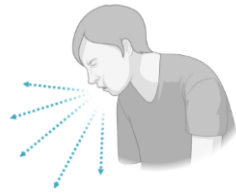


Pandémie virale et surveillance des maladies infectieuses, ce que le SARS-CoV-2 a changé

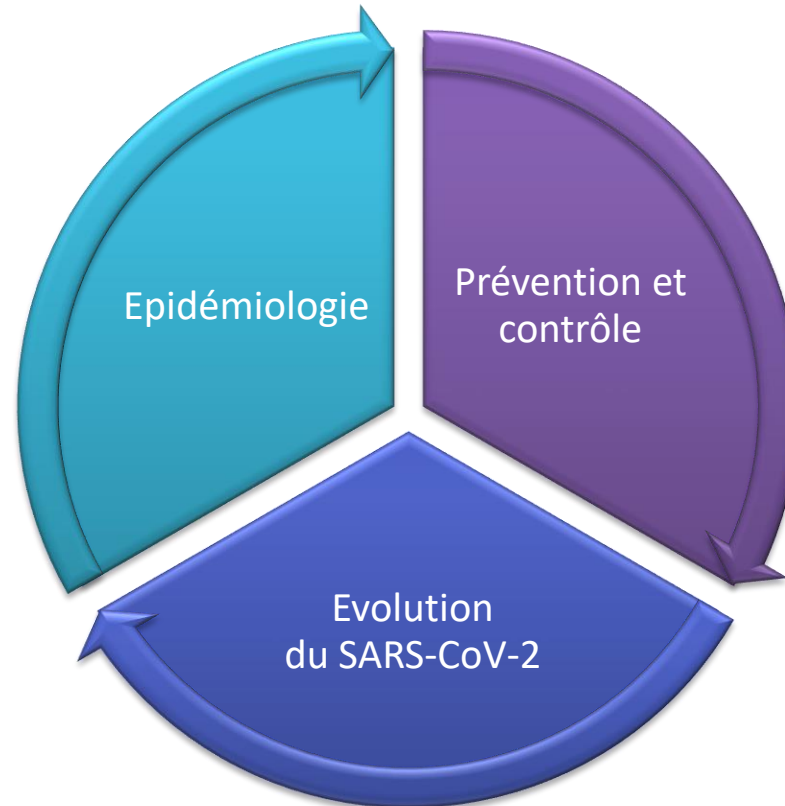
Journées de l'Innovation en Biologie,
2 décembre 2021

Adeline Feri, Bruno Coignard
Direction des maladies infectieuses, Santé publique France

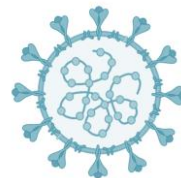
La surveillance des variants du SARS-CoV-2: pourquoi et comment?



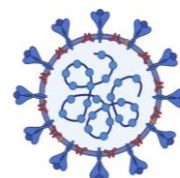
Transmissibilité
Gravité
Echappement
immunitaire



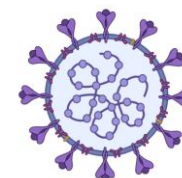
Tests diagnostics
Vaccination
Thérapies



Alpha



Delta



Omicron ?

La surveillance des variants du SARS-CoV-2: pourquoi et comment?

Techniques de détection de variants:

- **Criblage** de certaines mutations d'intérêt (retrouvées pour certains variants connus) : réactivité ➔ renforcement du contact-tracing et des investigations, orientation du séquençage ciblé

- **Séquençage génome complet** : identification de **tout** variant

Partage au niveau national et international à des fins de surveillance et de recherche ➔ Consortium EMERGEN



Consortium pour la surveillance et la recherche sur les infections à pathogènes **EMER**gents via la **GEN**omique microbienne

Objectifs du consortium EMERGEN

- **Caractériser, décrire et suivre la circulation des variants du SARS-CoV-2**
 - Surveillance des variants connus : VOC, VOI, VUM, ...
(en complément/confirmation du criblage)
 - Détection des nouveaux variants
 - Recherche : propriétés biologiques, suivi de cohortes, modélisation, amélioration des techniques et méthodes
- **Mettre en place d'un réseau de séquençage en soutien des activités de surveillance / recherche sur les maladies infectieuses émergentes**
 - Première étape: SARS-CoV-2 (2 ans)
 - Seconde étape: autres maladies infectieuses émergentes

Plateformes de virologie et de séquençage à haut débit

CNR Virus des infections respiratoires



CNR-LE Appui au séquençage du SARS-CoV-2



Appel à manifestation d'intérêt



Coordination



MALADIES INFECTIEUSES ÉMERGENTES



Laboratoires de virologie et de séquençage de proximité



MALADIES INFECTIEUSES ÉMERGENTES



Agence Régionale de Santé

Réseau Virologues
Hospitaliers (AC43, n=36)

Laboratoires de
biologie médicale (n=11)

