

Avis du Conseil scientifique COVID-19

24 mai 2021

LES VARIANTS B.1.617

DITS « INDIENS »

MISE A JOUR DU 24 MAI 2021

Membres du Conseil scientifique associés à cet avis :

Jean-François Delfraissy, Président
Laetitia Atlani-Duault, Anthropologue
Daniel Benamouzig, Sociologue
Lila Bouadma, Réanimatrice
Simon Cauchemez, Modélisateur
Franck Chauvin, Santé publique
Catherine Chirouze, Infectiologue
Angèle Consoli, Pédiopsychiatre
Pierre Louis Druais, Médecine de Ville
Arnaud Fontanet, Epidémiologiste
Marie-Aleth Grard, Milieu associatif
Olivier Guérin, Gériatre
Aymeril Hoang, Spécialiste des nouvelles technologies
Thierry Lefrançois, Vétérinaire/One Health
Bruno Lina, Virologue
Denis Malvy, Infectiologue
Yazdan Yazdanpanah, Infectiologue

Cet avis a été transmis aux autorités nationales le 24 mai 2021 à 13H00.

Comme les autres avis du Conseil scientifique, cet avis a vocation à être rendu public.

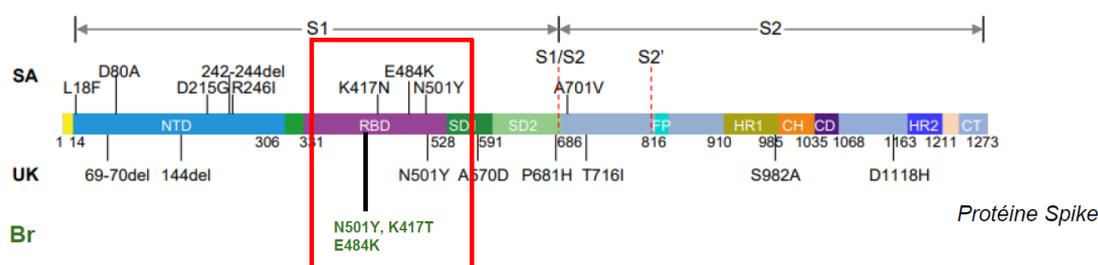
Le Conseil scientifique COVID-19 a été saisi par le Ministère des Solidarités et de la Santé à propos de la nécessité d'anticiper et de se préparer au mieux aux impacts potentiels pouvant être causés par l'émergence et la diffusion du variant d'intérêt B.1.617.2 dit « indien » au Royaume-Uni, tandis que la France vient de débiter la deuxième étape de la levée des restrictions.

INTRODUCTION

Le Conseil scientifique a produit plusieurs notes ou avis sur les **variants d'intérêt** depuis fin décembre 2020. La plupart ont été consacrés au **variant UK** (variant B.1.1.7 dit « britannique ») et à ses conséquences sur la crise sanitaire en France et en Europe. Plus récemment, deux notes d'alerte ont été consacrées aux **variants SA** (B.1.351 dit « sud-africain ») et **BR-P1** (B.1.1.28 dit « brésilien »).

Par ailleurs, le 23 avril 2021, le Conseil scientifique a rendu une note d'éclairage à propos du **variant B.1.617 dit « indien »** avec les premières données dont on disposait à cette date. Dans cette note, le Conseil scientifique fait le point, une nouvelle fois, sur ces variants dits « indiens » en tenant compte des nouvelles connaissances virologiques et épidémiologiques. La situation particulière vis-à-vis de ces variants au Royaume-Uni est également abordée avec les possibles conséquences de la diffusion du variant B.1.617.2 dans le reste de l'Europe.

VIROLOGIE



Variant UK dit « britannique »	Variant SA dit « sud-africain »	Variant BR-P1 dit « brésilien »	Variants dits « Indiens »
Lignée : B.1.1.7	Lignée : B.1.351	Lignée : B.1.1.248	Lignée : B.1.617.[1, 2, 3]
Variant : 20I/501Y.V1	Variant : 20H/501Y.V2	Variant : 20J/501Y.V3	Variant : 20J/501Y.V3
Substitutions RBD : N501Y	Substitutions RBD : N501Y, K417N, E484K	Substitutions RBD : N501Y, K417T, E484K	Substitutions RBD : L452R, E484Q (1 et 3) ou T478K (2)

I. LES VOC B.1.617 DITS « INDIENS »

A partir de début mars 2021, l'Inde a enregistré une recrudescence massive du nombre de cas. Cette reprise épidémique a été observée dans tout le pays, impliquant différents lignages viraux, en particulier le variant UK dans certaines régions. Mais sont également apparus

différents lignages, **B.1.617.1**, **B.1.617.2** et **B.1.617.3**, ayant en commun une **mutation L452R** sur la protéine de spicule pouvant être associée à une augmentation de la transmissibilité du virus, mais présentant également des caractéristiques différentes.

Ces trois lignages ont été regroupés sur le nom générique de variants dits « indiens », appelés « double mutant ». Cette dénomination de « double mutant » fait référence à l'association de des mutations L452R et E484Q, qui n'avaient jamais été observées ensemble avant l'émergence de ces virus. La **mutation E484Q**, quant à elle, est connue pour participer à l'**échappement immunitaire partiel post-infectieux et post-vaccinal**, et est responsable d'une résistance à certains anticorps monoclonaux. Des mutations à cette même position (E484K) ont été observées sur les variants P1 et P2 dits « brésiliens », le variant dit « sud-africain », et d'autres encore. A noter que d'autres lignages de virus portent cette mutation en position 484, y compris des virus dérivant du variant dit « britannique » (B.1.1.7 + 484K/Q).

L'analyse plus précise de ces variants dits « indiens » montre **trois situations très différentes pour chacun des trois lignages** :

- **Le lignage B.1.617.3**, qui présente la combinaison des deux mutations, a très peu diffusé en Inde et hors de l'Inde. Au total, 70 génomes étagés de février à avril 2021 ont été déposés sur GISAID, dont seulement 7 en Europe à ce jour (tous en Grande-Bretagne).
- **Le lignage B.1.617.1**, qui présente aussi la combinaison des deux mutations, a été détecté en Europe et en France, mais à une fréquence faible en comparaison du lignage B.1.617.2. Parmi les trois virus, celui-ci est celui qui présente la différence antigénique la plus importante par rapport à la souche historique « Wuhan » et donc un **risque d'échappement immunitaire**.
- **Le lignage B.1.617.2**, qui ne présente pas la mutation **E484Q** (contrairement à ce qui avait été initialement annoncé), est le lignage qui est le plus fréquemment détecté en France et en Europe parmi les trois. A noter qu'il comporte également des mutations spécifiques additionnelles mais qui ne semblent pas avoir d'impact sur son antigénicité ; ce virus présente un profil génétique pouvant lui conférer un avantage de transmissibilité supérieur aux deux autres lignages (L452R associée à **T478K** en absence de mutation 484). **Cette augmentation de transmissibilité est rapportée par les Indiens et les Britanniques, la comparaison avec le niveau de transmission du variant UK est en cours. Le niveau exact d'augmentation fait encore l'objet de discussions.**

Tous ces virus B.1.617 sont correctement détectés par les tests RT-PCR classiques et les tests antigéniques (aussi bien en tests antigéniques classiques qu'en autotests). Ces variants ont été déclarés comme « VOC » ou *Variants of concern* par l'OMS le 12 mai 2021.

