

SARS-COV-2 : IDENTIFICATION DES MUTATIONS / VARIANTS PREOCCUPANTS

Alors que l'incidence des infections Covid-19 diminue de semaine en semaine de façon spectaculaire et que la campagne de vaccination est à présent largement ouverte, l'enjeu va devenir pour les laboratoires de biologie médicale d'assurer une **surveillance renforcée de la propagation des mutations « préoccupantes » sur le territoire national**. En effet, il a été démontré que de nombreux variants du SARS-CoV-2 ont un impact en termes d'augmentation de la transmissibilité, de risque d'échappement immunitaire et de gravité de l'infection. Ils ont émergé fin 2020 dans des zones géographiques distinctes, et sont désignés comme des « **variants préoccupants** » (« *variants of concern* », ou VOC). Parmi eux, le variant apparu au Royaume-Uni, dénommé 20I/501Y.V1 ou B.1.1.7 ou alpha, s'est rapidement propagé en France après son introduction fin 2020 et est devenu majoritaire sur le territoire national en l'espace de quelques mois (>85%).

Nous faisons le point sur leur classification et interprétation et vous souhaitons un bel été sans Covid !

Comment le système de criblage des souches va-t-il évoluer ?

Depuis le 31 mai 2021, le système de criblage a évolué afin de se **recentrer sur la recherche de mutations significatives des VOC : N501Y et E484K**.

A partir du 14 juin 2021, le laboratoire BIOEXCEL, en partenariat avec le laboratoire départemental TERANA, sera en mesure de cribler, en utilisant des amorces spécifiques, les mutations retrouvées chez les principaux variants préoccupants à savoir **les mutations E484K, E484Q et L452R sur tous les échantillons positifs**, abandonnant notamment la recherche de la mutation N501Y du variant anglais devenu majoritaire.

Criblage des tests positifs pour la recherche de mutations d'intérêt du SARS-CoV-2 (dès 14 juin 2021)							
<i>Champ Joker 2 : paramétrage SGL évoluera en fonction des kits de criblage utilisés</i>							
*nomenclature OMS							
Mutation (substitution domaine RBD de la protéine Spike)	Code Joker 2	Risques	Variant préoccupant = VOC « <i>variant of concern</i> »				
			Lignées				
N501Y	/	Augmentation de la transmission	Anglais B.1.1.7 ou alpha* Circulation majoritaire (> 85%) du variant B.1.1.7 « anglais » La recherche de la mutation N501Y (également présente chez les variants B.1.351 et P.1) n'a plus d'intérêt clinique ou épidémiologique.				
E484K	A	Risque d'échappement immunitaire ¹		« anglais muté » B.1.1.7 + E484K	« sud-africain » B.1.351 ou Beta*	« brésilien » P.1 ou Gamma*	Autres variants porteurs
E484Q	B	Possible échappement immunitaire	« indien » - B.1.617 - 1 Kappa* - B.1.617 - 3 (UK)	« anglais muté » B.1.1.7 + E484Q			
L452R	C	Risque d'échappement immunitaire ¹ + augmentation de la transmission ²	« indien » - B.1.617 - 1 - B.1.617 - 2 Delta* (UK+++) - B.1.617 - 3	En cours d'évaluation « anglais muté » B.1.1.7 + L452R			

¹ données in vitro : diminution d'efficacité de la réponse humorale neutralisante (post-infection, post vaccinale et anticorps monoclonaux) + données épidémiologiques (augmentation du nombre de variants porteurs de cette mutation sur le plan international)

² augmentation de l'affinité du virus pour son récepteur cellulaire humain

Classement et fréquence observée des variants du SARS-CoV-2 en France

Enquête Flash #9 du 02/06/2021 (séquençage)