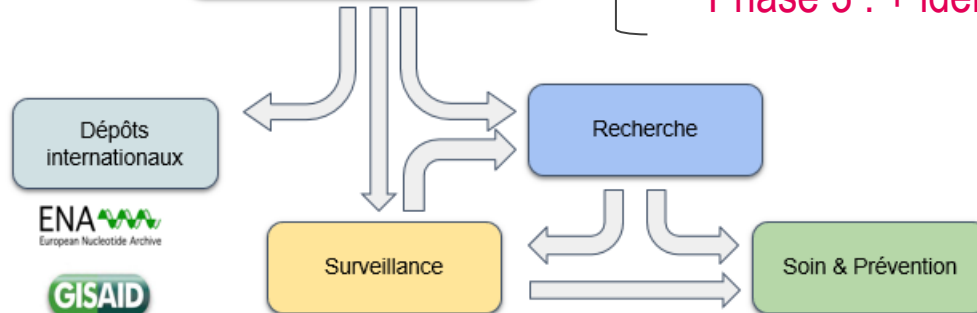
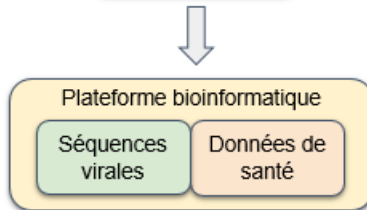
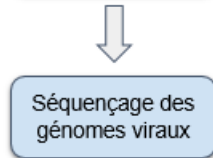
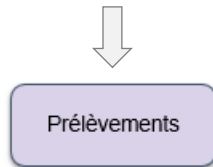


Technologies pour la Santé



Unité des virus émergents
(UMR UVE)





Amont

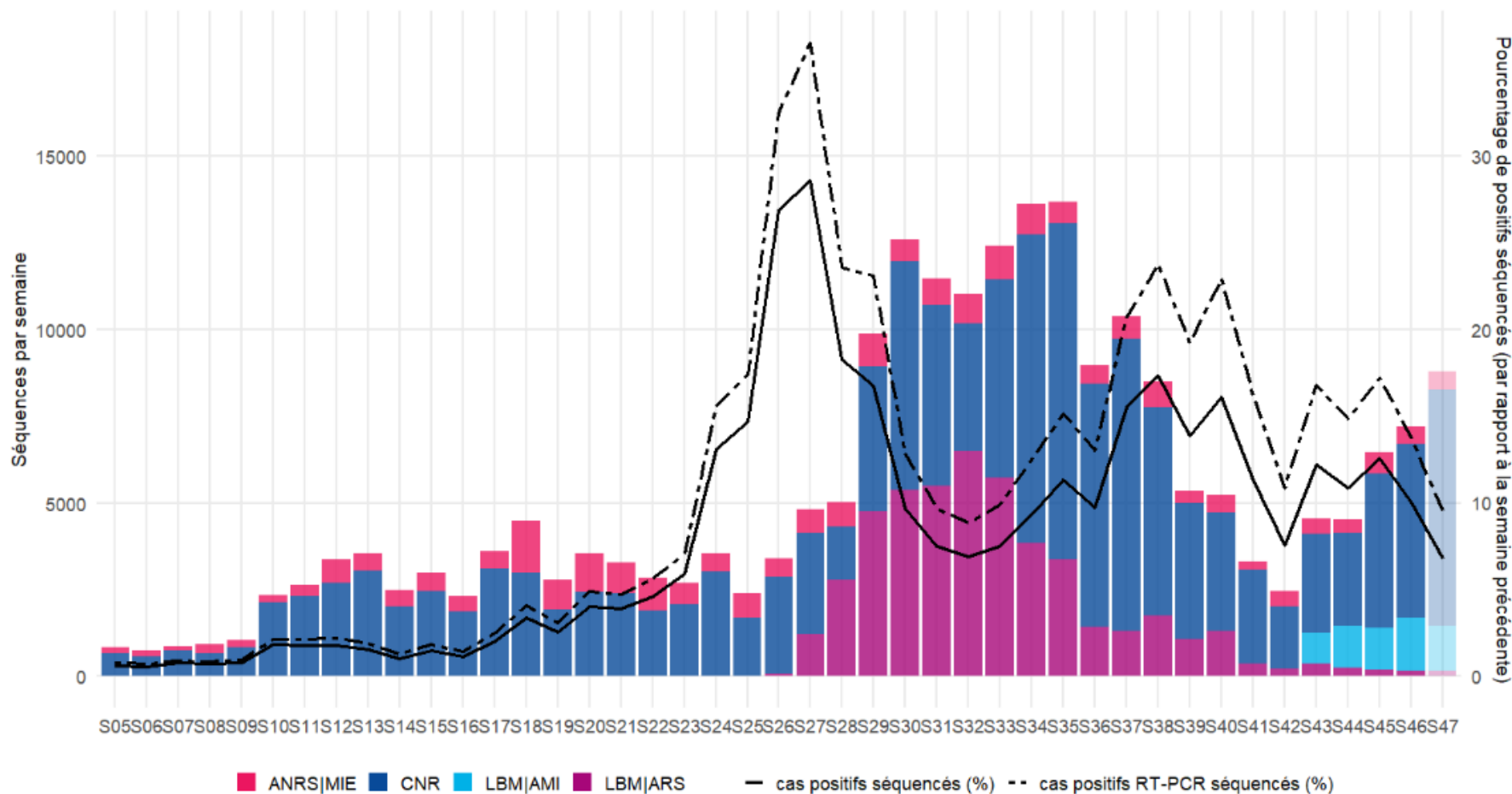
Aval

Type	Prescription	Cible	Orientation
Surveillance	SpFrance	Enquêtes Flash quotidiennes	Plateformes, AMI
Interventionnel	ARS	Clusters, situation anormale	ANRS MIE, LBM/ARS, Plateformes
Ciblé	SpFrance	Cas graves & Réseau Sentinelles	Circuit dédié
Ciblé	Cliniciens	Réinfections, échecs vaccinaux...	ANRS MIE, Plateformes
Ciblé	ARS/AM	Retour étranger (frontières ou <14 j)	ANRS MIE, LBM/ARS, Plateformes
Transitoire	Laboratoire	Criblage positif	ANRS MIE, LBM/ARS, Plateformes
Recherche	ANRS	Patients immunodéprimés, cohorte vaccinale, suivi cinétique et sites excrétion	Circuit dédié

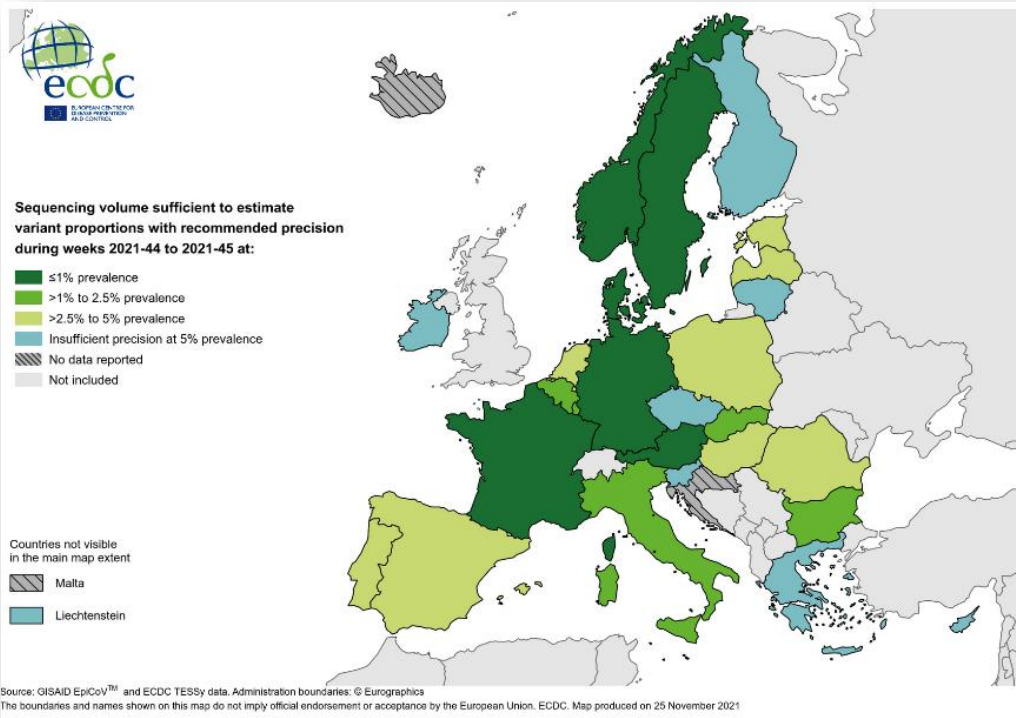
Phase 1 : métadonnées et résultats
Phase 2 : + séquences génomiques
Phase 3 : + identifiants

L'activité de séquençage en quelques chiffres

Activité de séquençage, semaines 5 à 47/2021, consortium EMERGEN
(n= 252 826 séquences au 29/11/2021)



Semaine 44 à 45-2021



Sur les 180 derniers jours, au 01/12/2021 19:30

<https://www.gisaid.org/submission-tracker-global/>

Country / territory	Sequences shared
<i>United States of America</i>	1,055,910
<i>United Kingdom</i>	838,685
<i>Germany</i>	122,994
<i>Denmark</i>	112,113
<i>Japan</i>	87,053
<i>Canada</i>	71,642
France	71,400
<i>Turkey</i>	65,908
<i>Sweden</i>	48,342
<i>Switzerland</i>	45,642

3^{ème} en Union Européenne
7^{ème} dans le monde

<https://covid19-country-overviews.ecdc.europa.eu/>
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-sars-cov-2-situation-november-2021>

Le point sur

25 novembre 2021



ENQUÊTES FLASH

Les enquêtes Flash ont pour objectif de dresser une cartographie après séquençage de l'ensemble des virus (variants préoccupants connus ou non) qui circulent sur le territoire. Elles sont basées sur un échantillonnage aléatoire de prélèvements ayant un résultat de RT-PCR positif issus des laboratoires participants, indépendamment de tout criblage préalable.
+ d'info : www.santepubliquefrance.fr

Résultats consolidés de l'enquête Flash #29 (19 et 22 octobre 2021)

Indicateurs clés

► Flash #29 (19 et 22 octobre 2021)

3 944 prélèvements provenant de 16 régions / territoires de France métropolitaine et d'outre-mer (32,3 % des 12 197 cas positifs des 2 jours) dont 3 667 avec un résultat interprétable

Les variants préoccupants¹ suivants ont été détectés parmi les prélèvements :

En France métropolitaine :

99,9 % de variants 21A/IJ (Delta, B.1.617.2,AY*, identifié pour la première fois en Inde) ↔ et Autres variants non-VOC, dont **<0,1 %** de B.1.640.

En Guadeloupe : Effectifs trop réduits pour produire des résultats interprétables.

En Martinique : **100 %** de variants Delta

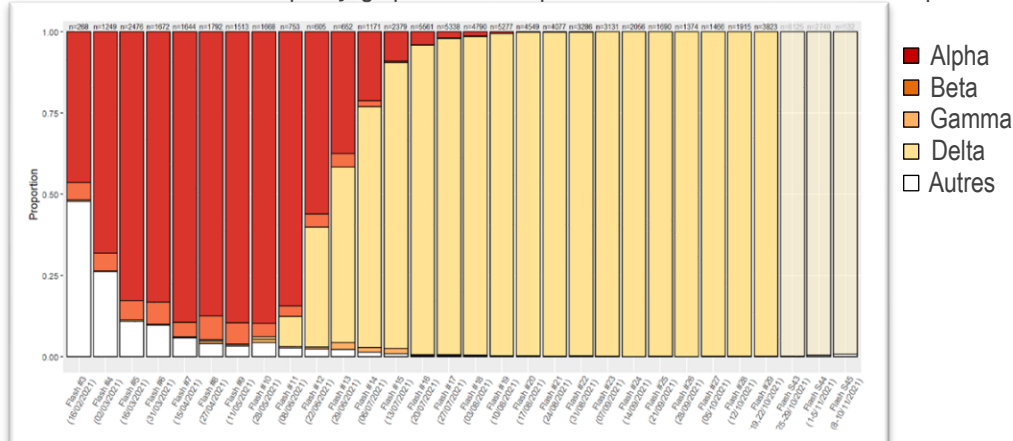
En Guyane : Pas de participation à l'enquête Flash #29

À La Réunion : Pas de participation à l'enquête Flash #29

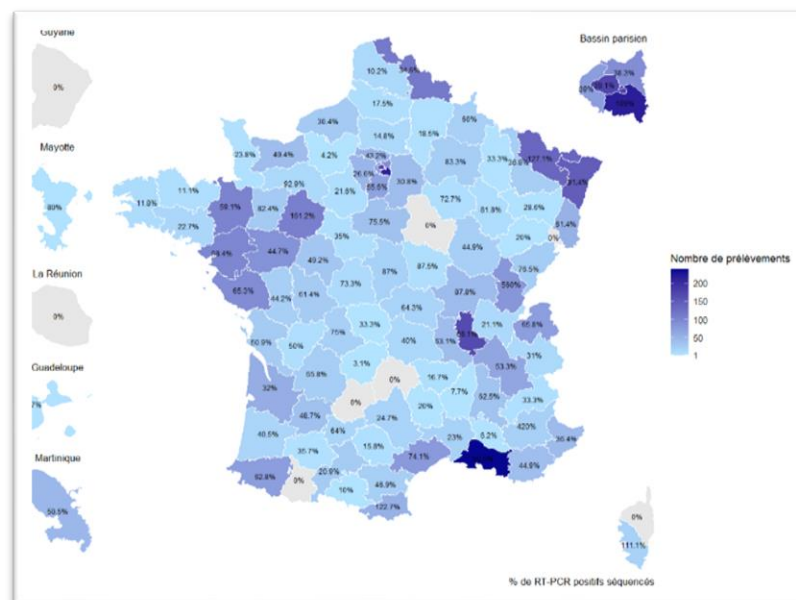
À Mayotte : Effectifs trop réduits pour produire des résultats interprétables.

1. Variant préoccupant (« variant of concern » ou VOC) : variant pour lequel il a été démontré en comparant avec un ou plusieurs virus de référence : une augmentation de la transmissibilité ou un impact défavorable sur l'épidémiologie du COVID-19 ; une augmentation de la gravité ou un changement de présentation clinique ; une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle mises en place (mesures de prévention, tests diagnostiques, vaccins, molécules thérapeutiques) ou un classement en VOC par l'OMS.
www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2#block-331392

Évolution des résultats de séquençage par clade, enquêtes Flash #3 à #32, France métropolitaine



Nombre de prélèvements séquençés et pourcentage des cas positifs séquençés par département du laboratoire préleveur, Enquête Flash #29, France



Coronavirus (COVID-19)
REVENIR AU DOSSIER

- Chiffres clés
- Incidence
- Médecine de ville
- Hôpital
- Mortalité
- Variants
- Contact Tracing
- Vaccination
- Logistique vaccinale
- Réserve sanitaire
- Adhésion aux mesures de prévention
- Choisissez votre région

Une question ? Contactez-nous !

InfoCovidFrance

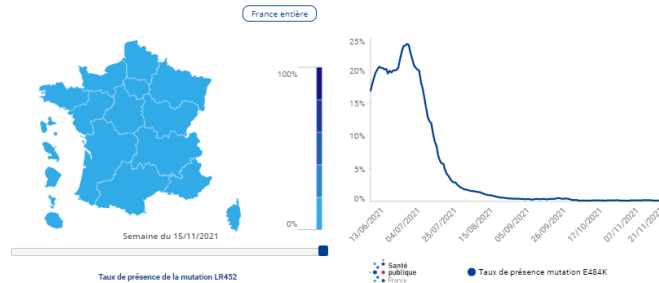
Chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde

Afin de contenir la progression de variants, une surveillance a été mise en place permettant de détecter les mutations et cartographier les types de virus en circulation. Sont présentés ici les indicateurs produits par Santé publique France à partir des données issues de SIEDP (criblage des mutations d'intérêt) et du **consortium EMERGEN** (séquençage complet du génome viral), coordonné par Santé publique France et l'ANRS/Maladies Infectieuses Emergentes. Ces données permettent de suivre la circulation des différents variants sur le territoire et de détecter l'émergence de nouveaux variants. Elles contribuent également aux **analyses de risque** permettant de classer ces variants.

Tous les résultats sont accessibles sur **Géodes**. Vous pouvez accéder directement aux fichiers disponibles en open data sur data.gouv.fr. Plus d'informations sur les **variants**.

Criblage des mutations d'intérêt

Taux de présence mutation E484K Taux de présence mutation E484Q Taux de présence mutation L452R Part de criblage



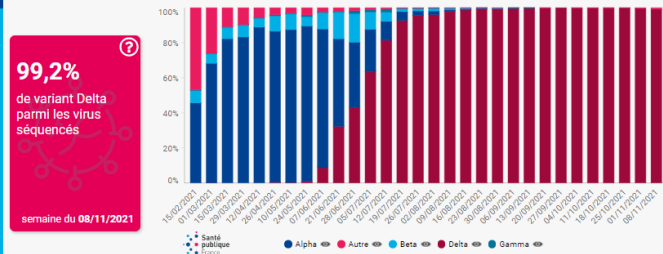
Evolution des variants en France

Coronavirus (COVID-19)
REVENIR AU DOSSIER

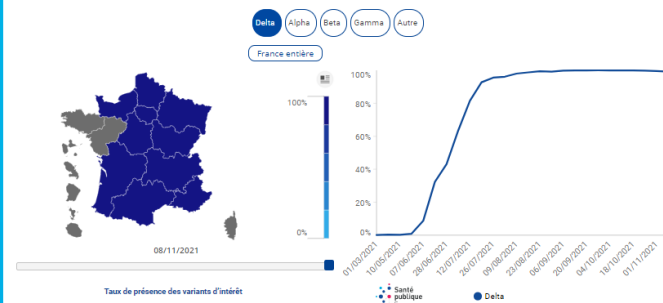
- Chiffres clés
- Incidence
- Médecine de ville
- Hôpital
- Mortalité
- Variants
- Contact Tracing
- Vaccination
- Logistique vaccinale
- Réserve sanitaire
- Adhésion aux mesures de prévention
- Choisissez votre région

Une question ? Contactez-nous !

Evolution des variants en France



Proportion des variants d'intérêt par région de résidence



Le variant Delta représente **99,2%** des variants au cours de la semaine du 08/11/2021

Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires
Analyse préliminaire du 12/11/2021 concernant le variant B.1.640

Santé publique France et le Centre National de Référence (CNR) Virus des infections respiratoires réalisent conjointement et de façon régulière, une analyse de risque sur les différents variants du SARS-CoV-2 identifiés en France et à l'international, sur la base des informations disponibles sur leur diffusion. Les sources utilisées pour cette analyse de risque sont les suivantes : données de la surveillance génomique nationale issues du consortium EMERGEN (dont les enquêtes Flash, cf. [page dédiée sur le site web de SpF](#)), résultats des RT-PCR de criblage, base de données virologiques internationale « *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data* » (GISAID). Pour plus d'informations sur la définition des catégories de variants, se référer à l'analyse de risque du 28/07/2021.

Suite à la survenue d'un cluster en Bretagne avec détection d'un nouveau variant caractérisé par un profil de mutations inhabituel, un suivi renforcé a été initié, en France et à l'international, afin de caractériser ce signal. Un lignage PANGO a été attribué à ce nouveau variant début novembre : B.1.640. Ce document présente les informations disponibles à ce jour et l'analyse de risque préliminaire SpF/CNR concernant ce variant.

Le classement des variants a été modifié en ajoutant B.1.640 à la liste des variants en cours d'évaluation (« *under monitoring* » ; VUM). Le classement et les conclusions pour les autres variants présentés dans l'analyse de risque du 03/11/2021 demeurent inchangés.

1. Caractéristiques du sous-lignage B.1.640 (au 12/11/2021)

Le variant B.1.640, qui a été pour la première fois détecté en République du Congo, se caractérise par la présence d'un profil de mutations inhabituel incluant une délétion de 9 acides aminés dans la protéine S : P9L, E96Q, C136Y, R346S, N394S, Y449N, F490R, N501Y, D614G, P681H, T859N, D936H, 137-145Del.

A noter qu'un peu plus de la moitié des détections de B.1.640 portent cette délétion (58% ; n=14/24).

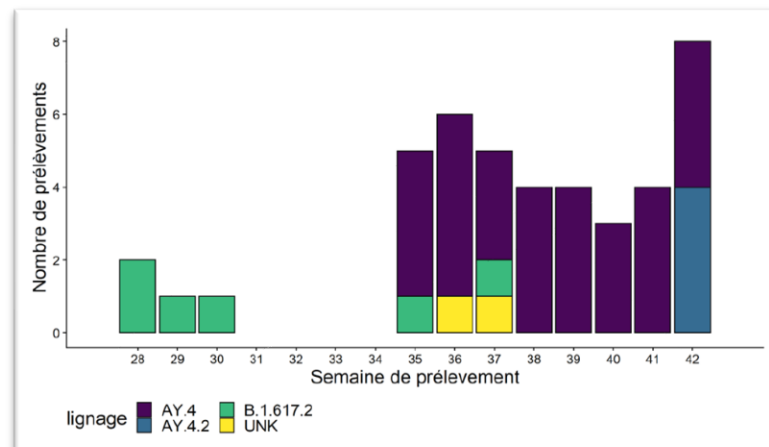
Ces mutations et la délétion se situent dans le site d'interaction entre la protéine Spike du SARS-CoV-2 et son récepteur cellulaire et au niveau du domaine N-terminal de la protéine Spike, une des cibles des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2. Des mutations et la délétion dans ces domaines peuvent donc avoir un impact sur l'échappement à la réponse immunitaire :

- La délétion 137-145 est localisée dans le domaine N-terminal cible majeure des anticorps neutralisants et pourrait se traduire par une neutralisation diminuée par les anticorps neutralisants post-infection ou post-vaccinaux. Plusieurs VOC et VOI présentent une substitution ou délétion à proximité de la position 145 (par exemple, Alpha et Eta : Y144Del ; Mu : Y144S et Y145N), ce qui suggère qu'il s'agit d'un site sur lequel s'exerce une forte pression de sélection liée à l'immunité post-infectieuse et post-vaccinale. Toutefois qu'aucun échappement vaccinal majeur n'a été observé pour les variants Alpha et Eta, ce qui suggère que la délétion Y144Del ne suffit pas à elle seule à induire un échappement à la réponse immunitaire. Cependant, une délétion de cette ampleur dans le domaine N-terminal de la protéine S n'a pas été décrite auparavant et son impact reste à évaluer.
- La mutation N501Y a été détectée pour la première fois avec l'apparition d'Alpha en décembre 2020 au Royaume Uni. Elle est également présente pour les VOC Beta et Gamma. La mutation N501Y, qui augmente l'affinité du virus pour son récepteur cellulaire, a été impliquée dans la transmissibilité accrue de ces trois VOC. Cette mutation n'est cependant pas habituellement présente dans Delta (seulement 0,4% des séquences dans GISAID).

Classement des variants au 12/11/2021, France

Classement des variants du SARS-CoV-2 en France, 12/11/2021		
Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
20I (V1, B.1.1.7/Q.*, Alpha) Non détecté depuis Flash #24 (14/09)	21G (C.37, Lambda) Non détecté depuis Flash #16 (20/07)	20A (B.1.620) Non détecté depuis Flash #17 (27/07)
20H (V2, B.1.351*, Beta) Non détecté depuis Flash #20 (17/08)	21H (B.1.621/B.1.621.1, Mu) Non détecté depuis Flash #23 (07/09)	20B (B.1.1.318) Non détecté lors de Flash #26 (28/09)
20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma) Non détecté depuis Flash #24 (14/09)		20D (C.36.3) Non détecté depuis Flash #19 (10/08)
21A//J (B.1.617.2./AY.*, Delta) >99,9% des séquences (Flash #26)		20D (C.1.2) Jamais détecté lors d'enquêtes Flash
		20A (B.1.640) Une détection lors de l'enquête Flash (S43)

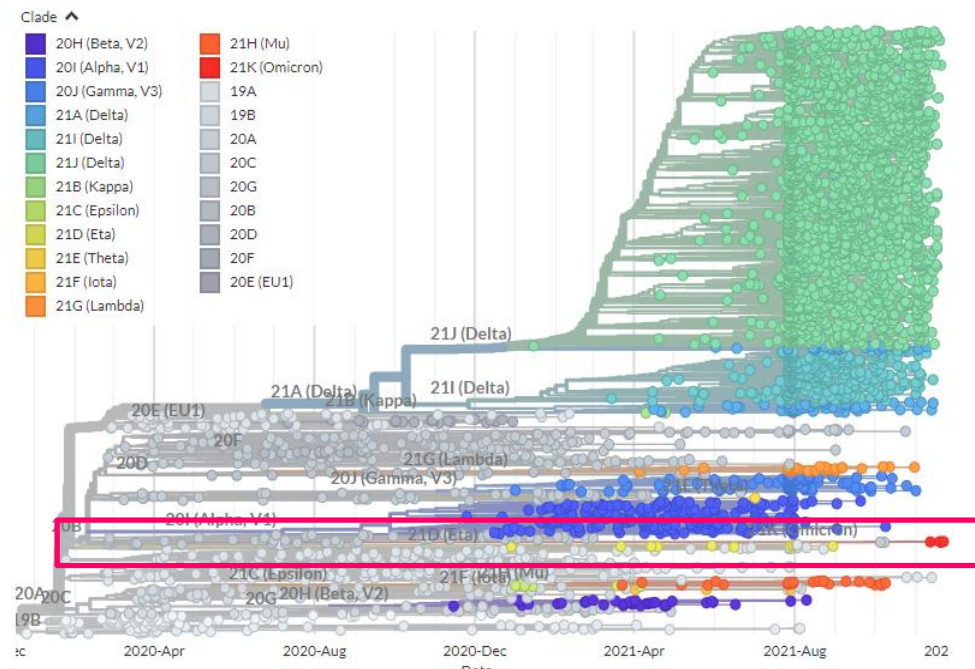
Nombre de séquences portant les mutations Y145H et A222V, par semaine de prélèvement et par lignage, France



Caractéristiques:

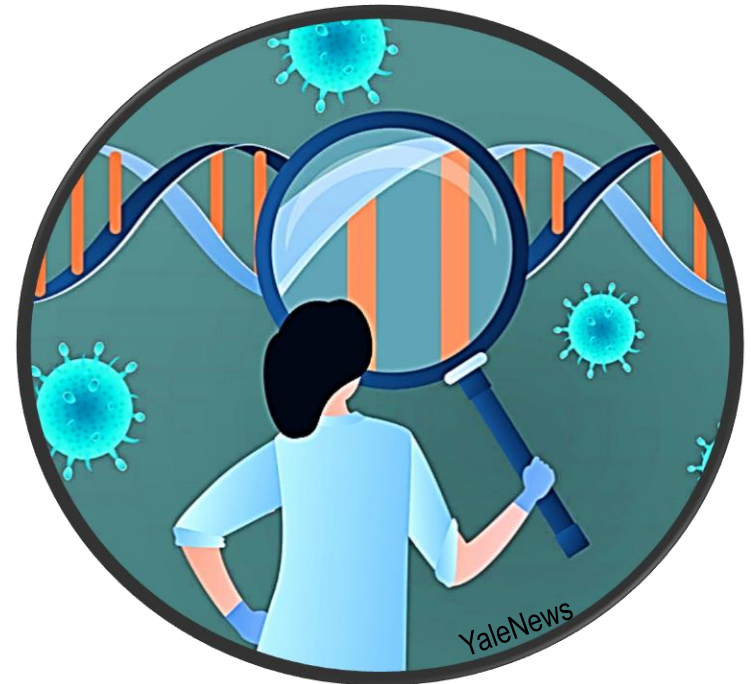
- Identifié à partir de GISAID le 23/11/2021
- Nommé B.1.1.529 (Pango) ou 21K (NextClade)
- Porte 32 mutations, insertions ou délétions dans la protéine S dont N501Y + Δ69-70
- Transmissibilité: accrue (peu de données)
- Gravité des symptômes: pas assez de données
- Echappement vaccinal: pas assez de données
- Tests: criblages triple négatifs → séquençage

- ❖ Identifié pour la première fois en Afrique du Sud
- ❖ Classé en VOC par l'OMS le 26/11/2021



Qu'est ce qui a changé depuis le SARS-CoV-2?

- ❖ Essor du NGS dans le domaine des maladies infectieuses : vers un changement de paradigme ?
- ❖ Réseau de séquençage opérationnel sur la COVID-19, transposable en cas de nouvelle émergence
- ❖ Une collaboration renforcée entre la surveillance et la recherche
- ❖ Une collaboration nouvelle et prometteuse entre le public et le privé



Remerciements

Santé publique France : Anne-Sophie BARRET, Sibylle BERNARD-STOECKLIN, Anne BOZORGAN, Javier CASTRO-ALVAREZ, Didier CHE, Bruno COIGNARD, Henriette DE VALK, Gilles DELMAS, Adeline FERI, Lucie FOURNIER, Léa FRANCONERI, Florence LOT, Anna MAISA, Claire SAUVAGE, Justine SCHAEFFER, Yann LE STRAT, Jeanne SUDOURE, Guillaume SPACCAFERRI, Aude COIVOUS, Anne-Laure MEREAU, Angélique MORIN-LANDAIS, Sonia ORTIZ, Paul-Henri LAMPE, Clothilde HACHIN, Stéphane NARDY, Jean BOSCHETTI, Alain MAINAR.

ANRS|MIE : Claire BRUGEROLLES, Claire MADELAINE, Hervé RAOUL, Yazdan YAZDANPANA. **Plateformes CNR** : Sylvie BEHILLIL, Vincent ENOUF, Sylvie VAN DER WERF, Antonin BAL, Gregory DESTRAS, Laurence JOSSET, Bruno LINA, Philippe COLSON, Pierre-Edouard FOURNIER, Linda OUHAMDI, Anthony LEVASSEUR, Slim FOURATI, Jean-Michel PAWLITSKY, Christophe RODRIGUEZ. **Plateformes AMI** : Thibaut BENQUEY, Stéphanie DUCREUX, Tanguy MARTIN-DUNAVIT, Sylvie CADO, Stéphanie HAIM-BOUKOBZA, Bénédicte ROQUEBERT, Laura VERDURME, Thomas DURET, Stéphane KEMENY, Bertrand KEPPI, François RIVRON, Christian CHILLOU, Anne HOLSTEIN, Mélanie JIMENEZ. **Réseau ANRS|MIE (AC43)** : Laurent ANDREOLETTI, Laurent BELEC, Laurence BOCKET, Thomas BOURLET, Vincent CALVEZ, Etienne CARBONELLE, Sandrine CASTELAIN, Charlotte CHARPENTIER, Alexis DE ROUGEMONT, Catherine DELAMARE, Constance DELAUGUERRE, Diane DESCAMPS, Georges DOS SANTOS, Alexandra DUCANCELLE, Samira FAFI-KREMER, Virginie FERRE, Vincent FOISSAUD, Catherine GAUDY, Valérie GIORDANENGO, Olivier GORGE, Jérôme GUINARD, Cécile HENQUELL, Jacques IZOPET, Marie-Christine JAFFAR-BANDJEE, Marie-Edith LAFON, Quentin LEPILLER, Nicolas LEVEQUE, Stéphanie MARQUE-JUILLET, Patrick MAVINGUI, Audrey MERENS, Patrice MORAND, Laurence MORAND-JOUBERT, Christopher PAYAN, Jean-Christophe PLANTIER, Cécile POGGI, Sylvie ROGEZ, Anne-Marie ROQUE, Dominique ROUSSET, Flore ROZENBERG, Evelyne SCHVOERER, Robin STEPHAN, Vincent THIBAUT, Edouard TUAILLON, Astrid VABRET, Eric VALLEE. **Réseau LBM|ARS** : Vincent GARCIA, Philippe HALFON, Alain DUDA, Hugo GERMAIN, Paul NEYBECKER, Alexandra JACQUES, Nicolas CAPRON, Hugues LEROY, Christophe SAGOT, Charlotte FELICI, Julien LEVY, Nicolas BARQUES, Véronique JACOMO, Xavier NAUDOT, Camille SAUDEMONT, Pascal COUDENE, Alexandre VIGNOLA. **Institut Français de Bioinformatique** : Nicole CHARRIERE, Thomas DENECKER, François GERBES, Claudine MEDIGUE, David SALGADO, Jacques VAN HELDEN. **Inserm** : Abdelkader AMZERT, Imane LAHMANI, Franck LETHIMONNIER, Samy SAHNOUNE, Frédérique LESAULNIER, Fabrice FERNANDES, Sylvain PLE, Henley SARAMANDIF, Vittoria COLIZZA, Xavier DE LAMBALLERIE. **Institut Pasteur** : Isabelle CAILLEAU, Simon CAUCHEMEZ, Christophe DENFERT, Bruno HOEN, Christophe MALABAT, Hervé MENAGER, Etienne SIMON-LORIERE. **Anses** : Christophe CORDEVANT, Gilles SALVAT. **CNRGH** : Jean-François DELEUZE, Isabelle LAUDIER. **Réseau Sentinelles** : Thierry BLANCHON.

Pour toute information : bruno.coignard@santepubliquefrance.fr