publique France et avis de son comité des CNR. Ils exercent des missions de conseil, expertise, contribution à la surveillance et à l'alerte pour un ou plusieurs agents pathogènes spécifiques (virus, bactéries ou parasites d'intérêt en France). Leurs activités incluent l'identification et la caractérisation des souches, le séquençage génomique, la détection de variants ou de résistances aux traitements, le suivi de la circulation de ces pathogènes, la détection des émergences et l'appui aux autorités de santé pour la mise en place de mesures de contrôle. Pendant la crise Covid-19, le CNR Virus des infections respiratoires a joué un rôle clé dans l'analyse des prélèvements, la surveillance des variants du SARS-CoV-2 et l'appui aux politiques de santé publique.

Les objectifs de SEQ4EPI

Le projet SEQ4EPI s'étend sur trois ans, du 1^{er} octobre 2022 au 30 septembre 2025. Durant les deux premières années, il a permis de **poursuivre les activités de surveillance génomique du SARS-CoV-2** du consortium EMERGEN, en les réintégrant progressivement dans l'activité de routine du CNR-VIR et en l'affichant de manière durable comme une composante essentielle de la surveillance intégrée et multi-sources des infections respiratoires aiguës (IRA).

Entre 2023 et 2025, le projet a pour ambition d'**étendre ce système à d'autres agents pathogènes émergents**, en commençant par d'autres virus comme le virus Monkeypox (urgence de santé publique de portée internationale décrétée par l'OMS en août 2024) ou les virus Influenza (compte tenu d'un risque accru d'émergence d'origine zoonotique).



Actions déjà réalisées

Entre le 1^{er} janvier 2022 et le 31 juillet 2024, le dispositif de surveillance génomique du SARS-CoV-2 initié en 2021 a été consolidé et renforcé. Depuis 2021, 135 enquêtes de prévalence (« enquêtes Flash ») ont été conduites de manière à suivre la diffusion de ses différents variants. Chaque semaine, des laboratoires répartis sur l'ensemble du territoire ont envoyé pour séquençage un échantillon aléatoire de prélèvements ayant obtenu un résultat positif au SARS-CoV-2 par RT-PCR.

Ces **données de séquençage des variants du SARS-CoV-2 ont été utilisées et intégrées dans plusieurs publications scientifiques** :

193

bulletins de rétro-information EMERGEN régionaux produits à destination des acteurs de la surveillance à l'échelle locale ;

61

bulletins épidémiologiques (Covid-19 puis infections respiratoires aiguës - IRA) nationaux, déclinés au niveau régional en fonction du contexte ;

55

analyses de risque (AdR) mensuelles sur les variants émergents du SARS-CoV-2 produites au 15 septembre 2024 ;

9

Bulletins de santé publique (BSP) Covid-19 régionaux (Bilan 2020-2023) ;

