

Orientations pour la surveillance des variants du SARS-CoV-2

Orientations provisoires

9 août 2021



Points essentiels

- Les risques pour la santé publique que posent les variants à suivre (VOI) et les variants préoccupants (VOC) connus et émergents peuvent être classés en cinq principaux domaines : plus grande transmissibilité ; évolution clinique plus grave ; absence de détection par les tests de diagnostic ; échappement à l'immunité naturelle ou vaccinale ; et moins bonne sensibilité aux traitements.
- Il est essentiel de procéder à un séquençage génétique systématique si l'on veut suivre l'émergence et l'impact des variants à suivre et des variants préoccupants. Les pays dont les capacités de séquençage sont limitées sont vivement encouragés à faciliter l'accès aux partenariats régionaux et internationaux en matière de séquençage ou à accroître leurs capacités en faisant appel aux systèmes de séquençage ou aux réseaux de laboratoires existants.
- L'échantillonnage à des fins de séquençage génétique doit prendre en compte tous les sous-ensembles suivants, dans la mesure du possible :
 - des échantillons aléatoires, représentatifs de la distribution géographique et démographique des infections par le SARS-CoV-2 ;
 - un échantillonnage ciblé, axé sur des sous-ensembles particuliers de cas associés à des risques pour la santé publique : échecs diagnostiques, cas vaccinés, réinfections, cas immunodéprimés ;
 - flambées épidémiques, alertes ou autres événements inhabituels.
- Des tendances ou des signaux inattendus issus de la surveillance épidémiologique systématique (ou d'autres sources), tels que des tendances à la hausse de l'évolution épidémique, avec un fort impact sur la santé publique, peuvent être les signes d'un éventuel variant à suivre ou variant préoccupant.
- Toutes les séquences communiquées doivent être accompagnées d'un ensemble minimal d'informations associées, appelées métadonnées, et inclure un certain nombre de détails de base. Il conviendra d'inclure également, dans la mesure du possible, des métadonnées descriptives et des métadonnées de caractérisation.
- Pour caractériser avec précision et rapidement les risques des variants du SARS-CoV-2 pour la santé publique, il faut s'appuyer à la fois sur la recherche scientifique en laboratoire, les manifestations cliniques et des enquêtes épidémiologiques détaillées.
- Le partage rapide des informations relatives aux séquences génomiques des variants du SARS-CoV-2 dans les bases de données publiques est un élément essentiel pour comprendre et éradiquer le SARS-CoV-2 à l'échelle mondiale.

Objet du document

Le présent document vise à décrire un ensemble minimal d'activités de surveillance recommandées au niveau national pour détecter et surveiller la prévalence relative des variants du SARS-CoV-2, et à présenter un ensemble d'activités permettant de caractériser et d'évaluer le risque posé par ces variants. Un ensemble d'indicateurs est également fourni pour standardiser la surveillance et la présentation de rapports publics sur la circulation de variants.

Ce document est principalement destiné aux autorités de santé publique nationales et infranationales et aux partenaires qui soutiennent la mise en œuvre de la surveillance des variants du SARS-CoV-2. Des orientations supplémentaires ont été publiées, qui s'adressent aux acteurs des laboratoires et concernent [les tests diagnostiques pour le dépistage du SARS-CoV-2](#), et [le séquençage génomique du SARS-CoV-2 à des fins de santé publique](#), ainsi qu'un [guide de mise en œuvre \(en anglais\) pour le séquençage du SARS-CoV-2](#).

Contexte

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé dont le génome est constitué d'un acide ribonucléique (ARN) simple brin de polarité positive, d'une longueur d'environ 30 kb, et qui, comme tous les virus, accumule des mutations nucléotidiques au cours du temps. Ces mutations entraînent la formation de lignées virales distinctes. Depuis que le SARS-CoV-2 a été caractérisé (1), le séquençage de son génome a été entrepris pour identifier les mutations et les éventuelles substitutions d'acides aminés correspondantes. Bien

que l'émergence de ces nouveaux variants soit un phénomène attendu et que la plupart d'entre eux n'aient aucun effet sur le comportement du virus, il est possible que certaines mutations entraînent des changements de phénotype.

Les risques pour la santé publique des variants connus et émergents peuvent être globalement classés en cinq grands domaines :

- une transmissibilité accrue, due à une augmentation de l'excrétion virale, de l'affinité de liaison pour les cellules hôtes, ou de la stabilité du virus ;
- une évolution clinique atypique (p. ex., une gravité accrue, des signes et symptômes atypiques) ;
- un échec diagnostique, à mettre sur le compte de la moindre performance de certains outils de diagnostic de laboratoire, en particulier les tests moléculaires tels que les tests d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) (2) et les tests de diagnostic rapide approuvés pour la détection des antigènes ;
- une diminution de l'efficacité de l'immunité naturelle et vaccinale, autrement dit la capacité du variant à échapper partiellement à la réponse anticorps de l'hôte et, potentiellement, à augmenter la probabilité de réinfection ou de percée vaccinale (infection postvaccinale) ;
- une diminution de la sensibilité aux traitements : la possibilité qu'un nouveau variant ait la capacité d'échapper à une thérapie par anticorps est une source d'inquiétude (3) et a conduit à modifier les recommandations concernant l'utilisation de certaines thérapies.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) classe les « variants à suivre » (VOI) ou les « variants préoccupants » (VOC) en fonction des répercussions mondiales de ces facteurs. Au 9 juillet 2021, l'OMS avait désigné sept VOI et quatre VOC (4).

La surveillance génomique mondiale du SARS-CoV-2 est une fonction de santé publique essentielle, dont l'objectif principal est d'éclairer les décisions nationales et mondiales concernant les mesures de santé publique et les mesures sociales (MSPMS), les outils de diagnostic, les traitements et la vaccination. La surveillance des variants peut se faire par le biais de la surveillance génomique, mais aussi par la détection de signaux épidémiologiques et de tendances inattendues. Les données scientifiques émanant de ces deux sources seront rassemblées en temps voulu pour mieux comprendre l'évolution du virus et son impact potentiel sur la lutte contre la maladie, afin d'orienter les actions de santé publique.

Malgré les phénotypes inquiétants des VOI et VOC connus, l'OMS continue de recommander la mise en œuvre et l'ajustement des mesures de santé publique et des mesures sociales pour maîtriser la transmission, comme décrit dans les [orientations actuelles de l'OMS](#). Cependant, une surveillance étroite de l'effet des variants actuels sur l'efficacité de ces mesures est nécessaire.

Des orientations sur les tests diagnostiques pour le dépistage du SARS-CoV-2 sont disponibles [ici](#), et des orientations spécifiques sur l'utilisation des tests de diagnostic rapide de détection des antigènes [ici](#).

Les études de génomique et de biologie structurale, les études chez l'animal et les épreuves de neutralisation in vitro peuvent fournir des éléments indiquant que les vaccins sont moins protecteurs contre un variant en particulier. Cependant, c'est la diminution de l'efficacité d'un vaccin, dans le cadre de la protection contre l'infection et la maladie dues à un variant chez l'homme, qui constitue l'élément de preuve le plus solide. Les données épidémiologiques sur la performance des vaccins contre de nouveaux variants proviendront principalement d'études observationnelles de l'efficacité des vaccins en conditions réelles ; veuillez consulter [l'addenda à l'évaluation de l'efficacité des vaccins contre la COVID-19](#).

D'autres variants continueront probablement d'apparaître à mesure que la transmission se poursuivra, et ils subiront peut-être des pressions de sélection sous l'effet de l'immunité naturelle, de l'utilisation de vaccins et des traitements.

Méthodologie

Les présentes orientations provisoires de l'OMS ont été préparées par l'OMS et les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis en consultation avec les Centres for Disease Control and Prevention d'Afrique, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, avec des informations supplémentaires fournies par des groupes consultatifs d'experts, tels que le Groupe consultatif technique de l'OMS sur l'épidémiologie. Les orientations ont été rédigées sur la base d'un examen des données probantes les plus récentes sur l'épidémiologie des variants et leurs méthodes de caractérisation, qui a couvert toutes les régions, à l'aide de moteurs de recherche en anglais. Les thèmes inclus dans la recherche comprenaient : la stratégie d'échantillonnage dictée par les besoins de la santé publique, le séquençage génomique, la phylogénie, les méthodes d'épidémiologie et de surveillance génomiques, les métadonnées génomiques et la gestion des bases de données génomiques, l'analyse des bases de données génomiques à des fins de santé publique, ainsi que les éléments caractérisants spécifiques de mutations particulières et de variants préoccupants et variants à suivre. Une synthèse des données probantes a été effectuée en respectant les sections thématiques des orientations. Des références supplémentaires ont été fournies par les experts, et les documents d'orientation existants de l'OMS et d'autres partenaires ont également été référencés ; voir le tableau plus bas. Le présent document fera l'objet de mises à jour à mesure que de nouvelles données et méthodologies de recherche sur les variants seront disponibles.

1. Surveillance des variants du SARS-CoV-2

1.1. Renforcement des capacités de séquençage génomique

Les capacités destinées aux activités de séquençage du SARS-CoV-2 se sont considérablement développées au fur et à mesure de l'évolution de la pandémie. Cependant, la capacité de séquençage varie considérablement au sein d'un même pays et entre les pays. De ce fait, le volume des données de séquençage génétique, la qualité des métadonnées accompagnant ces données, et le délai entre

la collecte des échantillons et le séquençage et la notification diffèrent considérablement d'un pays à l'autre. Pour aider à résoudre ce problème, l'OMS a publié le 8 janvier 2021 deux documents d'orientation provisoires sur le séquençage génomique du SARS-CoV-2 afin de suivre la propagation géographique du virus au cours du temps et de faire en sorte que les mutations susceptibles d'influer sur la transmissibilité et la pathogénicité du virus, ainsi que sur les contre-mesures médicales adoptées, soient identifiées et évaluées rapidement. Ces documents s'intitulent [Séquençage génomique du SARS-CoV-2 à des fins de santé publique](#) et [Genomic sequencing of SARS-CoV-2 : a guide to implementation for maximum impact on public health](#) (un guide complet de mise en œuvre du séquençage du SARS-CoV-2). Les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique ont également publié un outil d'épidémiologie génomique pour la riposte à la COVID-19, nommé COVID-19 Genomic Epidemiology Toolkit (6).