Variants préoccupants (VOC) (« variant of concern »)	Variants à suivre (VOI) « variant under investigation » ou « variant of interest »	Variants en cours d'évaluation (VUM)
Augmentation transmissibilité ou impact défavorable sur l'épidémiologie du COVID-19 ; augmentation gravité ou changement de présentation clinique ; diminution de l'efficacité des mesures de contrôle mises en place ou classement en VOC par l'OMS	Variant caractérisé par un changement phénotypique <u>et</u> responsable d'une transmission communautaire ou multiples cas confirmés ou clusters, ou a été détecté dans de multiples pays ou classement en VOI par l'OMS	Absence d'éléments virologiques, épidémiologiques ou cliniques probants en faveur d'un impact en santé publique, malgré la présence de mutations retrouvées chez un ou plusieurs variants d'intérêt/à suivre
Une surveillance associée à des mesures de gestion spécifiques sont mises en place au niveau national (adaptation stratégie vaccinale locale afin de limiter la diffusion)	Le CNR et Santé publique France mettent en place un suivi national et international renforcé ainsi que des analyses virologiques spécifiques permettant d'évaluer leurs caractéristiques virologiques, cliniques et épidémiologiques.	
Variant « anglais » 20I/501Y.V1 (B.1.1.7, Alpha) 84,9% des séquences	20C/484K ou 20C/477N (B.1.526, Iota) Cas sporadiques	20C/452R (B.1.526.1) Cas sporadiques
20H/501Y.V2 (B.1.351, Beta) « sud Africain » 8,8% des séquences	20C/655Y (B.1.616) Clusters en Bretagne (Côte d'Armor)	20A/214Ins (B.1.214.2) 0,1% des séquences
20J/501Y.V3 (P.1, Gamma) « brésilien » 0,5% des séquences	20A/484K (B.1.525, Eta) 1,1% des séquences	20A/440K (B.1.619) 0,3% des séquences
20I/484K ou 484Q (B.1.1.7 + E484K/Q) « anglais muté » 20I/484K : 2,6% des séquences 20I/484Q : 0,1% des séquences		20A/477N (B.1.620) 0,6% des séquences
21A/478K+L452R (B.1.617.2, Delta) 0,1% des séquences Majorité de cas importés d'Inde + cas en augmentation dans les Landes.		

Indications du séquençage génome entier d'emblée (Sanger, NGS, exome...)

- retour étranger non criblé
- investigation de clusters
- augmentation brutale d'incidence dans un territoire
- échantillonnage systématique sur une sélection de prélèvements RT-PCR positifs aujourd'hui aléatoire via des enquêtes Flash

Le variant Delta, la prochaine menace ?

En Angleterre, les plus récentes données par *Public Health England*, indiquent que **75 % des cas séquencés sont actuellement dus au variant indien B.1.617.2 dit Delta**. Importé initialement d'Inde, il a été rapidement à l'origine de nombreux clusters communautaires du fait de sa plus haute transmissibilité (50% supérieure au variant anglais). Les données en provenance des USA sont sensiblement identiques avec une dynamique forte (10% des cas séquencés et un doublement tous les 7 à 10 jours).

En France, les données de séquençage des quatre plateformes du consortium Emergen fin mai faisaient état d'un total de **77 cas confirmés de variant Delta dans différentes régions** (2 EHPAD en PACA, 1 hôpital en Loire Atlantique, Landes avec clusters familiaux, entreprises, établissements scolaires...). Dans les Landes, la situation reste préoccupante : malgré une incidence en diminution comme sur le reste du territoire, la proportion de variants delta est actuellement en augmentation.

Une augmentation de la transmissibilité doublée d'un risque d'échappement immunitaire

En l'état actuel des connaissances scientifiques, **aucun variant ne mettrait complètement en défaut la protection conférée par une vaccination complète bien conduite** (mRNA ou AstraZeneca). Néanmoins, **l'efficacité après deux doses contre par exemple le variant Delta est de 88% pour Pfizer/BioNTech et 60% pour AstraZeneca (données Institut Pasteur)**. **Le potentiel niveau insuffisant d'anticorps neutralisants ciblant le domaine RBD induit par la vaccination ou l'immunité naturelle justifie donc un strict contrôle de ces variants.**

Le rôle de l'immunité cellulaire reste à préciser.

En bref

Le système de criblage évolue afin de se recentrer sur la recherche de mutations significatives et non de variants. Il permettra ainsi de **surveiller l'émergence « en temps réel » de souches susceptibles d'impacter la stratégie d'immunité collective** (échappement immunitaire) ou les **caractéristiques clinico-épidémiologiques** (augmentation de la transmissibilité ou de la gravité). Cette stratégie a pour objectif de permettre une **intervention précoce et renforcée autour des cas porteurs** (mesures d'isolement, contact tracing...).

En cas d'apparition de plusieurs clusters liés au variant Delta, il est préconisé d'utiliser des vaccins de type ARN messenger.

De la même manière, il reste indispensable de poursuivre **l'effort de politique vaccinale en schéma complet sur le territoire français pendant l'été.**

Pour en savoir plus :

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/covid-19-analyse-sensibilite-du-variant-indien-b16172-aux-anticorps-monoclonaux-aux-serums-personnes>

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

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_28_mai_2021_-_strategie_vaccinale_face_au_variant_b.1.617.pdf

<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2021/05/30/covid-19-moins-sensibilite-du-variant-indien-b-1-167-2-aux-vaccins-et-aux-anticorps-monoclonaux/>

<https://www.armoris.bzh/wp-content/uploads/2021/06/MINSANTE-72-Evolution-strategie-de-criblage.pdf>