4

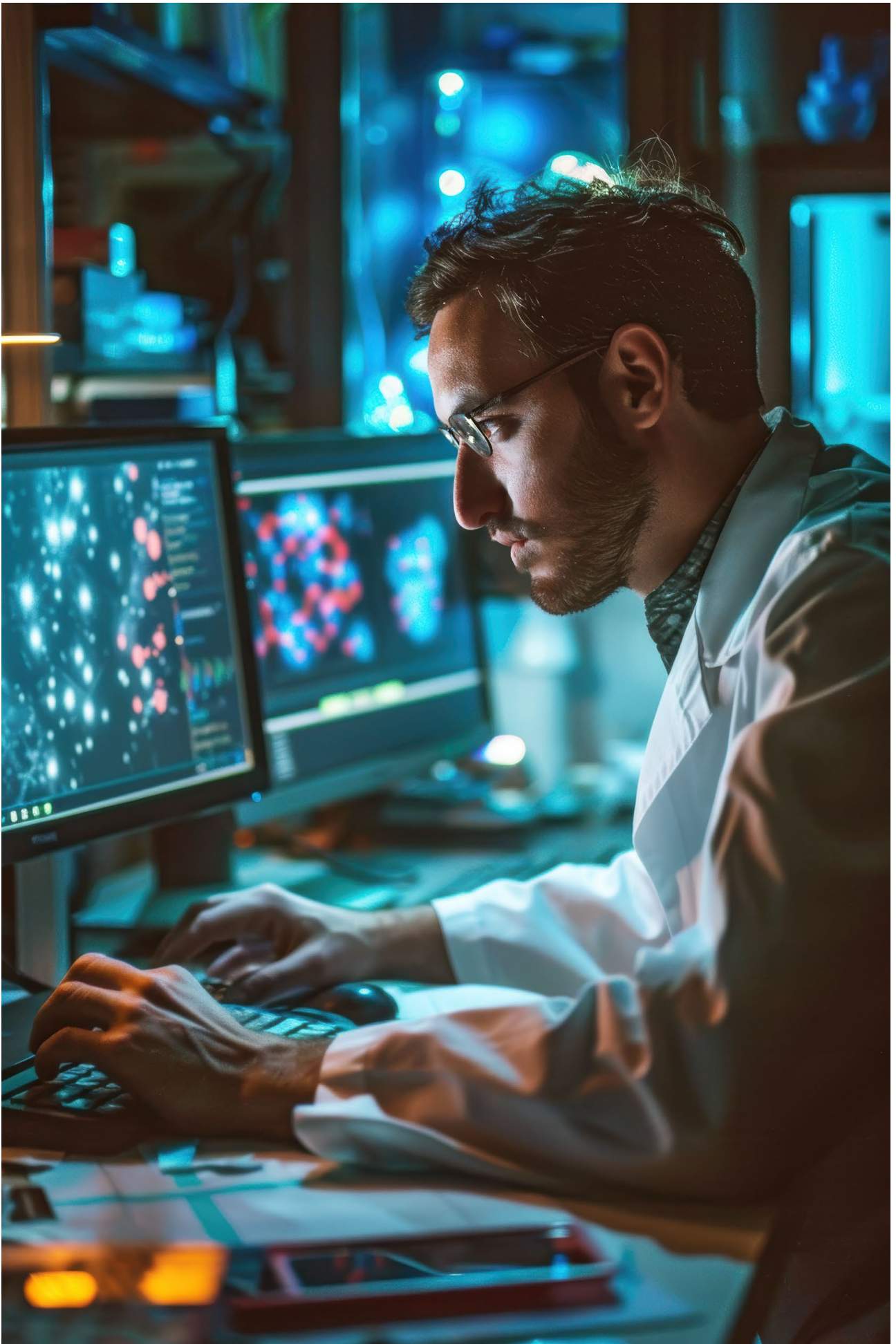
articles scientifiques :

_First cases of Omicron in France are exhibiting mild symptoms, November 2021-January 2022, Maisa & al., Infectious Diseases Now 2022.

_Rapid investigation of BA.4/BA.5 cases in France, Kouamen & al., Frontiers in Public Health 2022.

_Emergence, spread and characterisation of the SARS-CoV-2 variant B.1.640 circulating in France, October 2021 to February 2022, Picard & al., Eurosurveillance 2023.

_Monitoring SARS-CoV-2 variants with complementary surveillance systems: risk evaluation of Omicron JN.1 variant in France, August 2023 to January 2024, Traoré & al., Eurosurveillance 2025.