Les pays dont les capacités de séquençage sont limitées sont vivement encouragés à prendre des mesures pour faciliter l'accès aux partenariats et aux réseaux régionaux et internationaux existants en matière de séquençage. Les pays peuvent également décider d'accroître leurs capacités de séquençage en faisant appel aux systèmes de surveillance existants qui ont les moyens de réaliser des séquençages, tels que le **Système mondial de surveillance de la grippe et de riposte** (GISRS) ou les réseaux régionaux existants. Le [projet de Fonds OMS d'aide à l'expédition](#) est conçu pour fournir un appui au transport des échantillons destinés à être séquençés et pour lesquels un partage des données est prévu. Des collaborations peuvent être mises en place avec des laboratoires expérimentés et d'autres partenaires potentiels, parmi lesquels des départements de santé publique, des organismes à but non lucratif, des centres universitaires ou des entités commerciales. Outre le séquençage du génome complet, les pays peuvent également rechercher des mutations connues à l'aide de tests de détection de mutation ciblés basés sur la RT-PCR ; les pays sont encouragés à établir des procédures claires en ce qui concerne leur utilisation.

1.2. Définition des variants

L'OMS a publié des définitions de cas pratiques, des définitions de travail, pour les variants à suivre et les variants préoccupants du SARS-CoV-2. Ces définitions de travail pourront être mises à jour régulièrement. Veuillez consulter la [page Web de l'OMS sur les variants](#) pour connaître les définitions les plus récentes, et la liste des tout derniers VOI et VOC identifiés.

1.3. Éléments susceptibles de déclencher une alerte sur un variant

Les tendances ou les signaux issus de la surveillance épidémiologique systématique (ou d'autres sources) qui ont un caractère inhabituel ou inattendu et qui témoignent d'un impact accru de l'évolution de la pandémie sur la santé publique peuvent être les signes d'un éventuel variant à suivre ou variant préoccupant.

1.3.1. Surveillance épidémiologique systématique

L'OMS recommande d'inclure l'ensemble minimal de variables suivant dans la [surveillance épidémiologique hebdomadaire](#).

- Nombre de cas confirmés
- Nombre de cas probables
- Nombre de décès confirmés
- Nombre de décès probables
- Nombre de cas (confirmés et probables) hospitalisés
- Nombre de cas (confirmés et probables) sortis de l'hôpital
- Nombre d'agents de santé infectés (cas confirmés et probables), en tant que sous-ensemble du nombre total de cas
- Nombre d'agents de santé décédés des suites de la COVID-19 (cas confirmés et probables), en tant que sous-ensemble du nombre total de décès
- Nombre de personnes dépistées
- Nombre de personnes dépistées par PCR
- Cas confirmés et probables par tranche d'âge et par sexe (voir ci-dessous)
- Décès confirmés et probables par tranche d'âge et par sexe (voir ci-dessous)
- Classification de la transmission

Les tranches d'âge suivantes sont recommandées : 0 à 4 ans, 5 à 9 ans, 10 à 14 ans, 15 à 19 ans, 20 à 29 ans, 30 à 39 ans, 40 à 49 ans, 50 à 59 ans, 60 à 64 ans, 65 à 69 ans, 70 à 74 ans, 75 à 79 ans, 80 ans et plus.

En plus de ces variables, le suivi du taux d'occupation des lits en soins intensifs et de la couverture vaccinale pour des sous-groupes de population ciblés peut permettre d'améliorer la surveillance systématique en vue de mieux repérer les alertes.

Grâce à la surveillance hebdomadaire des indicateurs épidémiologiques à un niveau de granularité géographique élevé, il est possible de détecter rapidement tout écart par rapport aux tendances, ou tout signal inattendu. Cela permet de déterminer très tôt quels sont les enquêtes et l'échantillonnage à faire en vue du séquençage. L'analyse doit tenir compte des mesures sociales et des mesures de santé publique, de l'indice de sévérité des mesures (7) et de tout autre paramètre susceptible d'avoir une incidence sur la transmission (par exemple, les rassemblements de masse).

Tableau 1 : Exemples d'indicateurs de surveillance de la maladie, d'alertes et de seuils de déclenchement

Indicateurs	Alerte
Cas	Augmentation / Écart par rapport à la tendance
Cas ventilés par âge	Augmentation dans des tranches d'âge spécifiques (moins de 18 ans, moins de 65 ans ; à déterminer localement)
Cas parmi les personnels de santé et d'aide à la personne	Augmentation / Écart par rapport à la tendance
Ratio de létalité apparent	Augmentation / Écart par rapport à la tendance
Décès ventilés par âge	Augmentation dans des tranches d'âge spécifiques
Hospitalisations / Admission en unité de soins intensifs ou taux d'occupation des lits	Augmentation dans des tranches d'âge spécifiques
Taux de positivité des tests	Augmentation / Écart par rapport à la tendance

Ces éléments déclencheurs et ces seuils doivent être adaptés aux situations locales, aux capacités d'investigation et à la sensibilité souhaitée.

En l'absence de systèmes de surveillance systématique des admissions à l'hôpital ou dans les unités de soins intensifs, ou de la capacité en lits, l'augmentation de la demande en oxygène et en respirateurs peut être le signe d'une recrudescence de formes graves de la maladie, pouvant ou non être due à un variant émergent ayant gagné en virulence. Ces indicateurs peuvent être suivis grâce à la surveillance conjointe des fournisseurs de produits pharmaceutiques et de produits biomédicaux.

De même, une transmission qui augmente au-delà de ce que l'on pourrait attendre compte tenu des niveaux d'immunité de la population mérite également une enquête plus approfondie. Par exemple, une transmission communautaire persistante dans des zones où la couverture vaccinale est élevée ou dans des zones où les niveaux d'infection antérieure sont élevés peut indiquer la présence d'un variant capable d'échapper à la réponse immunitaire. Veuillez vous reporter aux [directives relatives à la conduite d'évaluations de l'efficacité vaccinale dans le contexte des nouveaux variants du SARS-CoV-2](#).

Si des protocoles fiables d'enquête sur les cas et de recherche des contacts ont été mis en place, une hausse de la proportion des contacts qui deviennent des cas (c'est-à-dire un taux d'attaque secondaire inhabituellement élevé par rapport aux études menées dans des contextes similaires, tels que le cadre familial) pourrait constituer un signal similaire.

Les tendances concernant la mortalité au niveau administratif le plus bas disponible peuvent révéler une augmentation du taux de mortalité au sein de populations particulières, et il est possible d'estimer le ratio de létalité apparent (CFR) si l'on dispose également de données de surveillance basée sur les cas couvrant la même période et la même région géographique (voir le [document d'information scientifique sur le ratio de létalité](#)). Un CFR qui augmente peut justifier une investigation plus approfondie par caractérisation génomique, même s'il est peu probable que les tendances de la mortalité mettent en évidence un variant associé à une forme plus sévère de la maladie, à moins d'un changement radical du CFR. Un découplage entre les tendances de mortalité et d'incidence (c'est-à-dire une mortalité plus élevée que prévu pour une incidence donnée) pourrait également être un indicateur de gravité accrue de la maladie.

1.3.2. Surveillance basée sur les événements

Les rapports faisant état de flambées épidémiques se propageant rapidement dans des établissements de santé ou des communautés pourraient faire craindre que ces événements soient dus à un variant qui se propage plus facilement de personne à personne. Des rapports similaires émanant de populations censées présenter un niveau élevé d'immunité (parce qu'elles ont déjà été infectées par le passé ou parce que leur couverture vaccinale est importante) peuvent être une indication de la présence d'un variant capable d'échapper à la réponse immunitaire.

Les flambées épidémiques qui entraînent des niveaux de morbidité et de mortalité inhabituellement élevés (qui ne peuvent être expliqués par les caractéristiques démographiques et les affections sous-jacentes de la population touchée, la prise en charge clinique des cas ou la capacité d'hospitalisation, la pénurie de fournitures médicales ou d'autres facteurs) peuvent être dues à un variant provoquant des formes plus graves de la maladie.

En fonction des moyens disponibles, ces rapports peuvent déclencher une enquête sur le terrain. Les échantillons collectés au cours de ces enquêtes pourront être considérés comme prioritaires pour le séquençage.

Les signalements de groupes de cas de maladies respiratoires répondant à la définition de cas suspects ou probables de COVID-19, mais dont les tests sont négatifs pour le SARS-CoV-2 et pour lesquels il n'existe aucun autre diagnostic clinique, peuvent également justifier une enquête.

1.3.3. Surveillance environnementale

S'il existe des systèmes de surveillance déjà en place pour détecter la présence de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les eaux usées, ces systèmes pourraient être exploités pour surveiller les variants. L'ARN viral peut être séquencé directement à partir des eaux usées et peut permettre de savoir rapidement si un variant préoccupant connu est en train de se propager. Il existe plusieurs exemples concrets où le séquençage génomique du SARS-CoV-2 dans les eaux usées a mis en évidence des variants préoccupants (8,9),(10), mais la relation temporelle et quantitative avec la transmission communautaire nécessite des études plus approfondies (11).

1.4. Stratégies d'échantillonnage

Les stratégies d'échantillonnage varieront en fonction des objectifs nationaux de surveillance des variants. Parmi les principaux objectifs, on peut citer :

- a) la détection des variants qui circulent à bas bruit ;
- b) le suivi de la prévalence relative des variants dans le temps et au sein de zones géographiques définies ;
- c) les enquêtes sur des cas particuliers présentant un intérêt pour la santé publique.

De manière générale, il est possible d'atteindre les objectifs (a) et (b) au moyen de la surveillance systématique d'un échantillon aléatoire. L'objectif (c) nécessite un échantillon ciblé.

Pour les pays dotés de fortes capacités de séquençage, les objectifs prioritaires devraient être a), la détection des variants ; et b), le suivi de la prévalence relative des variants. Les pays dont les capacités de séquençage sont limitées devraient plus spécialement porter leurs efforts sur b), le suivi de la prévalence relative des variants.

1.4.1. Échantillonnage représentatif pour la surveillance systématique

L'échantillonnage représentatif aléatoire peut être défini comme la sélection d'un sous-ensemble d'une population cible donnée, représentatif de la situation de la population cible. Les critères qui rendent compte de la distribution représentative d'un échantillon doivent inclure au moins l'âge, le sexe, le spectre clinique et la distribution géographique.

Les composantes clés des systèmes de surveillance décrites dans d'autres documents de l'OMS (par exemple, les [orientations du GISRS](#)) restent pertinentes, en particulier : la collecte systématique d'échantillons, un échantillonnage géographiquement pertinent et durable effectué à une fréquence régulière ; l'échantillonnage d'une population représentative ; et le séquençage et l'analyse des prélèvements cliniques en temps utile.