II. ANALYSE DE FOND SUR LA NOTION DE VARIANT

Les différences rapportées entre les variants du SARS-CoV-2 sont actuellement essentiellement basées sur des différences portant sur les séquences génétiques virales, notamment sur la protéine de Spicule. **Cette analyse des différences permet d'identifier des lignages génétiques distincts, d'étudier l'évolution virale, et de faire une description précise des chaînes de transmission** (séquences identiques et souvent particulières dans tous les cas reliés à un même cluster).

Toutefois, la signification biologique des différences observées sur la séquence génétique de ces virus n'est pas bien connue. Elles peuvent être théoriquement classées en 3 groupes de différences :

- **Variation de transmissibilité** (plus ou moins contagieux) ;
- **Variation de pathogénicité** (plus ou moins de formes graves) ;
- **Variation d'échappement immunitaire** (risque de possibles ré-infections).

Ces trois groupes de modifications peuvent aussi potentiellement se combiner (plus transmissible et moins pathogène par exemple). Actuellement, les différents lignages génétiques décrits et capables d'évoluer sur un mode de diffusion épidémique sont un peu abusivement dénommés variants. En effet, **un variant est un lignage génétique qui présente une variation antigénique entraînant un échappement immunitaire significatif, pouvant induire une recirculation massive du virus malgré une immunité collective significative (>70 à 80%)**. A ce jour, parmi les différents « variants » décrits, aucun ne répond complètement à la définition d'un « variant d'échappement immunitaire ». C'est d'ailleurs confirmé par le maintien d'un niveau de protection très élevé chez les personnes qui ont été infectées par la souche historique « Wuhan », qui sont secondairement exposées aux virus dits « variants ». **Seules les modifications observées en position 484 induisent un échappement immunitaire partiel**. Le niveau de cette mutation constitue donc un signal de surveillance et d'alerte.

A ce jour, les seules modifications significatives ont été celles observées en **D614G** précocement dès février 2020, ayant entraîné une stabilité du virus et une meilleure transmissibilité, et la modification **N501Y** (présente dans les variants UK, SA et BR) qui a aussi entraîné une augmentation de transmissibilité. Aucune mutation de virulence/pathogénicité n'a été rapportée, et aucun virus ne présente un profil génétique permettant un échappement immunitaire significatif. Toutefois, les variants SA et BR-P1 doivent être surveillés avec attention.

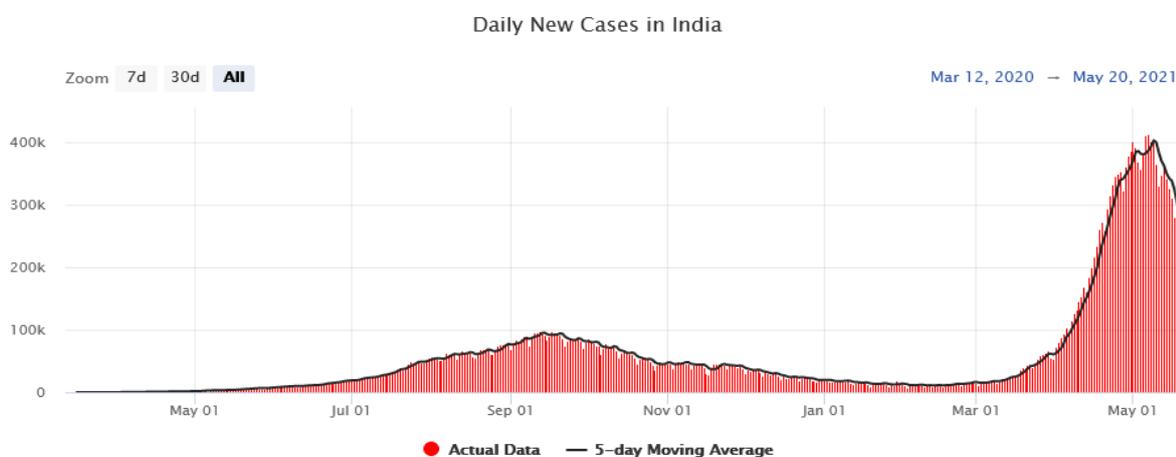
En résumé, il faut bien distinguer l'existence de virus porteurs de mutations qui est une situation fréquente, et les variants de type VOC ayant certes des mutations, mais également des conséquences épidémiologiques.

EVOLUTION EPIDEMIOLOGIQUE DU VARIANT B.1.617.2

I. EVOLUTION DU VARIANT B.1.617.2 EN INDE ET ASIE DU SUD-EST

1. En Inde

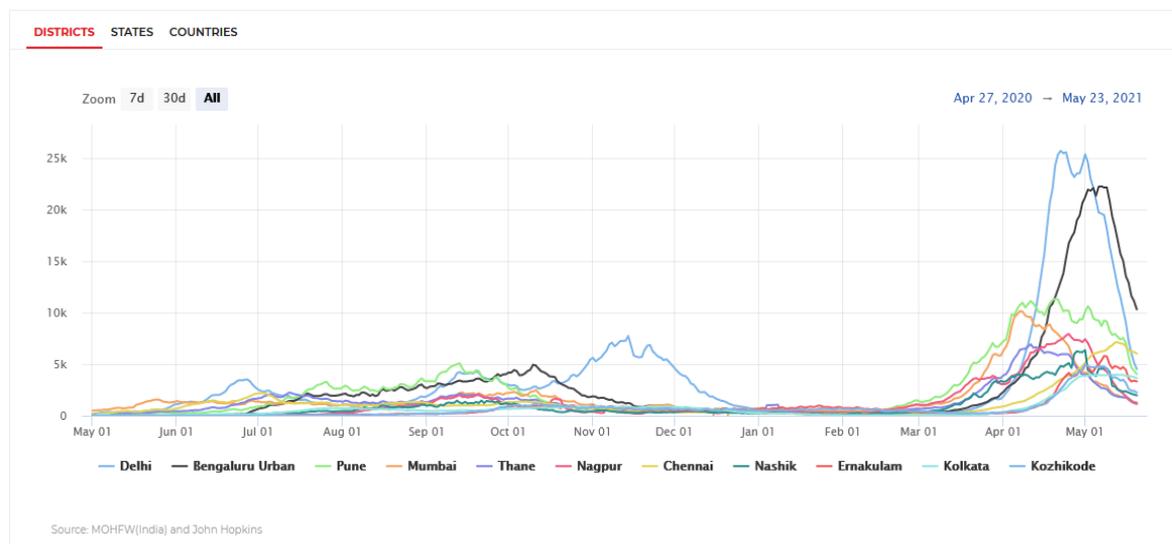
La situation sanitaire critique **en Inde** que le Conseil scientifique a décrite dans sa note d'éclairage du 23 avril 2021 s'est largement dégradée, puis lentement améliorée, avec un pic de cas journaliers confirmés à 400 000 le 9 mai pour redescendre à 273 000 le 20 mai 2021. Le système hospitalier a été complètement dépassé avec en particulier un problème d'approvisionnement en oxygène. Au 20 mai 2021, on compte 25,8 millions de cas confirmés et plus de 287 000 décès.



- **Hétérogénéité de la situation avec une amélioration récente**

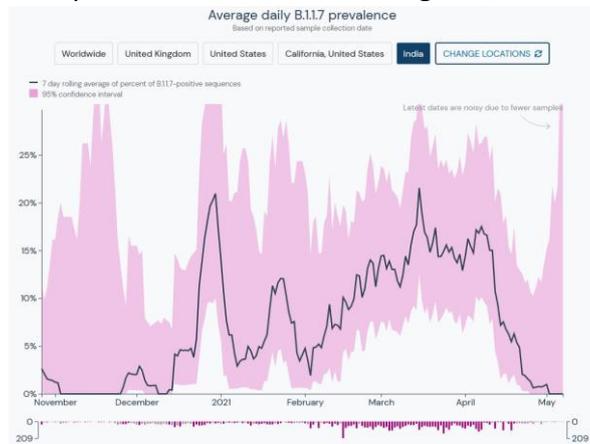
Le pic du nombre de cas a bien été passé dans l'ensemble des états mais le nombre de cas reste très important.

Daily confirmed new cases (5-day moving average)

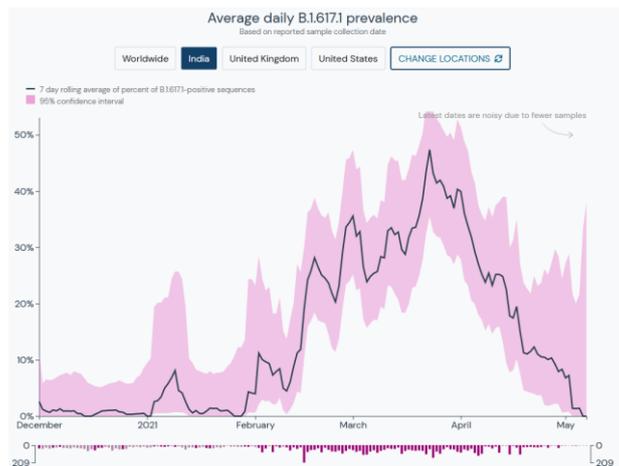


- **Les variants : le variant B.1.617 est devenu dominant en quelques semaines.**

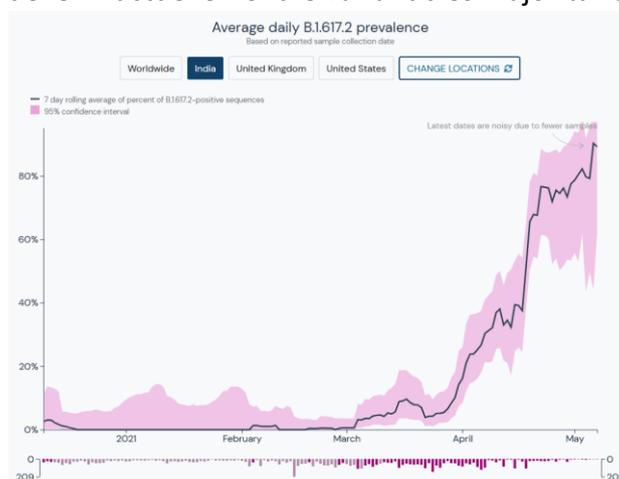
- **Variant UK** : chute rapide de la proportion à partir du 10 avril 2021, encore en proportion importante dans certaines régions, au Sud principalement



- **Variant B.1.617.1 dit « indien »** : Progression importante dès février 2021 en Inde. La proportion de ce variant a commencé à diminuer dès fin mars pour passer sous la barre des 10% en mai 2021.



- **Variant B.1.617.2 dit « indien »** : progression spectaculaire depuis début avril jusqu'à devenir actuellement le variant très majoritaire en Inde.

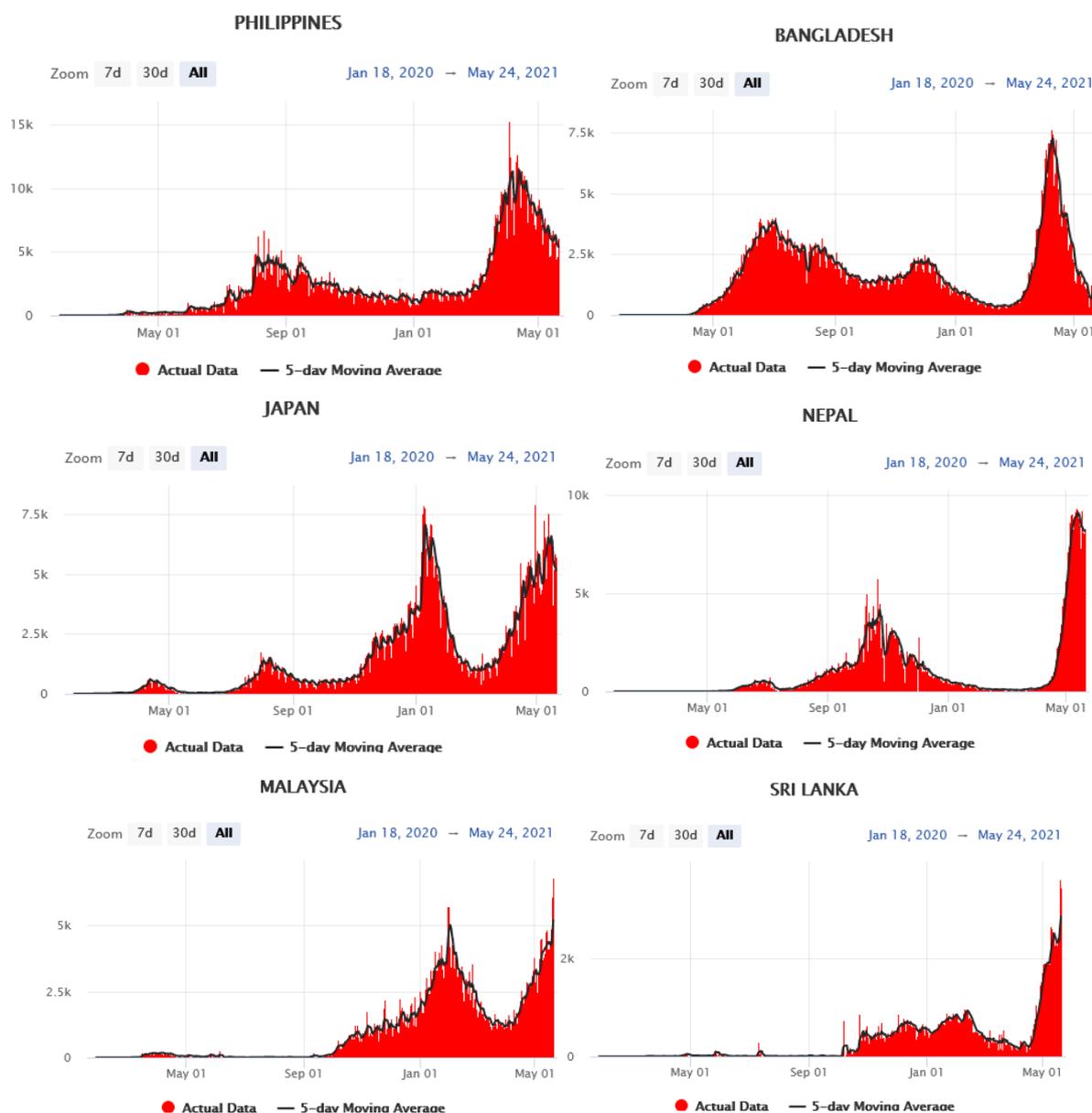


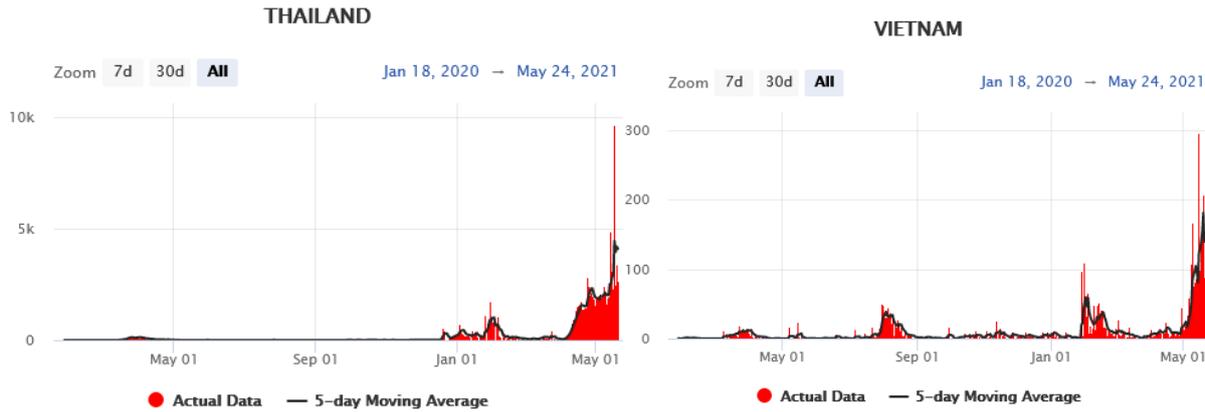
C'est donc bien le variant B.1.617.2 qui est devenu le variant largement majoritaire en Inde, ayant dominé le variant UK et les autres sous-types de variants dits « indiens » dans un contexte de circulation virale très élevée.

- **Vaccination** : au 20 mai 2020, 145 millions de personnes ont reçu au moins une dose de vaccin, 41 millions en ont reçu deux, essentiellement AstraZeneca (voir le paragraphe sur la sensibilité du variant B.1.617.2 au vaccin, page 12).

2. En Asie

- **Dans plusieurs autres pays d'Asie**, l'épidémie a aussi redémarré en avril ou mai 2021 selon les pays, mais le pic semble aussi être passé, à part peut-être en Malaisie, en Thaïlande et au Sri Lanka même si la situation dans ces pays reste moins dégradée qu'en Inde.



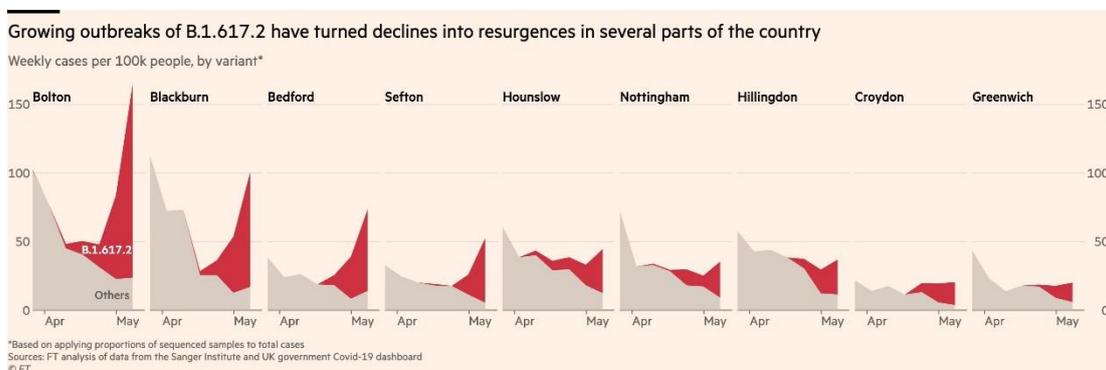


Par ailleurs, le variant B.1.617.2 est présent dans plusieurs pays (Cambodge, Iran...).

II. VARIANT B.1.617.2 AU ROYAUME-UNI

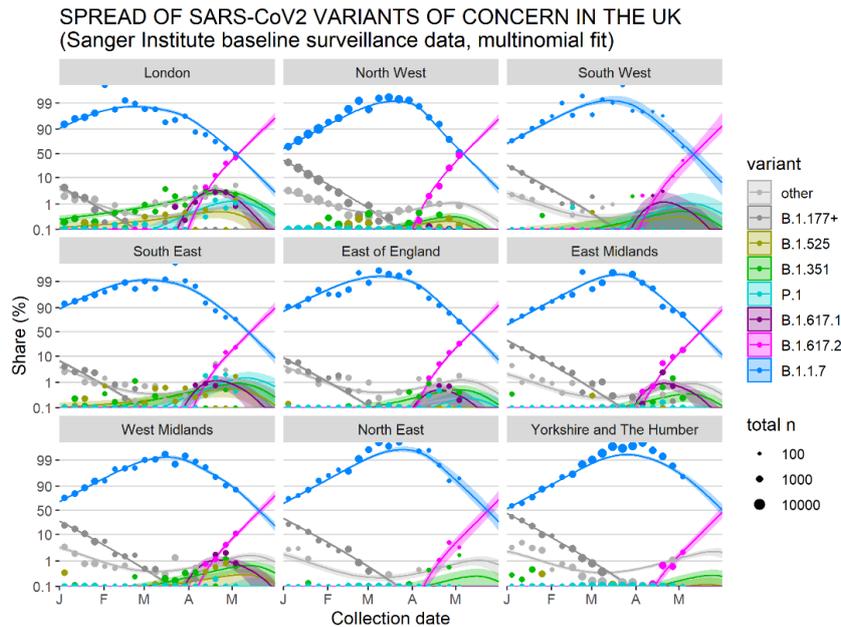
Des foyers du variant B.1.617.2, séquencé pour la première fois en Inde, ont été détectés dans plusieurs régions du Royaume-Uni, notamment dans des localités où résident des communautés indiennes. Il existe désormais de **multiples clusters** dans lesquels ce variant se propage rapidement, les plus importants étant situés au nord-ouest de l'Angleterre, dans les villes de Bolton et Blackburn. Dans les localités où le variant B.1.617.2 circule, le nombre de cas de COVID-19 et la proportion de ce variant augmentent, alors que le variant original UK décroît (Figure 1). De la même manière, des analyses récentes, effectuées sur les données séquencées par l'Institut Sanger et publiées le 17 mai 2021, indiquent que le variant B.1.617.2 semble prendre le dessus sur le variant UK à l'échelle nationale (Figure 2).

Figure 1. Evolution du nombre de cas hebdomadaires pour 100 000 habitants dans plusieurs villes du Royaume-Uni (B.1.617.2 et autres variants)



Source : <https://www.ft.com/content/ce0730c2-4a0e-4452-bddd-39040785db1a>

Figure 2. Propagation des différents « Variants of concern » au Royaume-Uni

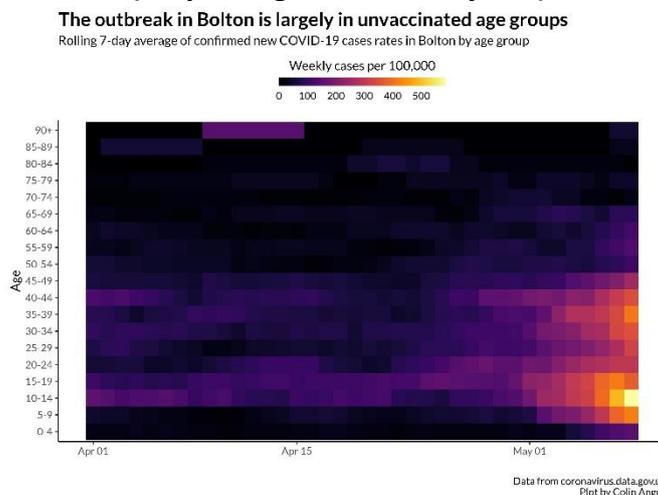


Source : <https://twitter.com/TWenseleers/status/1394573359338381312/photo/1>

Au niveau national, 3 424 cas du variant B.1.617.2 ont été détectés. **Le nombre de clusters suspectés a augmenté de 59% en une semaine** dans le nord-ouest de l’Angleterre, où la prévalence du « variant indien » est la plus forte. Dans toutes les autres régions, le nombre de nouveaux cas, tous variants confondus, est stable ou en légère diminution.

Le variant B.1.617.2 **circule davantage parmi les tranches d’âge les plus jeunes, les moins vaccinées**. A Bolton, les cas ont d’abord augmenté chez les **adolescents**, en lien avec des foyers dans les écoles. Les données actuelles suggèrent également une diffusion dans d’autres groupes d’âge à faible couverture vaccinale (Figure 3). Il est, rappelons-le, essentiellement retrouvé dans la communauté indienne, importante au Royaume-Uni.

**Figure 3. Nouveaux cas de COVID-19 par groupe d’âge à Bolton
(moyenne glissante sur 7 jours)**



La propagation du variant B.1.617.2 en Angleterre **ne semble ainsi pas imputable à l'hésitation vaccinale**, les tranches d'âge les plus jeunes étant également les moins vaccinées, d'autant que les données de couverture vaccinale par tranche d'âge dans les municipalités de Bolton et Blackburn sont similaires à la moyenne nationale (données NHS England). Des différences de comportements dans les communautés où il circule (communautés indiennes) ne semblent pas non plus permettre d'expliquer à elles seules la rapide propagation du variant B.1.617.2 (les caractéristiques des localités où ce variant se répand diffèrent et il n'y a pas une propagation importante des autres variants dans ces régions).

En revanche, les données indiquent une **plus grande transmissibilité du variant B.1.617.2 par rapport au variant UK** et ce avec un niveau de confiance élevé. Les temps de doublement observés sont d'une semaine ou moins pour les plus grands clusters du variant B.1.617.2 (plus lents pour les autres). Ce variant B.1.617.2 **pourrait être jusqu'à 50% plus transmissible** que le variant UK. Le niveau de transmissibilité du variant B.1.617.2 est déterminant pour prévoir son impact sur les hospitalisations et décider de l'assouplissement, ou non, des mesures sanitaires, dont il pourrait remettre en question le calendrier.

Il n'y a pas d'élément actuellement pour suggérer que le variant B.1.617.2 entraîne des formes cliniques plus sévères comparé aux autres virus. Il est cependant encore trop tôt pour se prononcer sur ce point, sachant qu'il faut plusieurs semaines pour mettre en évidence une surmortalité associée à un type de virus.

III. VARIANT B.1.617.2 EN FRANCE

En France, un petit nombre de cas ont été observés dans un contexte de baisse significative de l'incidence et du nombre de nouvelles infections. Le sous-lignage indien majoritaire est le B.1.617.2 (86% des épisodes en France).

Au 18 mai 2021, ces virus ont été identifiés dans 37 cas ou clusters représentant 77 cas confirmés dans 9 régions différentes (7 en France métropolitaine, en Guadeloupe et à la Réunion). Pour 35 de ces 37 épisodes, il y avait un **lien direct avec l'Inde** (retour d'un séjour en Inde) **ou indirects** (contact avec une personne revenant d'Inde, ou épisode lié à une transmission sur un bateau avec des membres d'équipage indiens). Toutefois, il y a deux clusters familiaux pour lesquels aucun lien avec l'Inde n'a été identifié, mais de possibles liens professionnels avec des cas ayant rapporté des contacts avec des personnes ayant voyagé dans d'autres pays que l'Inde (voir également paragraphe sur l'outre-mer).

IV. AU NIVEAU EUROPEEN

La situation est assez proche de celle de la France avec un nombre limité de clusters ancrés du variant B.1.617.2, toujours en lien avec un cas contact initial en provenance d'Inde. A notre connaissance, aucun cluster européen créé à partir d'un cas contact anglais n'a été décrit.

SENSIBILITE DU VARIANT B.1.317.2 AUX AC NEUTRALISANTS ET AUX VACCINS

Au 21 mai 2021, on manque de données solides. Les premières informations sont rassurantes :

- Le variant B.1.617.2 ne présente pas de mutation en 484, particulièrement associée au phénomène d'échappement immunitaire.
- Les premières études de séroneutralisation du variant B.1.617.1 montrent une sensibilité diminuée aux anticorps neutralisants de patients convalescents ou immunisés par les vaccins ARNm, mais sans perte de la neutralisation (dans des modèles de pseudo-virions).
- Les premières données en vie réelle disponibles au Royaume-Uni suggèrent une efficacité vaccinale conservée contre l'ensemble des formes cliniques de l'infection par le B.1.617.2 après deux doses d'Astra-Zeneca (60%) et de Pfizer (88%), mais pas après une dose (33% pour chacun des vaccins). Il n'y a pas encore de données sur la protection contre les formes graves de l'infection.

AUTRES VARIANTS A SURVEILLER

I. SITUATION DES AUTRES VARIANTS AU 18 MAI 2021

Au 18 mai 2021, le **variant UK** représentait **78%** des cas diagnostiqués en France, un pourcentage **stable** par rapport aux 6 semaines précédentes. Les **variant SA ou BR-P1** représentaient **6%** des positifs, un pourcentage **stable** par rapport aux semaines précédentes.

Les autres lignages représentent environ **14%** des cas, avec une **augmentation progressive des virus dérivés du variant UK**, avec une **mutation additionnelle en 484**, soit K, soit Q, avec l'émergence de clusters localisés (Hauts-de-France, Ile-de-France et Nouvelle Aquitaine).

D'autres lignages sont aussi détectés **de manière sporadique**, comme les lignages B.1.525, A.27, B.1.616 et les lignages dits « indiens » (B.1.617.1 et B.1.617.2).

A noter que le **pourcentage de virus présentant une mutation en 484 est en augmentation régulière depuis plusieurs semaines**, faisant anticiper une circulation majoritaire de virus avec ces mutations dans quelques mois.

II. SITUATION PARTICULIERE DES VARIANTS DANS LES DROM

- **Situation épidémiologique en Guyane vis-à-vis du variant P1.** L'incidence en Guyane atteint 417/100 000 au 18 mai 2021, en progression constante depuis mi-mars et ce malgré le renforcement des mesures sanitaires il y a un mois. L'ensemble des régions (à part encore la frontière brésilienne) est maintenant concerné par la dégradation de la situation. Le variant UK ne représente que 6% des échantillons positifs, alors que le variant BR représente 93%. Au sein de ce variant BR, c'est le sous-type P1 qui est maintenant très majoritaire.



V1 (UK) : fréquence stable depuis S09 (10-20% des cas détectés)

V2 (RSA) : En semaine 19, un nouveau cas de V2 a été détecté.

V3 (BR) : circulation stable et majoritaire à environ 85% depuis 7 semaines

L'absence de cas graves chez les personnes vaccinées ou ayant fait un COVID et réinfectées par le variant BR est assez rassurant. Egalement, on n'observe pas de rajeunissement de la population en réanimation mais des personnes avec moins de comorbidités et il semble toutefois y avoir plus de cas graves (nombre d'entrées en réanimation).

On doit néanmoins rappeler (i) que ce variant BR-P1 est porteur d'une mutation en 484 qui favorise l'échappement immunitaire, (ii) qu'à ce jour, malgré une stratégie aussi active que possible, le niveau de vaccination est très insuffisant en Guyane puisqu'il est autour de 11%.

Tout ceci fait que la situation sanitaire en Guyane est préoccupante.

- Dans les Antilles Françaises, le variant UK est le virus très majoritaire (plus de 80 à 90%) et il y a eu peu d'introduction de variant P1. En Martinique, en Guadeloupe et à Saint-Martin et Saint-Barthélemy, la situation est similaire à celle observée en métropole, avec un variant UK nettement majoritaire (circulation entre 80% et 90%).
- L'épidémie a nettement régressé à Mayotte. Sur l'île de la Réunion, 90% des séquences réalisées fin avril/début mai étaient du variant SA. Aucun cluster significatif avec le variant B.1.617 n'a été décrit à La Réunion, malgré les liens existant avec la communauté d'origine indienne.

QUELLES MESURES A PRENDRE EN FRANCE VIS-A-VIS D'UN EVENTUEL IMPACT DU VARIANT B.1.617.2 ?

1. Quel est le niveau du trafic actuel entre le Royaume-Uni et la France ?

Le nombre de passagers entre le Royaume-Uni et la France a nettement diminué suite à la crise sanitaire mais demeure néanmoins à un niveau non négligeable d'environ **10 000 personnes par jour en provenance du Royaume-Uni**. Les chiffres suivants doivent être considérés avec prudence : environ 1 000 passagers par avion par jour ; 1 000 par Eurostar par jour ; 1 000 par navette/tunnel par jour ; transport maritime : 2700 poids lourds avec chauffeurs et 3 600 voyageurs par jour.

Le flux est de nature plutôt commerciale avec les enjeux particuliers posés par les chauffeurs routiers en termes organisationnels (coût élevé du RT-PCR au Royaume-Uni, difficultés à avoir le résultat du test avant 36h...).

2. Quel est le niveau de contrôle actuel entre le Royaume-Uni et la France ?

Actuellement, une personne en provenance du Royaume-Uni qui souhaite accéder au territoire français doit présenter une déclaration sur l'honneur attestant qu'elle ne présente pas de symptôme d'infection au COVID-19, qu'elle n'a pas connaissance d'avoir été en contact avec un cas confirmé de COVID-19 dans les 14 jours précédant son trajet et présenter un résultat de test RT-PCR datant de moins de 72 heures. Une fois arrivée en France, toute personne en provenance du Royaume-Uni doit également s'engager sur l'honneur à s'isoler pendant 7 jours puis à refaire un second test RT-PCR à l'issue de cet isolement.

3. La France est dans une situation de réouverture et de levée des restrictions avec une baisse rapide de l'incidence et du nombre de nouveaux cas (avec 10 à 12 000 cas par jour, l'incidence est néanmoins supérieure à celle observée au Royaume-Uni qui est de 25/100 000/semaine). 23M de personnes ont reçu une première dose de vaccin dont plus de 18M avec un vaccin ARNm dont l'efficacité sur le variant B.1.617.2 paraît conservée après deux doses. Par ailleurs, on estime que 25% de la population française a déjà été infectée par la souche historique ou par le variant UK avec un pourcentage plus important dans la population jeune (qui a été très peu vaccinée jusqu'ici) mais on ne sait pas si cette infection ancienne protège contre le variant B.1.617.2.

4. Il faut noter qu'une surveillance, pour être cohérente, doit également porter sur les liaisons aériennes directes avec l'Inde, notamment entre l'Inde et la Réunion qui ont des liens particuliers, et indirectes via les pays du Golfe.

5. Le niveau de contrôle vis-à-vis des personnes arrivant du Royaume-Uni doit-il être renforcé ?

- a. Le variant B.1.617.2 est en expansion rapide au Royaume-Uni, en particulier dans la communauté d'origine indienne. Il a un niveau de transmission élevé mais demeure sensible aux vaccins.
- b. Le variant B.1.617.2 est déjà présent en France sous forme de clusters en nombre limité. Ceci rappelle la situation dans laquelle nous étions avec la variant UK dès fin décembre 2020.
- c. L'élément stratégique essentiel est d'avoir une stratégie de dépistage très active via le criblage et le séquençage en optimisant les données issues des laboratoires publics et privés (voir annexe). Cette stratégie permet également de détecter les autres VOCs.
- d. Dès la découverte de cas, la stratégie mise en œuvre par la CNAM de « Tracer-Isoler-Accompagner » doit être particulièrement réactive. Jusqu'à nouvel ordre, on doit considérer que les mesures barrières classiques sont efficaces pour diminuer les conséquences de la transmissibilité accrue de ce virus. En cas d'apparition de plusieurs clusters liés au variant B.1.617.2, si une décision de couverture vaccinale accrue est décidée, il paraît légitime de la réaliser avec des vaccins de type ARNm.

e. Faut-il aller plus loin ?

En tenant compte du fait que le nombre de voyageurs en provenance du Royaume-Uni vers la France, actuellement autour de 10 000 par jour, va probablement augmenter dans les jours ou semaines qui viennent. Actuellement, au regard de l'incidence faible au Royaume-Uni (25/100 000/semaine), cela représente, avec beaucoup de prudence, un risque d'environ 1 personne infectée par le variant B.1.617.2 arrivant sur le territoire français chaque jour.

Plusieurs scénarios sont possibles, entre autres :

- Mise en place d'une quarantaine stricte, obligatoire, pour l'ensemble des voyageurs/transporteurs comme cela vient d'être décidé par l'Allemagne.
- Mise en place de recommandations plus réalistes reposant sur la responsabilité individuelle et qui pourraient s'appuyer sur le schéma suivant :
 - Information très claire des voyageurs sur les risques possibles ;
 - Test RT-PCR obligatoire entre 48 et 72h avant le voyage ;
 - Test antigénique, y compris autotests, le jour du départ ;
 - Test antigénique, y compris autotests, à J3 et J7 après l'arrivée en France.

En cas de test antigénique positif, il devra entraîner immédiatement un isolement, et être confirmé par un test RT-PCR et d'un criblage.

Cette stratégie plus pragmatique pourrait avoir une meilleure faisabilité/acceptabilité.

Quel que soit le scénario retenu, il faut rappeler l'importance des mesures barrières, en particulier lors de l'arrivée en France, y compris du port du masque, qui n'est actuellement pas obligatoire en milieu extérieur au Royaume-Uni.

La décision est d'ordre politique et prend en compte des éléments sanitaires, sociétaux mais aussi économiques.

ANNEXE – CRIBLAGE ET SEQUENCAGE EN FRANCE : ETAT DES LIEUX

La pandémie de COVID-19 et l'émergence récente de variants du SARS-CoV-2 dont les caractéristiques de transmissibilité sont susceptibles de modifier la dynamique de l'épidémie en France a souligné la nécessité de renforcer les activités de surveillance moléculaire, entre autres par séquençage, en soutien des activités de surveillance épidémiologique et virologique des infections à SARS-CoV-2.

Santé Publique France et ANRS Maladies Infectieuses Émergentes ont mis en place en Janvier 2021 un consortium (EMERGEN) pour déployer sur le territoire national un système de surveillance génomique des infections (virales, mais aussi à plus long terme bactériennes, fongiques, parasitaires) avec des activités de surveillance microbiologique conduites sous l'égide des CNR et de Santé publique France, et des activités de recherche conduites sous l'égide de l'ANRS Maladies Infectieuses Emergentes.

A court terme, le consortium EMERGEN a pour objectif de **décrire et suivre** la circulation des variants du SARS-CoV-2 déjà connus jusqu'à la maille territoriale la plus fine possible (criblage puis séquençage si variant d'intérêt), mais aussi de **détecter, identifier et ensuite suivre** dans les meilleurs délais la circulation de nouveaux variants d'intérêt (c'est-à-dire ceux ayant des mutations induisant des modifications fonctionnelles, en termes de transmissibilité ou de pathogénicité par exemple, ou d'échappement immunitaire). Cette stratégie nationale de surveillance génomique du SARS-CoV-2 repose sur plusieurs indications prioritaires pour le séquençage : à visée de surveillance (sélection aléatoire de prélèvements dans le cadre d'enquêtes dites Flash), à visée interventionnelle (séquençage dans le cadre de clusters ou de toute autre situation anormale justifiant une investigation ou de manière ciblée selon différents critères cliniques : formes sévères hospitalisées en réanimation, réinfections, échecs vaccinaux, échecs de traitement par anticorps monoclonaux, etc.). Ces indications prioritaires permettant d'explorer différentes populations en médecine de ville, en établissements médico-sociaux ou en établissements de santé. Elles permettent d'obtenir le matériel biologique et les métadonnées cliniques nécessaires aux activités de séquençage et leur interprétation.

Ce consortium repose sur **trois piliers** :

- 1) **Le développement des flux d'amont** (stratégie, méthode et opérationnalité de la sélection et collecte des échantillons) ;
- 2) La mise en place de **plateformes de séquençage à haut débit** (Paris APHP, CNR Institut Pasteur Paris, CNR Hospices Civils de Lyon, IHU Marseille) ayant vocation à centraliser l'analyse de ces échantillons complétées par une capacité de séquençage **de proximité** via le réseau virologique ANRS MIE et les laboratoires de biologie médicale privés assurant un maillage territorial complet ;

- 3) **Le développement de l'organisation d'aval** (data management et analyse intégrative, diffusion et partage à des fins épidémiologiques et de recherche des résultats produits par les structures de séquençage). L'ensemble doit reposer sur une **infrastructure sécurisée** autorisant le recueil et le partage des données pour la surveillance et la recherche, avec des temporalités adaptées à chacun de ces deux segments du projet (épidémiologie et recherche).

A ce jour, ce consortium EMERGEN a permis à la France de progresser très nettement : près de 56 000 séquences ont été produites en France de la semaine 05 à la semaine 18/2021 (vs. moins de 3 000 en 2020) ; sur la même période, près de 25 000 séquences avaient été déposées sur GISAID par les laboratoires de France métropolitaine. Cette activité de séquençage permet aujourd'hui à la France de respecter les critères de l'ECDC (au moins 500 séquences par semaine ou au moins 10% des cas séquencés chaque semaine). Les plateformes de séquençage mise en place de manière progressive au sein de ce consortium permettent de séquencer un pourcentage de plus en plus important des virus circulants (entre 5 et 10%) et ont une capacité de séquençage supérieure à leur activité actuelle. Il faut encore améliorer les flux d'amont en incitant mieux les laboratoires à transmettre leurs prélèvements afin d'augmenter ces volumes et d'obtenir une meilleure couverture territoriale. La **centralisation de ces données** permet à Santé publique France et au CNR de produire des **cartographies** de la diffusion des différents variants en France depuis janvier 2021 et des **analyses de risque** depuis mars 2021 (disponibles sur le site de Santé publique France), mais il faut encore **renforcer l'infrastructure bioinformatique qui soutient cette organisation d'aval** afin de faciliter ces analyses, d'utiliser plus largement ces données et, par exemple, de mesurer à l'échelle populationnelle les dynamiques associées, de stratifier ces dynamiques en fonctions de paramètres cliniques ou épidémiologiques et de corrélérer la détection de variants émergents avec des facteurs cliniques. Dans ce cadre, les dépôts sur GISAID des séquences produites en France restent encore à encourager.

BIBLIOGRAPHIE

1. Conseil scientifique COVID-19. Note d'éclairage du Conseil scientifique COVID-19. **SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE EN INDE : LE VARIANT B.1.617**. 23 avril 2021.
Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/conseil-scientifique-covid-19>
2. Conseil scientifique COVID-19. Note d'éclairage du Conseil scientifique COVID-19. 23 avril 2021. **SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE EN INDE : LE VARIANT B.1.617**. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/note_conseil_scientifique_23_avril_2021.pdf
3. Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. 19 avril 2021. **LES AUTOTESTS : UNE OPPORTUNITE DE SANTE PUBLIQUE**. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_19_avril_2021.pdf
4. Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. 16 avril 2021. **LE VARIANT « BRESILIEN » P1 : ANTICIPER POUR L'ETE**. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_16_avril_2021.pdf
5. Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. 11 mars 2021. **ANTICIPER ET DIFFERENCIER LES STRATEGIES POUR SORTIR DES PHASES AIGUES DE L'EPIDEMIE**. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_11_mars_2021.pdf
6. Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. 26 février 2021. **OUTRE-MER : NOUVEAUX ENJEUX A L'HEURE DES VARIANTS**. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_26_fevrier_actualise_8_mars_2021.pdf
7. Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. 12 février 2021. **VARIANT « SUD-AFRICAIN » 501Y.V2 ET DEPARTEMENTS DE L'EST DE LA FRANCE**. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_12_fevrier_2021.pdf
8. Conseil scientifique COVID-19. Avis du Conseil scientifique COVID-19. 12 janvier 2021. **ENTRE VACCINS ET VARIANTS : UNE COURSE CONTRE LA MONTRE**. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_12_janvier_2021_actualise_13_janvier_2021.pdf
9. Conseil scientifique COVID-19. Note d'alerte du Conseil scientifique COVID-19. 22 décembre 2020. **Le clone anglais « VUI-UK » ; Anticiper une reprise épidémique en Janvier**. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/note_d_alerte_conseil_scientifique_22_decembre_2020_actualisee_23_decembre_2020.pdf
10. Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2 réalisée conjointement par le CNR des virus des infections respiratoires et Santé publique France - Mise à jour du 19/05/2021. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
11. Malani A et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 in slums versus non-slums in Mumbai, India. *Lancet Global Health* 2021;e110-1. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30467-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30467-8)
12. Mohanan M et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Karnataka, India. *Jama* 2021 ;325 :1001-3

13. Banaji Murad. Notes on Delhi's COVID-19 seroprevalence surveys : estimating prevalence, infection detection, and naive infection fatality rate. Middlesex University London. <http://maths.mdx.ac.uk/research/modelling-the-covid-19-pandemic/delhiwaningantibodiesnotes/>
14. Goswami S. Delhi's 5th sero survey: Over 56% people have antibodies against Covid-19. Hindustan Times. <https://www.hindustantimes.com/cities/delhi-news/delhis-5th-sero-survey-over-56-people-have-antibodies-against-covid19-101612264534349.html>
15. Xianding Deng et al. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant Published: April 20, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.025>
16. Salwa Naushin et al. Insights from a Pan India Sero-Epidemiological survey (Phenome-India Cohort) for SARS-CoV2. eLife 2021;10:e66537 DOI: [10.7554/eLife.66537](https://doi.org/10.7554/eLife.66537)
17. Tada T. et al. The Spike Proteins of SARS-CoV-2 B.1.617 and B.1.618 Variants Identified in India Provide Partial Resistance to Vaccine-elicited and Therapeutic Monoclonal Antibodies. bioRxiv 2021.05.14.444076; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.14.444076>
18. Edara V. et al. Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant. bioRxiv 2021.05.09.443299; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.09.443299>
19. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to Bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination. bioRxiv 2021.05.04.442663; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.442663>
20. Ferreira I. et al. SARS-CoV-2 B.1.617 emergence and sensitivity to vaccine-elicited antibodies. bioRxiv 2021.05.08.443253; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.08.443253>
21. SAGE 89 minutes: Coronavirus (COVID-19) response, 13 May 2021. Publié le 14/05/2021. URL : <https://www.gov.uk/government/publications/sage-89-minutes-coronavirus-covid-19-response-13-may-2021/sage-89-minutes-coronavirus-covid-19-response-13-may-2021>
22. Coronavirus variant gaining ground in England, data show. URL : <https://www.ft.com/content/ce0730c2-4a0e-4452-bddd-39040785db1a>
23. Tweets de Christina Pagel @chrischirp 19 mai 2021. URL : <https://twitter.com/chrischirp/status/1394956770485882882>
24. Tweets de Tom Wenseleers @TWenseleers 18 mai 2021. URL: <https://twitter.com/TWenseleers/status/1394573359338381312/photo/1>
25. <https://timesofindia.indiatimes.com/coronavirus>
26. <https://outbreak.info/situation-reports?pango=B.1.617.2&loc=IND&loc=GBR&loc=USA&selected=IND>
27. Bernal et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. 2021. Preprint. Disponible sur : <https://khub.net/documents/135939561/430986542/Effectiveness+of+COVID-19+vaccines+against+the+B.1.617.2+variant.pdf/204c11a4-e02e-11f2-db19-b3664107ac42>
28. Enquête ANRS AHPH AC43