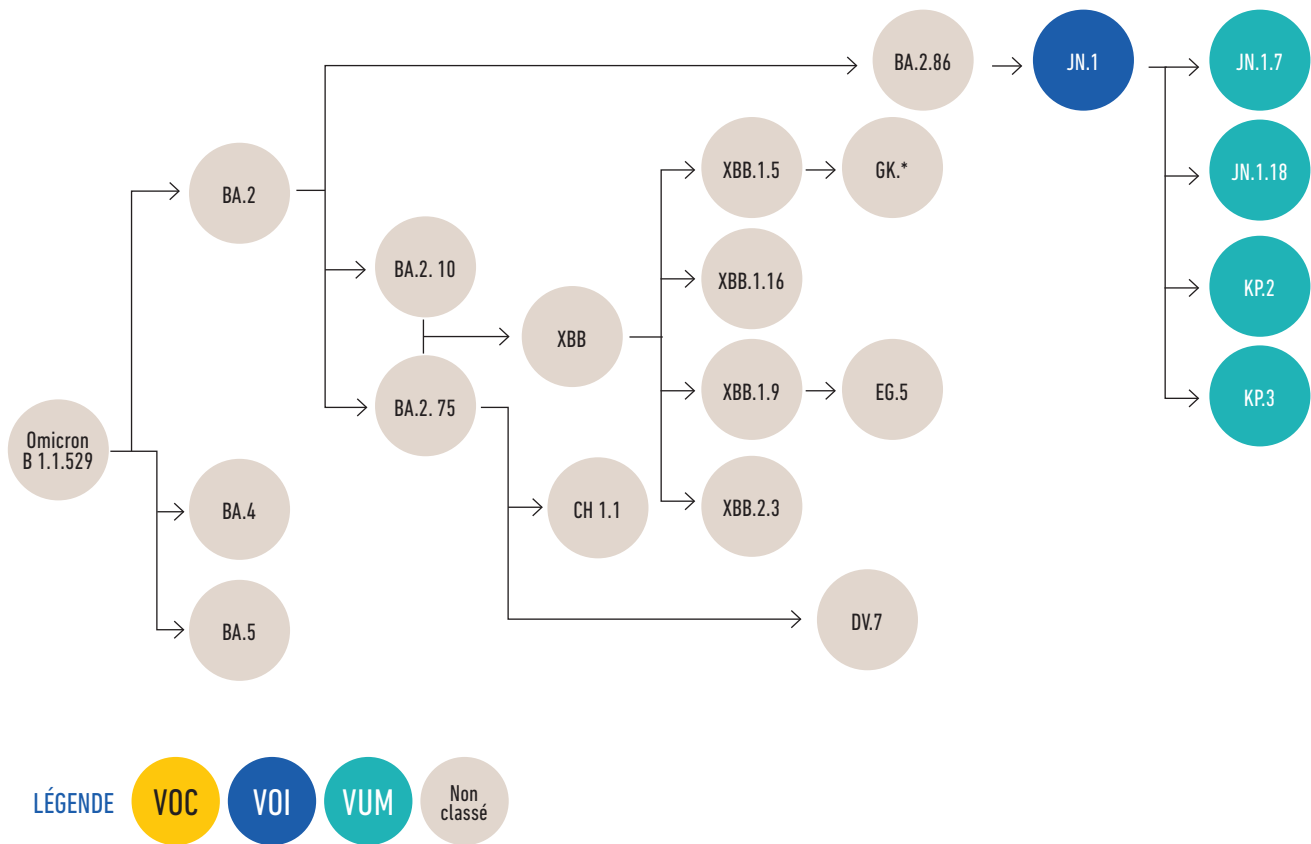


Pour faciliter la compréhension et l'appropriation de la surveillance génomique par différents publics, plusieurs schémas et infographies ont été élaborés :