Lorsque l'on exerce une surveillance génomique, il est important de prendre en compte le délai qui va s'écouler entre l'infection et la disponibilité des données de séquençage. Plusieurs facteurs contribuent à ce manque de rapidité, au nombre desquels : les délais entre la collecte de l'échantillon et la réception des prélèvements par le laboratoire de séquençage, le temps de traitement en laboratoire, l'analyse bioinformatique et le temps nécessaire pour fournir les données aux autorités de santé publique ou pour enregistrer les données de séquençage dans les bases de données publiques. Il faut faire en sorte qu'à chaque étape, ces opérations soient exécutées le plus rapidement possible. La collecte systématique d'échantillons de surveillance à intervalles fixes et périodiques permettra de mettre à jour régulièrement les données en retard. La prévalence relative des variants pouvant changer rapidement, il est recommandé de collecter les échantillons régulièrement, de préférence à une fréquence hebdomadaire. Cela permet également aux séries chronologiques d'offrir une représentativité hautement dynamique.

Les méthodes utilisées pour sélectionner un échantillon représentatif peuvent varier d'un pays à l'autre et faire appel aux systèmes de surveillance locaux, qu'il s'agisse de surveillance systématique ou de surveillance sentinelle, tels que le réseau des sites sentinelles du GISRS pour le syndrome grippal et les infections respiratoires aiguës sévères (STG/IRAS). Étant donné que l'incidence peut fluctuer rapidement, l'échantillonnage d'un nombre fixe de cas (par opposition à une proportion fixe de cas) peut être plus facile à réaliser d'un point de vue logistique pour les laboratoires qui soumettent et séquentent les échantillons, pour leur permettre d'anticiper les besoins en ressources et de standardiser les protocoles.

Tableau 2 : Sensibilité et spécificité des stratégies de séquençage

	Avantages	Inconvénients
1- Échantillonnage représentatif aléatoire	Forte sensibilité	Grande taille d'échantillon : défi en matière de capacité
2- Échantillon fixe provenant de sites sentinelles	Pratique d'un point de vue opérationnel ; si stable, peut permettre de suivre la tendance des variants en circulation	Faible sensibilité Faible représentativité (géographique, en population)

1.4.1.1. Méthodologies d'échantillonnage

Les calculs de taille d'échantillon supposent que les prélèvements cliniques sont échantillonnés au hasard et ont donc des chances d'être représentatifs, en partant du principe que les échantillons positifs sont eux-mêmes une représentation fidèle des taux d'infections sous-jacentes. Si les cas diagnostiqués constituent un échantillon représentatif de tous les cas de COVID-19 parce que la couverture diagnostique est distribuée de manière égale dans tout le pays, un échantillon non ajusté composé de prélèvements positifs identifiés par le système clinique peut être suffisant pour garantir une représentativité raisonnable.

Cependant, dans de nombreux pays, la couverture diagnostique est inégale du fait de disparités dans l'accès aux soins de santé et aux outils de diagnostic, ou du recours intensif à la recherche des contacts pour identifier les cas. Si la couverture diagnostique n'est pas également distribuée, pondérer l'échantillon peut permettre de compenser partiellement cette situation. Pour ce faire, on peut demander aux zones à faible couverture diagnostique de soumettre une plus grande proportion de prélèvements que les zones où le diagnostic est facilement accessible.

La collecte de prélèvements cliniques représentatifs peut se faire notamment par deux méthodes : l'échantillonnage systématique (sélection de l'échantillon à intervalles réguliers) et l'échantillonnage aléatoire (sélection de l'échantillon opérée au hasard). Le choix d'une méthode ou d'une autre doit être validé en comparant la distribution des critères de représentativité (par exemple, l'âge, le sexe, le spectre clinique et la répartition géographique) dans tout l'échantillon.

Dans le cas où il serait difficile d'obtenir un échantillon véritablement représentatif, la surveillance sentinelle à partir de sites déjà engagés dans la surveillance du SPG, des IRA ou des IRAS pourrait offrir une plateforme utile. Collecter un nombre standard de prélèvements issus de sites sentinelles, au lieu de viser la « représentativité » géographique, peut permettre de gagner en stabilité et de disposer de prélèvements, y compris leurs métadonnées associées, de meilleure qualité, facilitant la comparabilité des données dans le temps et donc un meilleur suivi des tendances. Toutefois, selon les sites sentinelles en place, cette stratégie pourrait conduire à des estimations biaisées de la prévalence relative des variants, et à l'exclusion de certaines populations ou de certains milieux.

La méthode d'échantillonnage doit être documentée et prise en compte lors de l'analyse et de l'interprétation des données.

1.4.1.2. Calculs de taille d'échantillon

• Échantillonnage représentatif aléatoire

Divers calculateurs de taille d'échantillon (12,13) peuvent aider à affiner le nombre de prélèvements composant un échantillon représentatif que l'on devra soumettre à un séquençage génomique pour parvenir à détecter, avec un niveau de confiance spécifié, des variants circulant à bas bruit. Étant donné que la capacité de séquençage est très variable d'un pays à l'autre et que les tailles d'échantillon atteignables peuvent dépendre fortement de la capacité, il est possible d'utiliser ces mêmes calculateurs de taille d'échantillon pour « rétro-calculer » le niveau de confiance et de précision des données de séquençage disponibles.

Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a publié des [orientations détaillées](#) sur les calculs de taille d'échantillon visant à détecter et à surveiller la proportion de variants circulant à bas bruit, y compris des tableaux indiquant la taille d'échantillon requise dans diverses situations et selon divers paramètres, ainsi que les équations sous-jacentes pour pouvoir reproduire facilement les calculs. Les éléments à prendre en compte pour la sélection d'un échantillon comprennent les suivants :

- le niveau de précision/de sensibilité de la détection ; plus la précision/sensibilité recherchée est importante, plus on a besoin d'un échantillon de plus grande taille :
 - Un variant circulant à bas bruit (p. ex., à un niveau de circulation de 1 %) nécessitera un échantillon plus grand que celui qu'il faudrait utiliser pour détecter un variant circulant à un niveau plus élevé.
 - La capacité de détecter un changement de la prévalence relative d'un variant, de 2,5 % à 5 %, nécessitera un échantillon plus grand que celui requis pour détecter un changement de 2,5 % à 10 % ;
- le niveau de confiance requis (p. ex., confiance à 95 %) ;
- le niveau de transmission au sein du pays (un échantillon d'autant plus grand sera nécessaire que l'incidence sera élevée et les cas d'infection à SARS-CoV-2 nombreux) ;
- l'unité de temps (périodicité) de l'échantillonnage (échantillonnage régulier, systématique toutes les semaines, toutes les deux semaines ou tous les mois) est un paramètre requis, car la prévalence relative des lignées peut changer rapidement.

Les trois éléments que sont la sensibilité requise pour détecter des variants circulant à bas bruit, les changements de prévalence relative des lignées de variants, et le niveau de confiance à accorder aux résultats de la surveillance, relèvent de décisions prises au niveau national. D'une manière générale, s'agissant de santé publique, l'élément qui guidera en tout premier lieu les décisions en matière de taille d'échantillon sera la sensibilité de détection des variants circulant à bas bruit, car pouvoir détecter un variant qui n'était pas détecté auparavant peut s'avérer plus important pour la santé publique que pouvoir détecter un changement modeste de la prévalence relative d'une lignée donnée. À cela s'ajoute que les estimations de la taille d'échantillon nécessaire pour surveiller la prévalence relative sont plus complexes à produire du fait du nombre de lignées différentes qui circulent localement.

Tableau 3 : Tailles d'échantillon requises pour détecter un changement significatif (à un niveau de confiance de 95 %) de la prévalence relative

Nombre hebdomadaire de cas d'infection à SARS-CoV-2 détectés	Taille d'échantillon basée sur la différence de proportion d'un variant donné, d'une semaine à l'autre	
	De 2,5 % à 5 %	De 2,5 % à 10 %
>100 000	725	129
10 001-100 000	705-720	129
5001-10 000	676	128
2501-5000	634	126
1000-2500	563	123
500-1000	421	115
<500	296	103

Comme indiqué ci-dessus, il est difficile de sélectionner et de séquencer un échantillon véritablement aléatoire. Cependant, si les biais sont bien cernés, un ajustement peut être possible une fois les résultats du séquençage disponibles, ce qui permettra alors d'obtenir des estimations de prévalence moins biaisées. Par ailleurs, compte tenu du délai inévitable entre la collecte des prélèvements cliniques et la disponibilité des résultats du séquençage, il est possible de s'appuyer sur des méthodes de modélisation pour obtenir une projection de la situation courante de la prévalence relative des lignées à partir des données de séquençage disponibles et des taux de croissance des lignées, voir [le rapport MMWR des CDC](#) (15) et Galloway et al. sur l'émergence du variant Alpha (B1.1.7) (16).

• Tailles d'échantillon fixes

Dans les pays disposant de capacités de laboratoire minimales, le séquençage d'un minimum de 15 prélèvements par semaine provenant de sites sentinelles constitue une base de référence sur laquelle s'appuyer ([GISRS OMS 2021](#)). Les CDC d'Afrique et le réseau Pathogen Genome Initiative (PGI) visent à collecter un échantillon aléatoire composé d'au moins 50 prélèvements positifs de chaque pays par semaine, dans le but d'établir un cadre d'échantillonnage systématique, durable, pour les pays africains (14), tandis que [le Bureau régional OMS des Amériques/Organisation panaméricaine de la Santé \(OPS\) recommande](#) aux pays de séquencer au moins 50 prélèvements positifs par mois. Cela équivaut à peu près à la détection d'au moins un échantillon d'un variant dont la prévalence est de 5 % pour la période d'échantillonnage déterminée. Si la taille de l'échantillon est fixe, le niveau de confiance de la non-détection d'un variant spécifique peut être « rétrocalculé » (12).

1.4.2. Échantillonnage ciblé

En plus des stratégies ci-dessus, il peut être avantageux d'effectuer un séquençage ciblé sur les seuls prélèvements cliniques dont on pense, avant l'analyse, qu'ils sont plus à risque de contenir un VOI ou un VOC.

Parmi les éléments qui peuvent amener à prendre la décision de réaliser un séquençage ciblé aux fins de la surveillance, on peut citer (voir section 3.3) :

- des caractéristiques propres aux prélèvements cliniques [p. ex. un séquençage génomique basé sur des résultats de tests de dépistage tels que les tests de détection de polymorphismes nucléotidiques (SNP) par PCR]
- des caractéristiques propres aux individus (p. ex. des caractéristiques cliniques ; patients immunodéprimés et séquençage sélectif d'échantillons prélevés sur des cas de percée vaccinale)
- des caractéristiques environnementales (p. ex., preuves de la présence de séquences de variants provenant de la surveillance des eaux usées).

