
**Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par
Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires**

Analyse préliminaire du 12/11/2021 concernant le variant B.1.640

Santé publique France et le Centre National de Référence (CNR) Virus des infections respiratoires réalisent conjointement et de façon régulière, une analyse de risque sur les différents variants du SARS-CoV-2 identifiés en France et à l'international, sur la base des informations disponibles sur leur diffusion.

Les sources utilisées pour cette analyse de risque sont les suivantes : données de la surveillance génomique nationale issues du consortium EMERGEN (dont les enquêtes Flash, cf. [page dédiée sur le site web de SpF](#)), résultats des RT-PCR de criblage, base de données virologiques internationale « *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data* » (GISAI). Pour plus d'informations sur la définition des catégories de variants, [se référer à l'analyse de risque du 28/07/2021](#).

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

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

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

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

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

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

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

- La mutation **P681H**, qui est proche du site de clivage par la furine, est présente aussi pour les VOC Alpha et Gamma. Cette mutation est également retrouvée dans le VUM B.1.1.318, qui n'a pas été détecté depuis l'enquête Flash #26 (28/09/2021 ; se référer à [l'analyse de risque du 03/11/2021](#)). **P681H** est retrouvée dans 24,5% des séquences dans GISAID. Une substitution à la position P681 est aussi détectée dans Delta, P681R. La mutation P681R est détectée dans 50% des séquences dans GISAID. Les substitutions à la position P681 ont été associées à une capacité fusogène accrue pour Alpha, Beta et Delta qui pourrait contribuer à une infectiosité accrue¹.
- **T859N** est notamment retrouvée pour le variant Lambda (C.37), détecté initialement au Pérou en août 2020 et qui n'a pas été détecté en France depuis Flash#16 (20/07/21). Cette mutation était également présente dans le variant Iota (B.1.526 ; 0,05% des séquences dans GISAID), qui a émergé aux Etats-Unis fin 2020, mais n'a pas persisté, et qui n'a été détecté que sporadiquement en France.

A ce jour, l'impact spécifique de la délétion et des mutations caractérisant le variant B.1.640 sur ses propriétés n'a pas été décrit. Des études sont prévues au CNR Virus des infections respiratoires pour l'évaluer.

La fréquence de détection combinée de ces mutations au niveau international est actuellement très faible (n=24 dans GISAID au 12/11/2021).

2. Situation épidémiologique du variant B.1.640 à l'international

Au 12/11/2021 20h00, 24 séquences correspondant à un profil de mutations P9L, E96Q, R346S, Y449N, P681H et T859N (commun aux virus classés B.1.640 d'après la nomenclature Pango, mais pas encore mise à jour dans GISAID) ont été déposées dans la base de données virologiques internationale GISAID, avec une première détection remontant à fin septembre 2021, en République du Congo (Figure 1).

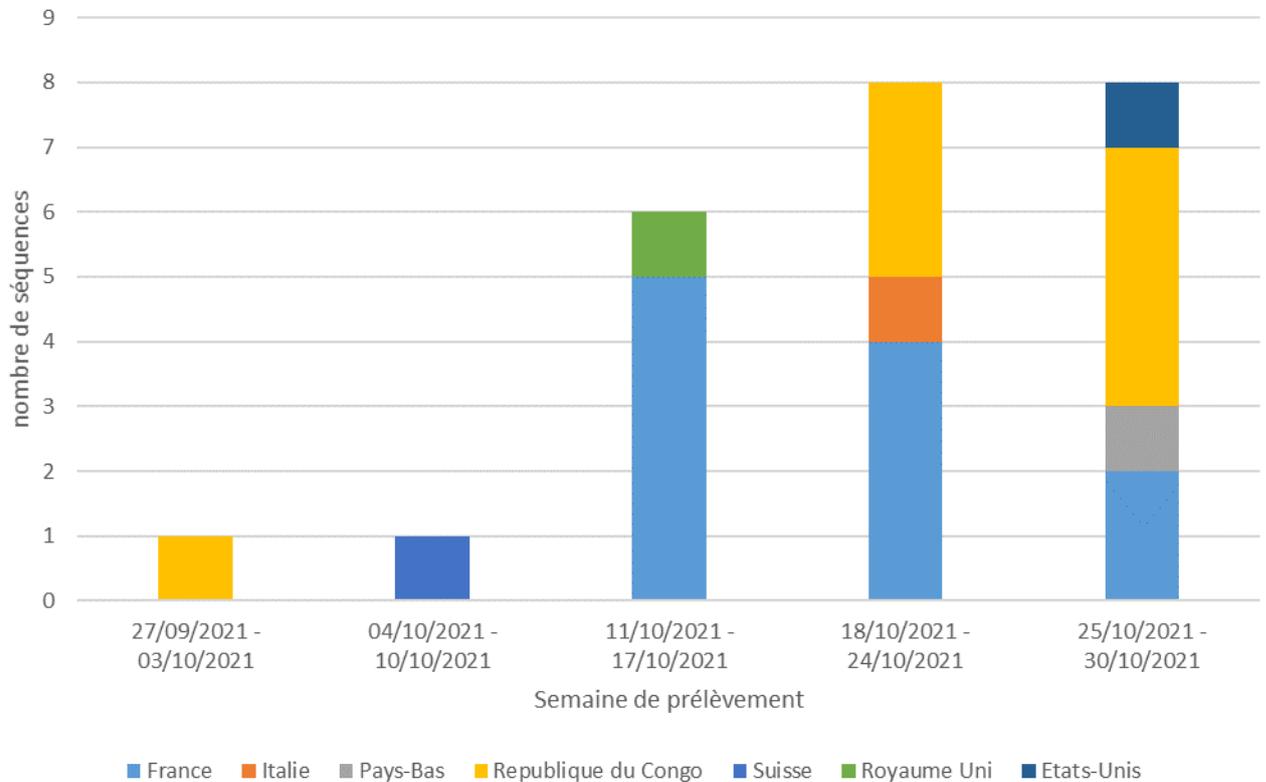
A l'heure actuelle, la majorité des séquences dans GISAID avec ce profil de mutations provient de France (n=11, incluant un cluster de 8 cas), et de République du Congo (n=8) ; les autres pays suivants rapportent chacun une détection : Italie, Pays-Bas, Suisse, Royaume Uni, et Etats-Unis.

Une circulation dans d'autres pays à faible capacité de séquençage ne peut être exclue.

UK Health Security Agency (UKHSA) a classé B.1.640 comme VUM dans son "[Technical briefing 28](#)" (au 12/11/2021) sans autre information sur ce variant. L'ECDC a également classé ce variant VUM dans leur [liste de classification](#).

¹ Rajah et al. <https://doi.org/10.15252/emj.2021108944>

Figure 1 : Nombre de séquences correspondant au profil de mutation P9L, E96Q, R346S, Y449N, P681H et T859N (commun aux virus, nommés B.1.640), par pays et par semaine de prélèvement (source : GISAID).



3. Situation épidémiologique du sous-lignage B.1.640 en France

Le variant B.1.640 a été détecté 11 fois en France, dont 8 cas confirmés par séquençage dans le cadre de l'investigation d'un cluster en Bretagne ; le cas index de ce cluster avait un antécédent de voyage en République du Congo. L'investigation de ce cluster est actuellement en cours.

Un autre cas a été détecté au CNR dans le cadre de l'enquête Flash S43 et pourrait être lié au cluster de Bretagne. Les laboratoires réunis au sein du consortium EMERGEN ont par ailleurs détecté un autre virus identique en région Provence-Alpes-Côte d'Azur et un virus en région Ile-de-France, avec une séquence très similaire au variant B.1.640. La qualité de la séquence du prélèvement d'Ile-de-France ne permet pas à ce stade de confirmer la présence de la délétion et des nouvelles analyses sont prévues en lien avec le CNR.

4. Conclusion

A ce jour, le variant B.1.640 (classification Pangolin) a seulement fait l'objet de quelques détections dans le monde. Une circulation dans d'autres pays à faible capacité de séquençage ne peut toutefois être exclue.

Sur la base des informations précédentes et de la définition des VOC/VOI/VUM (se référer à [l'analyse de risque du 28/07/2021](#)), le variant B.1.640 a été classé comme VUM en France pour les raisons suivantes :

- Les données épidémiologiques montrent l'absence de diffusion importante ou de progression en France ou à l'international ;
- Il n'existe pas d'éléments virologiques, épidémiologiques ou cliniques probants en faveur d'un impact significatif en santé publique ;
- La présence de mutations partagées avec un ou plusieurs variants VOC/VOI est toutefois à suivre.

Si certaines des mutations et des délétions dans la même région de la protéine S ont déjà été décrites pour d'autres variants, l'impact de leur combinaison pour le variant B.1.640 est encore inconnu et des études sont prévues au CNR Virus des infections respiratoires pour l'évaluer.

La diffusion de ce variant est à ce titre suivie de près en France et au niveau international.

A ce jour et sur la base de cette nouvelle analyse, 4 variants sont classés comme VOC, 2 comme VOI et 5 comme VUM (Tableau 1).

Tableau 1 : Classement des variants au 12/11/2021 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash

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

La nomenclature OMS attribuée à certains variants est ajoutée entre parenthèses (alphabet grec)

Enquête Flash #26 réalisée le 28/09 : données sur 1237 séquences interprétables