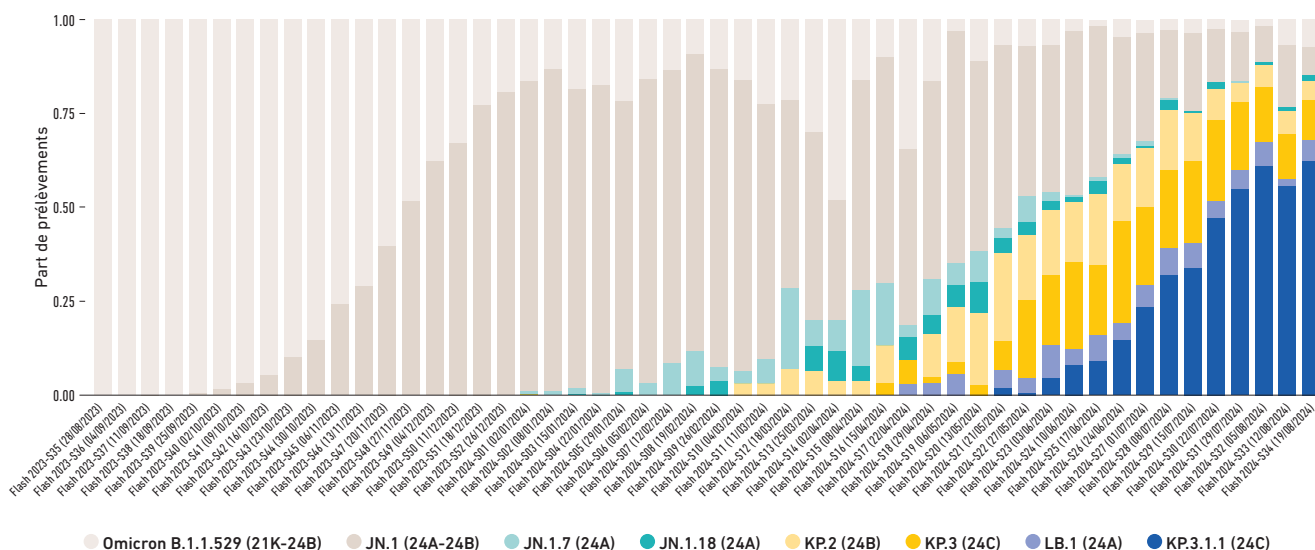
- Un schéma illustrant la filiation génétique entre les variants du SARS-CoV-2 a été conçu pour améliorer la compréhension des lignages mentionnés dans les analyses, en réponse à la diversification des variants et lignages du SARS-CoV-2 au fil du temps.
- Une infographie représentant la répartition des variants lors des enquêtes Flash a été réalisée et intégrée à plusieurs publications scientifiques afin d'offrir une visualisation claire des variants en circulation.
- Un tableau récapitulatif chaque mois les analyses de risque en classant les variants d'intérêt selon trois catégories : variant préoccupant (VOC), variant à suivre (VOI) et variant en cours d'évaluation (VUM). Cette présentation permettait de simplifier l'identification des variants à risque pour les décideurs.

La RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) est une technique de laboratoire qui permet de faire une PCR (réaction en chaîne par polymérase) à partir d'un échantillon d'ARN. Elle amplifie des traces du matériel génétique du virus pour les rendre détectables. Un résultat de RT-PCR positif au SARS-CoV-2 signifie que le test a détecté la présence du virus responsable de la Covid-19 dans l'échantillon prélevé (souvent un prélèvement dans le nez ou la gorge), donc que la personne est (ou a été récemment) infectée. Cela ne dit pas si la personne est contagieuse ni si elle a des symptômes, mais cela indique qu'elle a été en contact avec le virus.

REPRÉSENTATION SCHEMATIQUE DE LA FILIATION GÉNÉTIQUE DES VARIANTS D'OMICRON CLASSÉS (EXEMPLE ISSU DE L'ANALYSE DE RISQUE DU 9 SEPTEMBRE 2024)



PART DES VARIANTS ET LIGNAGES DÉTECTÉS AU COURS DES ENQUÊTES FLASH PARMI LES SÉQUENCES INTERPRÉTABLES, FIGURE PRODUITE LE 9 SEPTEMBRE 2024



CLASSEMENT DES VARIANTS EN FRANCE (HEXAGONE ET OUTRE-MER) ISSU DE L'ANALYSE DE RISQUE DU 9 SEPTEMBRE 2024

Variant	Proportion
Variant préoccupants (VOC)	
Variants à suivre (VOI)	
JN.1 (24A-24B) ¹	18 %
Variants en cours d'évaluation (VUM)	
KP.3.1.1 (24C)	56 %
KP.3 (24C) ²	16 %
KP.2 (24B)	5 %
LB.1 (24A)	3 %
JN.1.18 (24A)	Non détecté en S33-2024
JN.1.7 (24A)	Non détecté depuis Flash S27-2024