1.4.2.1. Caractéristiques propres aux prélèvements cliniques

Il existe maintenant toute une série d'amorces et de sondes de RT-PCR spécifiques des mutations partagées par les variants préoccupants (17) (18). Ces tests reposent sur la détection d'un seul ou de plusieurs polymorphismes nucléotidiques (SNP) qui sont caractéristiques de lignées spécifiques ou communes à plusieurs lignées et dont on pense souvent qu'ils contribuent à changer le phénotype. Cependant, ces mutations peuvent également être présentes chez des variants non préoccupants, et une vérification par séquençage génomique est donc nécessaire pour attribuer définitivement les séquences à une lignée bien précise.

Les approches basées sur la PCR suivies du séquençage du génome complet présentent plusieurs avantages. Premièrement, la RT-PCR est plus facilement disponible et moins gourmande en ressources que le séquençage et peut donc être réalisée dans une zone géographique plus vaste et sur un volume plus important. Deuxièmement, les résultats de la RT-PCR peuvent fournir des informations plus rapidement que le séquençage du génome complet, qui nécessite souvent le transport des échantillons vers un laboratoire de référence. Troisièmement, si elle est appliquée à un échantillon de plus grande taille que le séquençage génomique complet, la présélection (prédépistage) par PCR peut permettre de détecter une lignée qui circule à une faible fréquence relative.

Cependant, le fait de restreindre le séquençage aux seuls échantillons qui ont été présélectionnés à l'aide de tests de détection de SNP par RT-PCR présente des limites. Premièrement, les tests PCR sont biaisés, car focalisés sur les mutations caractéristiques des variants préoccupants connus ; ils ne donneront donc probablement pas une image représentative de toutes les lignées en circulation. De même, si une lignée connue acquiert de nouvelles mutations qui ne sont pas ciblées par le test PCR spécifique de détection des SNP utilisé, ces mutations ne seront pas détectées. Deuxièmement, si les répertoires en accès public sont exploités pour estimer les proportions des lignées et que la présélection par PCR introduit un biais dans les prélèvements qui font l'objet d'un séquençage génomique complet et d'un chargement ultérieur dans les répertoires, il se peut que les données publiquement disponibles soient encore plus faussées. Troisièmement, la présélection par PCR pourrait allonger le délai d'obtention des données sur les séquences génomiques. En outre, si le séquençage génomique complet est effectué sur un sous-ensemble d'échantillons qui ont déjà été présélectionnés à l'aide des tests PCR de détection des SNP, et également utilisés pour détecter et surveiller d'autres variants, le calcul de la prévalence attendue devra être décrit et ajusté pour tenir compte des biais.

1.4.2.2. *Caractéristiques propres aux individus*

Certains variants présentent des caractéristiques phénotypiques potentiellement inquiétantes en raison de leur capacité à se propager plus facilement de personne à personne, à provoquer une maladie plus grave ou à amoindrir l'impact des mesures de santé publique et des mesures sociales, des outils de diagnostic, des traitements et des vaccins disponibles.

Les caractéristiques phénotypiques identifiables par les cliniciens et les organismes de santé publique peuvent être utilisées pour classer les échantillons cliniques qui devront en priorité faire l'objet d'un séquençage génomique. Sont concernés les échantillons prélevés sur :

- des cas d'infection à SARS-CoV-2 parmi des personnes ayant été complètement vaccinées ;
- des cas d'infection à SARS-CoV-2 parmi des personnes qui ont déjà été infectées auparavant ;
- des cas pour lesquels on observe une discordance inattendue des résultats obtenus avec divers tests de diagnostic, par exemple des groupes d'individus dont le test antigénique rapide est positif mais dont le test par RT-PCR est négatif (ou vice versa) ; un abandon (échec d'amplification) caractéristique et récurrent d'un gène cible unique dans un test PCR multicible ; ou des cas pour lesquels les résultats des tests effectués sur des échantillons provenant de compartiments différents sont discordants (par exemple, voies respiratoires supérieures versus inférieures) ;
- des groupes de patients présentant des affections sous-jacentes qui augmentent la probabilité d'une réplication et d'une excrétion virales prolongées, tels que les patients immunodéprimés (19–21) ;
- des groupes de cas présentant un tableau clinique inhabituel (par exemple, maladie d'une gravité inhabituelle, symptômes inhabituels) ;
- des groupes de cas évoquant une transmission zoonotique (par exemple, parmi les personnes travaillant avec des animaux susceptibles d'être infectés par le SARS-CoV-2) ;
- des cas présentant une réponse étonnamment faible aux traitements.

Il est également possible, pour hiérarchiser ces prélèvements, de cibler les prélèvements en fonction de caractéristiques épidémiologiques, telles que les antécédents de voyage, en particulier les voyages récents dans une zone où l'incidence d'un VOC connu est élevée (22).

1.4.2.3. *Caractéristiques environnementales*

La détection de séquences de variants dans les eaux usées peut être le signe de la circulation d'un variant et aider à cibler des enquêtes et des séquençages supplémentaires dans un secteur géographique donné (par exemple, un habitat informel) ou un cadre bien précis (par exemple, une prison, un établissement de soins de longue durée, un navire à passagers) où le séquençage aléatoire pourrait être problématique.

1.5. Métadonnées pour la surveillance génomique

Toutes les séquences doivent être accompagnées d'un ensemble minimal d'informations associées, appelées métadonnées, qui sont décrites dans le document de l'OMS intitulé [Genomic sequencing of SARS-CoV-2 : a guide to implementation for maximum impact on public health](#).

Outre les métadonnées décrites dans le document ci-dessus, d'autres variables sont très utiles pour réaliser des analyses épidémiologiques approfondies qui permettront de caractériser les variants et leur risque pour la santé publique. L'identification de ces variables demandera probablement une collaboration entre différents acteurs interagissant dans des systèmes cliniques et de santé publique disparates (par exemple, dossiers médicaux, laboratoires de diagnostic, services de vaccination), et il est probable que tous les prélèvements ne disposeront pas de toutes les métadonnées associées. Cependant, le partage public des données entre les systèmes facilitera l'évaluation rapide et complète des variants du SARS-CoV-2.

Le Tableau 4 ci-dessous décrit trois niveaux de métadonnées, par ordre décroissant de priorité :

- **Plus haute priorité** : les métadonnées de base doivent inclure systématiquement au moins la date et le lieu de prélèvement de l'échantillon (pays et état ou province). Les informations sur le lieu et le moment où l'échantillon a été prélevé sont nécessaires pour suivre la propagation des variants. Le laboratoire de diagnostic d'origine, le laboratoire effectuant le séquençage et l'espèce hôte (humaine versus animale) sont également des exigences minimales.

- **Deuxième priorité** : le deuxième niveau de métadonnées, qui est essentiel pour déclencher des études plus poussées de caractérisation, est descriptif. Il donne du contexte aux informations sur la séquence génomique et aux objectifs de séquençage. Quelle que soit la stratégie d'échantillonnage utilisée, le deuxième niveau de métadonnées comprend les caractéristiques du patient (âge, sexe, race et origine ethnique, s'il y a lieu) et les caractéristiques épidémiologiques (par exemple, la date d'exposition et d'apparition) associées à un VOC ou à un VOI.
- **Troisième priorité** : le troisième niveau, qui correspond aux métadonnées de caractérisation, est particulièrement utile pour les travaux analytiques visant à caractériser le risque pour la santé publique posé par un variant spécifique. Comme exemples de variables ici, on peut citer le test diagnostique employé pour identifier un cas confirmé en laboratoire, la valeur du cycle seuil (Ct), les marqueurs de sévérité clinique, le statut vaccinal, les comorbidités du patient, le nombre de cas secondaires par cas, les antécédents de voyage, le lien avec une flambée épidémique connue ou un groupe de cas connu ou un lieu d'exposition, l'exposition à des animaux potentiellement ou notoirement infectés, les antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 et la profession d'agent de santé. Ces métadonnées améliorées pourraient n'être disponibles que dans certains contextes, mais elles augmenteront considérablement la capacité à caractériser le risque.

Lorsque l'on chargera des métadonnées pertinentes dans des répertoires publics de données de séquençage, il faudra veiller à ne pas communiquer de métadonnées qui permettraient d'identifier des personnes. Il peut être judicieux de partager moins de données sur les bases de données publiques que sur les bases de données sécurisées qui sont détenues et analysées par des organismes de santé publique.

Tableau 4 : Métadonnées standard qu'il est recommandé de collecter pour les données de séquençage du SARS-CoV-2

Métadonnées	Dénomination	Détails	Analyses possibles
Niveau 1 : Métadonnées de base	Numéro d'identification de l'échantillon		
	Type d'échantillon	Exemples : « expectorations », « sang », « sérum », « salive », « selles », « écouvillon nasopharyngé », « eaux usées »	
	Date de prélèvement de l'échantillon		Taux d'introduction et taux d'évolution
	Pays dans lequel a eu lieu le prélèvement		Voies d'introduction et de transmission, analysées à l'aide de BEAST (Bayesian Evolutionary Analysis Sampling Tree)
	État ou province où a eu lieu le prélèvement		
	Laboratoire de diagnostic d'origine	Là où l'échantillon clinique ou l'isolat de virus a été obtenu en premier	
	Laboratoire soumettant la séquence	Là où les données sur la séquence ont été produites	Évaluation de la capacité de séquençage
	Méthode d'échantillonnage	Dans le cadre de la surveillance systématique ou d'un échantillonnage sélectif, échantillonnage représentatif ou ciblé	
Niveau 2 : Métadonnées descriptives	Hôte	p. ex. homme, animal (spécificités), environnement, inconnu	Voies de transmission
	Âge		Facteurs de risque
	Sexe	p. ex. masculin, féminin, autre, inconnu	Facteurs de risque
	Race et/ou origine ethnique*		Facteurs de risque
	Profession d'agent de santé	p. ex. oui, non, inconnu. Voir la définition d'un agent de santé dans le protocole de surveillance chez les agents de santé	Voies de transmission, facteurs de risque
Niveau 3 : Métadonnées de caractérisation	Historique des voyages	Lieu(x) et période	Voies d'introduction et de transmission
	Test de RT-PCR utilisé (le cas échéant)		
	Valeur de Ct pour la RT-PCR (le cas échéant)		
	Symptomatique	p. ex. oui, non, inconnu	Analyse du degré de sévérité
	Statut vaccinal (chez l'homme)	Date de vaccination (dose 1 et/ou dose 2, selon le cas), type de vaccin, source d'information (preuves documentées telles que registre de vaccination ou carte de vaccination plutôt que souvenirs)	Échec vaccinal
	Date d'apparition des symptômes		Délai entre l'apparition et la soumission de la séquence
	Situation vis-à-vis de l'hospitalisation	p. ex. a déjà été hospitalisé, n'a jamais été hospitalisé, inconnu	Analyse du degré de sévérité
	Admission en unité de soins intensifs	p. ex. oui, non, inconnu	Analyse du degré de sévérité
	Ventilation mécanique	p. ex. oui, non, inconnu	Analyse du degré de sévérité
	Issue	Décédé/guéri	Analyse du degré de sévérité
	Antécédents d'infection à SARS-CoV-2 et date(s)		Risque de réinfection
	Traitements reçus	Spécifiques de la COVID-19	Échec thérapeutique
	Lieu d'exposition, lien avec un groupe de cas connu/une flambée connue		Analyse du groupe de cas/de la flambée, voies de transmission
Contact avec un réservoir animal connu	p. ex. oui, non, inconnu ; et type(s) d'animal(aux)	Voies de transmission	
Comorbidités	Lister les comorbidités connues pour augmenter la sévérité de la COVID-19	Facteurs de risque	

*Il convient d'utiliser cette ligne au regard du contexte local et des lois régissant la collecte des données personnelles

2. Caractérisation des variants du SARS-CoV-2

Pour caractériser avec précision les risques des variants du SARS-CoV-2, il faut s'appuyer sur les résultats conjugués des travaux de recherche en laboratoire et d'enquêtes épidémiologiques détaillées. Cependant, ces études sont gourmandes en ressources et nécessitent souvent un soutien financier allié à une expertise technique qui ne sont pas toujours disponibles en même temps. Ainsi, en situation de ressources limitées, il sera peut-être nécessaire de hiérarchiser ces travaux de caractérisation. Les isolats de variants doivent être rapidement partagés avec les laboratoires de référence pour permettre une caractérisation moléculaire et virologique. Le partage rapide des résultats des études de caractérisation avec l'OMS et le public est essentiel si l'on veut que le monde entier ait une meilleure compréhension des variants émergents.

En situation de ressources limitées, ce seront les systèmes de surveillance systématique qui produiront le plus grand volume de données en matière de caractérisation.

Des études spéciales peuvent par ailleurs offrir de précieuses indications qui vont plus loin que les déductions tirées des données de surveillance, notamment les études en laboratoire.

Le Tableau 5 ci-dessous récapitule les méthodes qui existent actuellement pour enquêter sur les variants et les caractériser finement, telles que l'analyse de l'activité de neutralisation ou l'étude sur des modèles animaux, les études épidémiologiques de la transmissibilité dans le cadre familial et les études de l'évolution de la maladie. Ce tableau est destiné à aider les États Membres à hiérarchiser les études de caractérisation en fonction du risque pour la santé publique.

Tableau 5 : Méthodes pour enquêter sur les variants émergents et les caractériser, les études prioritaires étant marquées en bleu.

Domaine du risque pour la santé publique	Caractéristiques	Enquêtes épidémiologiques		Analyses en laboratoire	
		Données probantes provenant de la surveillance	Études épidémiologiques	In vitro	In vivo
Transmissibilité	Risque d'infection	Tendances de la surveillance comparant les variants (Rt) Données de recherche des contacts (taux d'infections secondaires)	Études de la transmission dans les familles	Affinité de liaison (ACE-2)	Modèles animaux
	Réservoir animal* et sensibilité à l'infection		X premiers cas (FFX), surveillance chez l'animal et enquêtes		Modèles animaux
	Évolution de la maladie (incubation, apparition, excrétion virale, guérison, symptomatique vs asymptomatique)	Recherche des contacts (temps écoulé entre l'exposition et le début des symptômes/ transmission)	Les X premiers cas (FFX) : suivi clinique, Études de cohorte	Tests RT-PCR récurrents tout au long de l'évolution de la maladie Culture de virus	Modèles animaux
Évolution clinique	Signes et symptômes (en lien avec la définition de cas)		Les X premiers cas (FFX) : signes et symptômes, Sensibilité et spécificité des groupes de symptômes	Comparer la détection dans les échantillons prélevés dans les voies respiratoires supérieures vs voies respiratoires inférieures	Modèles animaux
	Sévérité	Ratios de létalité apparents ventilés par âge Taux d'hospitalisation	Suivi des X premiers cas : hospitalisation, ratio de létalité apparent (CFR)		Modèles animaux
Échec de la confirmation du diagnostic en laboratoire	Détection par les outils de diagnostic			Échec d'amplification de la cible de RT-PCR ou échec d'autres outils de diagnostic	

Domaine du risque pour la santé publique	Caractéristiques	Enquêtes épidémiologiques		Analyses en laboratoire	
		Données probantes provenant de la surveillance	Études épidémiologiques	In vitro	In vivo
Neutralisation	Neutralisation du (pseudo)virus par des traitements aux anticorps monoclonaux			Neutralisation par anticorps monoclonaux ou par un cocktail d'anticorps	
	Neutralisation du (pseudo)virus par anticorps polyclonaux (sérum)		Étude d'efficacité de la vaccination (tester témoin cas négatif)	Sérums de personnes convalescentes Sérums de personnes vaccinées	
	Durée de l'immunité		Suivi des X premiers cas (FFX) Études sérologiques		

Remarque : certaines de ces études nécessiteront la mise en place de partenariats (inter)nationaux entre organismes de santé publique et universités. Les laboratoires/organismes de santé publique ne doivent pas tous développer toutes ces capacités.

*se concentreront sur le rôle du réservoir animal dans la transmission humaine

2.1. Études en laboratoire

2.1.1. Mutations et mise en évidence des effets phénotypiques associés

Le séquençage génomique à grande échelle partout dans le monde a mis au jour plusieurs nouveaux variants du SARS-CoV-2 qui partagent des mutations communes ou des constellations (c'est-à-dire des combinaisons de mutations) qui sont apparues indépendamment. Il se peut que certaines de ces mutations confèrent un avantage phénotypique au virus, et le fait qu'elles apparaissent de manière indépendante pourrait témoigner d'une évolution convergente. Plusieurs initiatives ont été lancées pour suivre et visualiser les variants et/ou les mutations du SARS-CoV-2 et leurs effets, telles que celles répertoriées à l'annexe 2.

Au fur et à mesure de la découverte de nouveaux variants, certains aspects de leur phénotype, et le risque pour la santé publique qui en découle, pourraient être déduits de leur séquence génomique, c'est-à-dire de la présence ou de l'absence de mutations spécifiques.

L'estimation finale du risque pour la santé publique que représentent les variants devra passer par un examen approfondi de toutes les données probantes de laboratoire et épidémiologiques disponibles, mais des études de caractérisation supplémentaires seront peut-être jugées prioritaires en fonction de l'impact attendu des mutations connues. L'annexe 3 présente une synthèse des données probantes actuelles concernant certaines mutations clés et leur impact phénotypique.

2.1.2. Récapitulatif des analyses en laboratoire

Les analyses en laboratoire qui présentent un intérêt cherchent tout particulièrement à comprendre le comportement de certains variants, notamment ce qui a changé dans leur répllication ou leur détection par le système immunitaire, en s'attachant notamment aux aspects suivants :

- 1) évaluer l'efficacité réelle des anticorps (provenant soit de personnes ayant été infectées par le SARS-CoV-2 auparavant, soit de personnes vaccinées contre le virus, ou des anticorps que l'on envisage d'utiliser pour des applications thérapeutiques) pour ce qui est de neutraliser l'entrée du variant dans les cellules ;
- 2) déterminer l'affinité de liaison d'un variant pour le récepteur ACE-2, qui est nécessaire à l'entrée dans les cellules et à la répllication ; ou
- 3) suivre la quantité de virus (charge virale) dans différents types d'échantillons cliniques ou dans le temps au cours d'une infection naturelle. Par ailleurs, des laboratoires spécialisés peuvent étudier la répllication du virus, sa transmission ainsi que la morbidité et la mortalité globales à l'aide de modèles animaux.

Enfin, et c'est ce qu'il y a de plus facile à surveiller, il faut savoir jusqu'à quel point les tests de diagnostic actuels permettent de repérer un variant particulier. Les laboratoires de santé publique sont encouragés à surveiller les échecs d'amplification de cibles de RT-PCR ou d'autres changements inattendus dans la performance des tests, qui pourront révéler la circulation d'un variant.

2.2. Preuves épidémiologiques

Les principales sources de preuves épidémiologiques sont les données issues de la surveillance systématique et, si les données de surveillance sont insuffisantes, les études épidémiologiques de terrain.

2.2.1. Données de surveillance systématique

Les données de surveillance systématique, si elles sont associées aux données de surveillance génomique, peuvent fournir des indications précieuses sur le phénotype possible des variants. L'OMS recommande de notifier chaque semaine un ensemble de

variables de base, sous une [forme agrégée](#) dans le cadre de la [surveillance de la santé publique dans le contexte de la COVID-19](#) (voir section 3.3).

Parallèlement à ce format agrégé, les données collectées sur de nombreuses caractéristiques épidémiologiques précieuses dans le cadre de la notification basée sur l'identification des cas peuvent être enregistrées dans le [formulaire OMS de notification des cas pour la surveillance de la COVID-19](#) ou le [formulaire OMS de notification des données cliniques](#). La disponibilité et l'exhaustivité des données de surveillance pertinentes, et la capacité qui en résulte de caractériser les variants émergents, varieront selon les pays. Si les systèmes de surveillance collectent systématiquement les informations recommandées, ces données pourront être reliées aux informations sur les séquences. Ensuite, la comparaison des données cliniques et épidémiologiques des patients entre les cas infectés par un variant et les cas non infectés par ce variant pourra permettre d'estimer les caractéristiques phénotypiques.

Même lorsque les informations sur les lignées ne sont pas disponibles au niveau individuel, les associations géographiques et démographiques entre l'incidence et la proportion des lignées peuvent être utilisées pour déduire les caractéristiques virales si la prévalence relative des différentes lignées est connue au niveau de la population. Si la proportion relative des différentes lignées est connue, il est possible d'utiliser des modèles mathématiques pour estimer les changements de transmissibilité et de sévérité en se servant des données de surveillance (35).

En mettant en correspondance les informations sur les variants avec le statut vaccinal (y compris le type de vaccin) ou avec un enregistrement d'infection(s) antérieure(s) – ou en réalisant un échantillonnage ciblé des cas de percée vaccinale et de réinfection pour comparer les informations sur les lignées entre les cas infectés et non infectés – on peut obtenir une indication de la capacité d'un variant à échapper à la réponse du système immunitaire. Si les systèmes de surveillance basés sur les cas et les registres de vaccination sont tous deux bien en place et utilisés, la mise en correspondance des sources de données peut permettre ces analyses.

2.2.2. Études épidémiologiques sur le terrain

Bien que les preuves épidémiologiques les plus rapides soient obtenues à partir des données de surveillance existantes, les enquêtes épidémiologiques sur le terrain peuvent elles aussi fournir de précieuses données. Il existe peu de données épidémiologiques et cliniques de terrain de haute qualité sur les variants émergents, mais ces données sont capitales pour évaluer l'impact en situation réelle. Les études épidémiologiques des variants devraient se pencher en priorité sur les contextes (p. ex. certains variants, ou certaines populations) pour lesquels les possibilités de généralisation sont élevées et pour lesquels les résultats sont donc susceptibles d'être très largement pertinents.

La plupart des études de caractérisation épidémiologique donnent de meilleurs résultats lorsque les données provenant d'un variant de SARS-CoV-2 émergent sont directement comparées aux lignées existantes en circulation (c.-à-d. avant que le variant émergent ne devienne dominant), si jamais ces dernières avaient un avantage en termes d'adaptation. Si les études de caractérisation sont menées après que le variant étudié est devenu dominant, et qu'il est par conséquent difficile de recruter des cas non infectés par ce variant, les données historiques peuvent servir de comparateur ; toutefois, ces données peuvent être biaisées et source de confusion si les stratégies de santé publique ont changé au fil du temps (par exemple, modification des référentiels à utiliser pour les enquêtes sur les cas et la recherche des contacts, ou instauration de MSPMS différentes).

L'OMS, en collaboration avec des partenaires techniques, a mis au point plusieurs protocoles d'enquête épidémiologique génériques standardisés, baptisés [études « Unity »](#). Ces études visent à appuyer les mesures de santé publique et les mesures sociales au niveau national, à favoriser la comparabilité des travaux de recherche au niveau international, et à combler les lacunes dans les connaissances actuelles concernant la pandémie de COVID-19. Plusieurs études Unity peuvent être utiles dans les enquêtes sur les variants émergents.

Les X premiers cas (FFX)

Les principaux objectifs d'une enquête sur les FFX menée sur les cas et leurs contacts proches sont d'obtenir une description ou une estimation des éléments suivants :

- le tableau clinique de l'infection par le SARS-CoV-2, et l'évolution de la maladie associée ;
- le taux d'infections secondaires (TIS) et le taux d'attaque clinique secondaire de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les contacts proches ;
- l'intervalle sériel de l'infection par le SARS-CoV-2 ;
- la proportion de cas symptomatiques parmi les cas de COVID-19 (par la recherche des contacts et le dépistage en laboratoire) ;
- l'identification des voies de transmission possibles.

L'enquête peut se poursuivre aussi longtemps que le pays qui la mène le juge possible. L'impact des variants émergents sur les études en cours devra être évalué au cas par cas. Dans le contexte des variants émergents, les cas confirmés en laboratoire pourraient être recrutés rétrospectivement une fois que les résultats du séquençage génomique complet sont disponibles, et qu'une séquence de variant a été confirmée, ou pourraient être identifiés sur la base d'un résultat de test diagnostique caractéristique (comme les échecs d'amplification de la cible du gène S dans le test TaqPath suggérant la présence du variant Alpha (B.1.1.7), ou une RT-PCR spécifique d'un variant si elle est disponible). Une autre solution consiste à recruter les cas sans connaître la lignée du virus et à les attribuer à une cohorte de variants une fois les résultats du séquençage génomique complet disponibles. Le protocole est consultable [ici](#).

Études de la transmission dans les familles

La recherche sur la transmission dans le cadre familial est une étude prospective portant sur tous les contacts familiaux identifiés de cas d'infection à SARS-CoV-2 confirmée en laboratoire. Elle est destinée à obtenir des informations rapides et précoces sur les caractéristiques cliniques, épidémiologiques et virologiques du SARS-CoV-2. Compte tenu du délai de réception des résultats du séquençage du génome complet, et d'attribution des informations relatives aux lignées, les études sur la transmission des variants du SARS-CoV-2 dans le cadre familial sont confrontées à bon nombre des mêmes problématiques que les études sur les FFX. Parmi les solutions possibles, citons le recrutement présomptif en fonction du lieu, avec attribution à une cohorte de variants une fois les résultats du séquençage génomique complet disponibles ; le recrutement en fonction d'un résultat de test diagnostique caractéristique ; ou le recrutement rétrospectif des cas infectés par un variant une fois les données du séquençage génomique complet disponibles. De plus, en raison du temps nécessaire pour achever l'étude et le séquençage génomique associé, ces études peuvent tout aussi bien être utiles pour documenter le mécanisme des changements phénotypiques que pour documenter les changements eux-mêmes.

Les principaux objectifs d'une étude sur la transmission dans le cadre familial sont de fournir des données épidémiologiques clés pour compléter et renforcer les conclusions des études sur les FFX, notamment des données sur :

- la proportion de cas asymptomatiques et de cas symptomatiques ;
- la période d'incubation de la COVID-19, et la durée de l'infectiosité et de l'excrétion qui peut être détectée ;
- l'intervalle sériel de l'infection par le SARS-CoV-2 ;
- les chiffres relatifs à la reproduction : R_0 et R du SARS-CoV-2 ;
- les facteurs de risque cliniques associés à la COVID-19, et l'évolution clinique et la sévérité de la maladie ;
- les sous-groupes de population à risque élevé ;
- le taux d'infections secondaires et le taux d'attaque clinique secondaire de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les contacts familiaux ;
- les caractéristiques du recours aux soins.

La collecte des données, depuis l'inclusion jusqu'à la fin des protocoles d'étude accessibles au public, s'étale sur 28 jours, mais les premiers résultats peuvent être produits en quelques jours ou semaines. Les premières étapes de conception et de mise en œuvre de l'enquête peuvent prendre un certain temps et nécessitent des ressources importantes. Les pays sont encouragés à mettre en place des capacités de mobilisation rapide pour ces enquêtes dans les familles, en prévision de la détection de variants. Le protocole est consultable [ici](#).

Un exemple de protocole d'étude qui a été utilisé aux États-Unis d'Amérique et adapté pour le Brésil a été publié (36).

3. Notification des données de surveillance des variants du SARS-CoV-2

Le partage rapide des informations relatives aux variants du SARS-CoV-2 est un élément essentiel pour comprendre et éradiquer le SARS-CoV-2 à l'échelle mondiale. L'OMS a publié des orientations sur le signalement des variants préoccupants et des variants à suivre (37).

Les principales mesures à prendre par un État Membre si un variant à suivre éventuel est identifié consistent notamment à :

- Informer l'OMS par les mécanismes de signalement reconnus des bureaux de l'OMS dans les pays ou des bureaux régionaux de l'OMS en communiquant les renseignements sur les cas associés au variant à suivre (personne, lieu, temps, caractéristiques cliniques et autres caractéristiques pertinentes).
- Communiquer les séquences génomiques consensus complètes et les métadonnées qui leur sont associées à une base de données en accès public, telle que la base [GISAID](#).
- Effectuer des enquêtes sur le terrain pour mieux comprendre les conséquences éventuelles du variant à suivre sur l'épidémiologie de la COVID-19, la gravité de la maladie, l'efficacité des mesures de santé publique et des mesures sociales ou d'autres caractéristiques importantes.
- Effectuer des analyses de laboratoire ou contacter l'OMS pour obtenir de l'aide afin de procéder à des analyses de laboratoire sur les répercussions du variant à suivre sur les méthodes de diagnostic, les réponses immunitaires, la neutralisation des anticorps ou d'autres caractéristiques pertinentes.

Principales mesures à prendre par un État Membre si un variant préoccupant est identifié :

- Signaler les cas/groupes de cas initiaux identifiés dans un État Membre associés à une infection par n'importe quel variant préoccupant à l'OMS via les mécanismes du Règlement Sanitaire International (RSI).
- Communiquer les séquences génomiques complètes et les métadonnées qui leur sont associées à une base de données en accès public, telle que la base [GISAID](#).
- Lorsque les moyens voulus existent et en coordination avec la communauté régionale et internationale, effectuer des enquêtes sur le terrain pour mieux comprendre les conséquences éventuelles du variant préoccupant sur l'épidémiologie de la COVID-19, la gravité de la maladie, l'efficacité des mesures de santé publique et des mesures sociales ou d'autres caractéristiques pertinentes.
- Effectuer des analyses de laboratoire en fonction des moyens disponibles dans le pays ou contacter l'OMS pour obtenir de l'aide afin de procéder à des analyses de laboratoire sur les répercussions du variant préoccupant sur les méthodes de diagnostic, les réponses immunitaires, la neutralisation des anticorps ou d'autres caractéristiques pertinentes.

Globalement, pour toutes les séquences, les États Membres sont invités à :

- Partager les séquences génomiques dans des bases de données à accès public (p. ex. GISAID).
- Publier régulièrement les résultats, y compris des informations sur le contexte des cas.
- Signaler à l'OMS via le dispositif du RSI les cas/groupes de cas initiaux identifiés associés à une infection par un variant préoccupant.
- Informer l'OMS par les mécanismes/réseaux reconnus des bureaux de pays ou des bureaux régionaux de l'OMS en communiquant les renseignements sur les éventuels nouveaux variants préoccupants ou variants à suivre.
- Inclure autant de détails que possible pour étayer les évaluations (p. ex. personne, lieu, temps, clinique et preuves des conséquences phénotypiques).