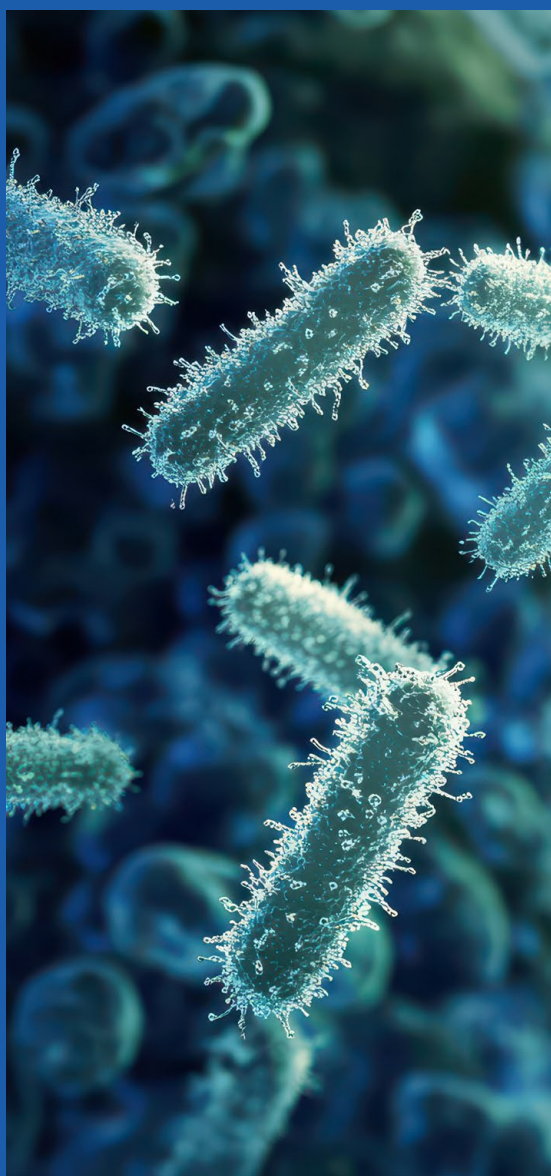
Enquête Flash S33-2024 du 12 août 2024 (dernières données consolidées) : 109 séquences interprétables.
La nomenclature a été ajustée en fonction des modifications du classement OMS au 19 juillet 2024, décrites précédemment.
Chaque lignage classé inclut tous ses sous-lignages ne faisant pas l'objet d'un classement spécifique.

À partir du 1^{er} octobre 2024, une normalisation de la surveillance du SARS-CoV-2 s'est opérée; cette surveillance génomique est désormais réalisée par le CNR-VIR.

1. JN.1.7, JN.1.18, KP.2, KP.3, KP.3.1.1 et LB.1 exclus
2. KP.3.1.1 exclus

Actions en cours et résultats attendus

Pour mieux surveiller les épidémies d'origine virale, SEQ4EPI soutient le développement de différents outils d'analyse basés sur des techniques bio-informatiques et phylogénétiques, travaille sur un inventaire des capacités et besoins des CNR en matière de séquençage, restitue l'avancement du projet sur le site web de Santé publique France et organise des séminaires avec ses différents partenaires.



Création d'outils bioinformatiques

Le clusterfinder

<https://github.com/genepii/SEQ4EPI/tree/main>

Développé par le CNR-VIR, le clusterfinder permet l'identification de clusters à partir de données génomiques virales en s'appuyant sur l'analyse phylogénétique. Les résultats moléculaires obtenus fournissent des preuves solides à l'appui des investigations épidémiologiques, permettant de confirmer ou d'infirmer les clusters potentiels en temps quasi réel. Il sera adapté pour l'analyse de 3 virus respiratoires : SARS-CoV-2, virus Influenza et virus respiratoire syndical (VRS).

En épidémiologie, un cluster désigne un regroupement de cas d'une maladie dans un espace et un temps donnés, qui semble inhabituel par rapport à la normale. Il peut s'agir de cas liés entre eux par une source commune d'infection (comme une contamination dans un établissement de santé, un lieu de travail, au sein d'une famille ou lors d'un événement rassemblant plusieurs personnes) ou par une transmission interhumaine rapprochée. L'identification rapide des clusters permet de mettre en place des mesures de contrôle (isolement, dépistage ciblé, etc.) pour limiter la propagation du virus.

Le SARSProbeMonitor

<https://gitlab.pasteur.fr/cnrvir/projects/seq4epi>

Le SARSProbeMonitor permet d'identifier et d'évaluer l'émergence de mutations qui pourraient affecter la détection du SARS-CoV-2 par les amorces de séquençage disponibles. Il fournit une évaluation de la performance du séquençage pour les variants circulants, permettant des ajustements et des améliorations si besoin. Une adaptation pour les virus Influenza et le VRS sera évaluée.