Les indicateurs suivants sont recommandés pour le signalement national et le partage international des données concernant chaque variant à suivre ou variant préoccupant et les variants d'intérêt national :

Tableau 6 : Indicateurs recommandés pour le signalement des VOC/VOI

Désignation	Description	Méthode
Date de signalement à l'OMS	Date à laquelle la souche variante a été notifiée à l'OMS par des voies officielles, comme la notification du RSI, le système d'alerte précoce et de réaction (EWRS), des annonces officielles ou un signal non officiel provenant de la surveillance basée sur les événements	Voir ci-dessus les différences dans les modalités de signalement des VOI et des VOC
Date du premier cas dans le pays	Date à laquelle le premier cas infecté par la souche variante a été notifié dans le pays (date d'apparition si possible, ou date de confirmation par séquençage)	
Méthode utilisée pour la quantification du variant	Échantillonnage de sous-ensembles dans le cadre d'un séquençage du génome complet, ou criblage par PCR ciblée	
Nombre de variants détectés dans les échantillons séquencés (numérateur)	Proportion de la souche variante identifiée dans l'échantillon total séquencé.	Ce chiffre peut également être obtenu à l'aide de la PCR ciblée : nombre d'échantillons positifs pour la PCR ciblée
Nombre d'échantillons séquencés (dénominateur)	Nombre d'échantillons cliniques séquencés	Si un dépistage est fait par PCR ciblée, ce chiffre devrait être le nombre de cas dépistés

La **prévalence relative de chaque lignée** est calculée comme le **nombre de séquences de cette lignée (numérateur)** divisé par le **nombre total de séquences générées par la surveillance systématique (dénominateur)** au cours de la même unité de temps.

Si la présence et la prévalence relative des lignées virales ayant ces caractéristiques sont particulièrement importantes pour la santé publique, il importe également de réfléchir à la manière dont elles s'inscrivent dans un contexte épidémiologique plus large. Par exemple, si la *proportion* de cas incidents dus à un VOC donné augmente rapidement, alors que le nombre global de cas incidents diminue, il se peut que l'incidence réelle du VOC au niveau de la population n'augmente pas. De même, dans un contexte d'augmentation de l'incidence globale des cas, le nombre de cas dus à un VOC peut en fait augmenter même si sa proportion diminue.

Annexe 1. Orientations actuelles en matière de surveillance et de séquençage du SARS-CoV-2 publiées par divers organismes

Auteur(s)	Titre	Thèmes essentiels abordés	Lab	Surv.	Politique
OMS	Séquençage génomique du SARS-CoV-2 à des fins de santé publique : orientations provisoires, 8 janvier 2021	Orientations destinées aux décideurs nationaux et autres parties prenantes sur les moyens à déployer pour tirer le meilleur parti des avantages qu'offre le séquençage génomique du SARS-CoV-2 pour la santé publique	x	x	x
OMS	Genomic sequencing of SARS-CoV-2 : a guide to implementation for maximum impact on public health	Guide complet de mise en œuvre du séquençage du SARS-CoV-2 pour ceux qui mettent en œuvre des programmes de séquençage	x		
OMS	Operational considerations to expedite genomic sequencing component of GISRS surveillance of SARS-CoV-2	Conseils pratiques à l'intention du GISRS et des autres laboratoires nationaux pour aller plus loin dans la détection du virus en procédant au séquençage génomique des matériels positifs pour le SARS-CoV-2 provenant des programmes de surveillance sentinelle.	x	x	
OMS	Weekly Epidemiological Update- Special Edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern	Précise les définitions de travail des VOI et des VOC. Décrit le soutien apporté par l'OMS aux États Membres et les mesures recommandées aux États Membres concernant les VOI et les VOC.		x	x
CDC des États-Unis	How CDC is responding to SARS-CoV-2 variants globally	Présente la réponse des CDC aux variants du SARS-CoV-2 à l'échelle mondiale, mises à jour continues avec les nouvelles informations disponibles.	x	x	
CDC des États-Unis	Emerging SARS-CoV-2 Variants	Fournit des mises à jour scientifiques sur les variants émergents du SARS-CoV-2.	x	x	
ECDC/OMS EURO	Methods for the detection and identification of SARS-CoV-2 variants	Présente des méthodes pour détecter les variants	x	x	
ECDC	Sequencing of SARS-CoV-2- first update	Guide technique fournissant des lignes directrices pour la prise de décisions concernant la mise en place de capacités de séquençage. Traite des principales technologies de séquençage et propose un processus de standardisation pour analyser/notifier les résultats.	x		
ECDC	Detection and characterization capability and capacity for SARS-CoV-2 variants within the EU/EEA	Présente les capacités de détection et de caractérisation par séquençage dans les pays de l'UE, les défis et des recommandations.	x	x	
ECDC	Risk Assessment: Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA- first update	Informations sur les risques des variants du SARS-CoV-2 et sur les options pour la riposte des pays, y compris des recommandations politiques et des mesures de santé publique et des mesures sociales.		x	x
ECDC	Risk Assessment: SARS-CoV-2- increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update	Mise à jour du document ci-dessus avec des conseils supplémentaires pour les mesures de santé publique et les mesures sociales et le déploiement des vaccins.		x	x
ECDC	Guidance for representative and targeted genomic SARS-CoV-2 monitoring	Conseils sur les méthodes d'échantillonnage et les tailles d'échantillon		x	
Genome Canada	CanCOGeN Interim Recommendations for Naming, Identifying, and Reporting SARS-CoV-2 Variants of Concern	Fournit des informations sur la dénomination des variants, les conventions d'identification et les conventions de signalement des variants préoccupants.	x		
OMS OPS	PAHO Guidance for SARS-CoV-2 samples selection for genomic characterization and surveillance	Fournit des informations aux pays de l'OPS sur la réponse à apporter par les laboratoires au SARS-CoV-2, notamment les critères d'échantillonnage pour la surveillance et la caractérisation génomique.	x	x	
CDC d'Afrique	Africa CDC New SARS-CoV-2 variants in Africa	Informations à l'intention des pays africains sur les variants du SARS-CoV-2 en Afrique et aperçu rapide de la manière dont les variants préoccupants impactent les tests diagnostiques spécifiques.	x		
APHL	Responding to the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic	Fournit des orientations actualisées en continu en matière d'informatique et à l'intention des laboratoires pour la lutte contre la COVID-19.	x		
Johns Hopkins Center for Health Security	Staying Ahead of the Variants: Policy Recommendations to Identify and Manage Current and Future Variants of Concern	Évalue l'état de la surveillance, du séquençage et de la caractérisation des variants du SARS-CoV-2 aux États-Unis d'Amérique et fournit des recommandations pour accroître les capacités de riposte face aux variants préoccupants.		x	x

Annexe 2. Outils de suivi ou de localisation des variants/des mutations

Plusieurs initiatives ont été lancées pour suivre et visualiser les variants et/ou les mutations du SARS-CoV-2 et leurs effets, en s'appuyant par exemple sur les tests diagnostiques.

Nom	Type d'informations	Nomenclature	URL
Lignées PANGO	Rapport mondial sur les nouveaux haplotypes de coronavirus, y compris les cartes de la propagation mondiale, les fréquences, la première détection	Pango	https://cov-lineages.org/
CoVariants	Mutations et Variants à suivre/préoccupants et littérature pertinente	Nextstrain	https://covariants.org/
CovMT	Mutations et variants, avec l'accent mis sur les variants critiques, et la chronologie des principales mutations du domaine RBD (classification GISAID)	GISAID	https://www.cbrc.kaust.edu.sa/covmt/
CoV-GLUE	Base de données sur les substitutions, insertions et délétions d'acides aminés	Pango	http://cov-glue.cvr.gla.ac.uk/-/home
BV-VRC	Suivi des variants préoccupants et fournit un navigateur de génomes	Pango	https://bv-brc.org/
Portail ENA de dépôt de données sur la COVID-19	Ensembles de données utiles contenant des séquences (<i>reads</i>) virales brutes, des séquences hôtes et autres, et développe des outils de visualisation.	Sans objet	https://www.covid19dataportal.org/
Outbreak.info Mutation Situation Reports	Rapports sur les lignées de VOC/VOI incluant la visualisation des mutations sur le génome et une comparaison entre variants, la propagation mondiale et la prévalence quotidienne	Pango	https://outbreak.info/situation-reports
Viroscience Primer Check tool	Outil de contrôle d'amorces	Sans objet	https://viroscience-emc.shinyapps.io/primer-check/
Pha4ge	Protocoles de séquençage et outils d'analyse	Sans objet	https://pha4ge.org/resources/

Annexe 3. Exemples de mutations clés courantes du SARS-CoV-2 dans la protéine de spicule et preuves de l'effet phénotypique associé

Mutations clés	Domaine du risque pour la santé publique	Effets phénotypiques documentés à ce jour	Variant préoccupant/ Variant à suivre
L452R	<i>Transmissibilité</i>	Pourrait augmenter le pouvoir infectieux par stabilisation de l'interaction entre le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ECA-2) et la protéine de spicule, et a évolué indépendamment dans de multiples lignées (23)	VOC Gamma
	<i>Échappement immunitaire</i>	Neutralisation réduite par le plasma de convalescent et par les anticorps monoclonaux (AcM) ; en particulier, échappe à la neutralisation par l'anticorps qui est à la base du bamlanivimab, un traitement spécifique à base d'AcM (24)	VOI Iota, Kappa, Lambda
E484K	<i>Transmissibilité</i>	Affinité de liaison accrue pour le récepteur (ACE-2), et la liaison peut être stabilisée par la présence de K417N. A un impact marqué sur le déplacement du principal site de contact entre le domaine de liaison au récepteur (RBD) du virus et les résidus de l'ACE-2 ; l'évolution in vitro visant à sélectionner une plus forte liaison au récepteur ACE-2 a abouti aux mutations S:E484K, S:N501Y et S:S477 N qui ont été parmi les premières sélectionnées (25,26)	VOC Alpha Bêta Gamma
	<i>Échappement immunitaire</i>	E484K a été signalée comme étant une mutation d'échappement d'un anticorps monoclonal qui neutralise le SARS-CoV-2 ; la combinaison de E484K, K417N et N501Y (retrouvée dans B.1.351 et P.1) induit un changement conformationnel plus important que N501Y seule ; sélectionnée lorsque le virus de la stomatite vésiculeuse recombinant (rVSV) exprimant la protéine S du SARS-CoV-2 a été cultivé en présence d'AcM induits par la vaccination (27,28)	VOI Èta Iota Kappa
N501Y	<i>Transmissibilité</i>	Affinité de liaison accrue pour le récepteur ACE-2. L'évolution in vitro visant à sélectionner une plus forte liaison au récepteur ACE-2 a abouti aux mutations S:E484K, S:N501Y et S:S477 N qui ont été parmi les premières sélectionnées (25,26,29)	VOC Alpha Bêta Gamma
	<i>Échappement immunitaire</i>	L'émergence et l'évolution convergente continue des lignées N501Y coïncident avec un bouleversement mondial majeur dans le paysage adaptatif et le schéma de sélection du SARS-CoV-2. La cause précise de ce glissement sélectif est inconnue, mais l'augmentation de la séropositivité et/ou l'assouplissement des mesures de prévention de la transmission sont à l'évidence en cause. Sélectionnée lorsque le virus de la stomatite vésiculeuse recombinant (rVSV) exprimant la protéine S du SARS-CoV-2 a été cultivé en présence d'AcM induits par la vaccination (29)	VOI
K417N	<i>Échappement immunitaire</i>	Dans une étude de carte d'échappement, il a été démontré que c'était l'une des mutations qui pouvait échapper à la reconnaissance par les anticorps ; sélectionnée lorsque le virus de la stomatite vésiculeuse recombinant (rVSV) exprimant la protéine S du SARS-CoV-2 a été cultivé en présence d'AcM induits par la vaccination ; la combinaison de E484K, K417N et N501Y (retrouvée dans B.1.351 et P.1) induit un changement conformationnel plus important que N501Y seule (25,27,30,31)	VOC Bêta Delta Gamma
P681H/R	<i>Transmissibilité</i>	Immédiatement adjacente au site de clivage par la furine identifié dans le site de liaison S1/S2. Favorise l'infection systémique et la fusion des membranes. Dans une étude de test fonctionnel, les protéines de spicule contenant les mutations P681H et P681R étaient clivées plus efficacement, et on suppose qu'elles jouent un rôle dans l'augmentation de la transmissibilité et de la pathogénicité (32,33)	VOC Alpha Delta VOI Kappa

Références : [page Web de l'OMS sur les variants](#), [page Web des CDC : Mutations with Impact on MoABs therapeutics \(Mutations ayant un impact sur les traitements par anticorps monoclonaux\)](#), [Covariants](#) et [Outbreak Info \(Informations sur les flambées épidémiques\)](#)

Références bibliographiques

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 22 [cited 2021 Apr 21];395(10224):565–74. Available from: <https://www.ncbi>.
2. Investigation of novel SARS-CoV-2 variants of concern - GOV.UK [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>
3. FDA authorizes revisions to fact sheets to address SARS-CoV-2 variants for monoclonal antibody products under emergency use authorization | FDA [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-fact-sheets-address-sars-cov-2-variants-monoclonal-antibody-products-under>
4. Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité le 3 juin 2021]. Consultable à l'adresse : <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
5. GISAIID - Submission Tracker Global [Internet]. [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.gisaid.org/index.php?id=208>
6. COVID-19 Genomic Epidemiology Toolkit | Advanced Molecular Detection (AMD) | CDC [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/amd/training/covid-19-gen-epi-toolkit.html>
7. COVID-19 : Stay-at-Home Restrictions - Our World in Data [Internet]. [cited 2021 May 25]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-stay-home-restrictions>
8. Crits-Christoph A, Kantor RS, Olm MR, Whitney ON, Al-Shayeb B, Lou YC, et al. Genome sequencing of sewage detects regionally prevalent SARS-CoV-2 variants. *MBio* [Internet]. 2021 Feb 23 [cited 2021 Apr 21];12(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1128/mBio>
9. University of Malawi college of medicine. COVID-19 RESEARCH DISSEMINATION CONFERENCE. Blantyre ;
10. Jahn K, Dreifuss D, Topolsky I, Kull A, Ganesanandamoorthy P, Fernandez-Cassi X, et al. Detection of SARS-CoV-2 variants in Switzerland by genomic analysis of wastewater samples. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 9 [cited 2021 Apr 21];2021.01.08.21249379. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.08.21249379>
11. Point sur la surveillance environnementale du SARS-CoV-2 : note d'information scientifique. 2020 [cité le 21 avril 2021] ; consultable à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333861>.
12. Influenza Virologic Surveillance Right Size Sample Size Calculators [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: https://www.aphl.org/programs/infectious_disease/influenza/Influenza-Virologic-Surveillance-Right-Size-Roadmap/Pages/Influenza-Sample-Size-Calculators.aspx
13. Variant Detection Calculator [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://covid-19.tacc.utexas.edu/dashboards/variants/>
14. Makoni M. Africa's \$100-million Pathogen Genomics Initiative. *The Lancet Microbe* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 21];1(8):e318. Available from: www.thelancet.com/microbe
15. Paul P, France AM, Aoki Y, Batra D, Biggerstaff M, Dugan V, et al. Genomic Surveillance for SARS-CoV-2 Variants Circulating in the United States, December 2020–May 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 Jun 11 [cited 2021 Jun 18];70(23):846–50. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7023a3.htm?s_cid=mm7023a3_w
16. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage – United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 Jan 22 [cited 2021 Apr 27];70(3):95–9. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7003e2.htm?s_cid=mm7003e2_w
17. Gand M, Vanneste K, Thomas I, Van Gucht S, Capron A, Herman P, et al. Deepening of In Silico Evaluation of SARS-CoV-2 Detection RT-qPCR Assays in the Context of New Variants. *Genes (Basel)* [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2021 Apr 21];12(4):565. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/4/565>
18. Sater FA, Younes M, Nassar H, Nguewa P, Hamze K. A Rapid and Low-Cost protocol for the detection of B.1.1.7 lineage of SARS-CoV-2 by using SYBR Green-Based RT-qPCR. [cited 2021 Apr 28]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250048>
19. Khatamzas E, Rehn A, Muenchhoff M, Hellmuth J, Gaitzsch E, Weiglein T, et al. Emergence of multiple SARS-CoV-2 mutations in an immunocompromised host. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 Apr 21];2021.01.10.20248871. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.10.20248871>
20. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2021 Apr 21];383(23):2291–3. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2031364>

21. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell*. 2020 Dec 23;183(7):1901-1912.e9.
22. Test de diagnostic de la COVID-19 dans le contexte des voyages internationaux : document d'information scientifique [Internet]. 2020 [cité le 21 avril 2021]. Consultable à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338097>
23. Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Ikeda T, Seng Tan T, Ngare I, et al. An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing 1 viral infectivity 2 3. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Apr 5 [cited 2021 Jul 22];2021.04.02.438288. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.04.02.438288>
24. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell* [Internet]. 2020 Sep 3 [cited 2021 Jul 22];182(5):1284-1294.e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012>
25. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell*. 2020 Sep 3;182(5):1295-1310.e20.
26. Schreiber G, Zahradnik J, Marciano S, Shemesh M, Zoler E, Chiaravalli J, et al. SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution parrots and predicts contagious mutation spread. 2021 Feb 5 [cited 2021 Jul 22]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-183310/v1>
27. Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, Zost SJ, Binshtein E, Loes AN, et al. Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition. *Cell Host Microbe*. 2021 Jan 13;29(1):44-57.e9.
28. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, et al. Escape from neutralizing antibodies 1 by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020 Oct 1;9:1.
29. Tian F, Tong B, Sun L, Shi S, Zheng B, Wang Z, et al. Mutation N501Y in RBD of Spike Protein Strengthens the Interaction between COVID-19 and its Receptor ACE2. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2021 Jul 22];2021.02.14.431117. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.431117>
30. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape [Internet]. Vol. 19, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2021 [cited 2021 Jul 22]. p. 409–24. Available from: www.nature.com/nrmicro
31. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*. 2021 ;
32. Michael Rajah M, Hubert M, Bishop E, Saunders N, Grzelak L, Planas D, et al. B.1.1.7 and B.1.351 SARS-CoV-2 variants display enhanced Spike-mediated fusion. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Jun 11 [cited 2021 Jul 22];2021.06.11.448011. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.448011>
33. Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Uriu K, Kosugi Y, et al. SARS-CoV-2 spike P681R mutation, a hallmark of the Delta variant, enhances viral fusogenicity and pathogenicity. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Jul 19 [cited 2021 Jul 22];2021.06.17.448820. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.448820>
34. Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, Mattiuzzo G, Dull P, Makar K, et al. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin [Internet]. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V. ; 2021 [cited 2021 Apr 21]. p. 1347–8. Available from: <https://www.nibsc.org/products/>
35. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* (80-) [Internet]. 2021 Apr 9 [cited 2021 May 5];372(6538):eabg3055. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
36. Lewis NM, Chu VT, Ye D, Connors EE, Gharpure R, Laws RL, et al. Household Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 in the United States. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 16 [cited 2021 Apr 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454394>
37. 20210225_weekly_epi_update voc-special-edition [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210225_weekly_epi_update_voc-special-edition.pdf?sfvrsn=1eacfa47_7

Remerciements

Ce document a été élaboré en concertation avec :

Personnels de l'Organisation mondiale de la Santé : Maya Allan, Brett Archer, Armanath Bapu, Lisa Carter, Jane Cunningham, Roger Evans, Daniel Feikin, Julia Fitzner, Masaya Kato, Biaukula Viema Lewagalu, Marco Marklewitz, Piers Mook, Minal Patel, Boris Pavlin, Richard Pebody, Emilie Peron, Mark Perkins, Olivier le Polain, Tika Ram, Lorenzo Subissi, Katelijn Vandemaele, Pushpa Ranjan Wijesinghe, Hattori Yuta, Judith Mandelbaum-Schmid

Personnels de l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) / du Bureau régional OMS des Amériques (AMRO) : Paula Couto, Lidia Redondo, Angel Rodriguez, Gaetano Marrone, Juliana Leite, Jairo Andrea Mendez Rico

Le Groupe consultatif technique de l'OMS sur l'épidémiologie

Le Groupe consultatif technique de l'OMS sur l'évolution des virus

Gestion des conflits d'intérêts :

Tous les contributeurs externes cités ci-dessous ont soumis une déclaration d'intérêts formelle, comme l'exige la politique de l'OMS. Aucun conflit n'a été déclaré.

Personnels des CDC des États-Unis membres du groupe de travail technique conjoint :

Isaac Ghinai, Adam Mac Neil, Adam L. Cohen, Chris Murrill, Keegan Rudmann

CDC d'Afrique : Stephanie Sayler

CDC d'Europe (ECDC) : Theresa Enkrich, Angeliki Melidou, Cornelia Adloch, Gaetano Marrone, Joana Gomes Dias, Benjamin Bluemel

Fondation Bill et Melinda Gates : Jordan Tappero, Georgina Murphy

Financement : Fonds internes de l'OMS

L'OMS continue de surveiller de près la situation pour relever tout changement susceptible d'affecter ces orientations provisoires. Si certains facteurs devaient évoluer, l'OMS publierait une nouvelle mise à jour. Sinon, ce document expirera deux ans après sa date de publication.

© Organisation mondiale de la Santé 2021. Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#).

WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/surveillance/variants/2021.1](#)