Travaux épidémiologiques

Inventaire des capacités et besoins de séquençage des centres nationaux de référence (CNR)

Une évaluation des capacités, activités et besoins en surveillance génomique des 43 CNR français a été menée dans le cadre du projet. Ses résultats contribueront à orienter les futures stratégies nationales de surveillance génomique.

Création d'une page internet contenant des informations publiques sur le projet et son état d'avancement

Version française

<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/projet-seq4epi>

English version

<https://www.santepubliquefrance.fr/en/seq4epi-project>

Extension de l'infrastructure d'EMERGEN à d'autres pathogènes comme le virus Monkeypox

Le 14 août 2024, face à l'épidémie de Mpox (anciennement appelée variole de singe) causée par le nouveau clade Ib du virus Monkeypox en Afrique de l'Ouest, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI). Dans ce contexte, la surveillance génomique du virus Mpox s'est renforcée et s'appuie sur l'infrastructure d'EMERGEN. Des travaux ont été engagés pour créer une base de données nationale centralisant les séquences Mpox et pour renforcer les capacités de séquençage du CNR Orthopoxvirus, en vue d'anticiper une éventuelle introduction et diffusion du virus en France.

Renforcement de l'axe « Une seule santé » avec l'Anses

Ce renforcement débutera par une étude des virus Influenza zoonotiques, dans le cadre du contexte actuel de l'épizootie aviaire et de l'émergence de nouveaux clades chez les bovins aux États-Unis. Ces travaux de préparation seront menés en collaboration avec l'Anses dans une approche « Une seule santé » (*One Health*). Ils incluront la mise en place d'une base de données, de procédures et d'outils communs pour analyser et comparer les séquences d'origine animale et humaine. L'objectif est d'intégrer les données de surveillance génomique dans les pratiques épidémiologiques, et de produire de manière réactive des connaissances sur les pathogènes émergents utiles à la prise de décision en santé publique.

Séminaires

Chaque année, un séminaire réunissant les partenaires du projet SEQ4EPI est organisé pour favoriser les échanges entre les différents acteurs du projet. Deux séminaires ont déjà eu lieu. Le premier, à Paris en juin 2023, visait à encourager les discussions sur les actions menées en région et à souligner l'apport de la génomique en santé publique. Le second, à Lyon en juin 2024, a comporté des présentations et des ateliers sur la question : « Où en est-on de la surveillance génomique du SARS-CoV-2 en France ? ». Le séminaire d'avril 2025 à Marseille a permis d'échanger avec nos partenaires sur la pérennisation du projet.

Pour en savoir plus

EMERGEN

Historique de la création du consortium EMERGEN

<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/consortium-emergen>

Réseau des Centres nationaux de référence (CNR)

<https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/nos-principes-fondateurs/centres-nationaux-de-referance-pour-la-lutte-contre-les-maladies-transmissibles-cnr>

CNR-VIR (Centre national de référence des virus des infections respiratoires) - Institut Pasteur

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

CNR-VIR Hospices civils de Lyon

<https://teamhcl.chu-lyon.fr/cnr-virus-des-infections-respiratoires-grippe-sars-cov-2>

Santé publique France

<https://www.santepubliquefrance.fr/>

ANRS-MIE (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales - Maladies infectieuses émergentes), une agence autonome de l'Inserm

<https://anrs.fr/fr/qui-sommes-nous/lagence-en-bref/>

Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale)

<https://www.inserm.fr/>

Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)

<https://www.anses.fr/fr>

Projets européens

SEQ4PI (Séquençage des pathogènes pour l'épidémiologie)

<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/projet-seq4epi>

HERA, Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire

<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/project-enhancing-whole-genome-sequencing-wgs-and-or-reverse-transcription-polymerase-chain-reaction-rt-pcr-national-infrastructures-and-capaci>

Variants du SARS-CoV-2

Dossier thématique Covid-19

<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19>

Surveillance des variants du SARS-CoV-2

<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>

Base de données EMERGEN

<https://www.emergen.cloud/fr/>

Outils d'analyse bio-informatique

<https://gitlab.pasteur.fr/cnrvir/projects/seq4epi>

Publications scientifiques

Financement : Union européenne





SEQ4EPI : un projet européen pour
renforcer la surveillance des
pathogènes par leur séquençage.
Saint-Maurice : Santé publique France, 2025.
12 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr