
AVIS

relatif aux mesures de contrôle et de prévention de la diffusion des nouveaux variants du SARS-CoV-2 (VOC 202012/01 et 501Y.V2)

14 janvier 2021

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 7 janvier 2021 (annexe 1).

Dans le contexte d'émergence de nouveaux variants du SARS-CoV-2 (en particulier le variant VOC 202012/01, apparu au Royaume-Uni et le variant 501Y.V2 apparu en Afrique du Sud), la DGS souhaite une expertise sur les trois points suivants :

- la pertinence de tester une personne déjà testée positive pour le SARS-CoV-2 et isolée sur le territoire britannique lors de son retour en France ;
- la pertinence d'une quarantaine pour les voyageurs en provenance de zone de forte circulation d'un nouveau variant du SARS-CoV-2 (Royaume-Uni, Afrique du Sud...) (VOC 202012/01 et 501.V2) ;
- la nécessité de réévaluer la durée d'isolement figurant dans les avis antérieurs du HCSP des personnes infectées par un nouveau variant plus transmissible ainsi que de leurs contacts présents sur le territoire français.

Afin de répondre à cette saisine le HCSP a mis en place un groupe de travail dont la composition figure en annexe 2.

Contexte [1]

Après quatre semaines de forte décroissance de l'épidémie observée en France entre les semaines 45 et 49 de 2020, la semaine 2020/49 (du 30 novembre au 06 décembre 2020) a été toutefois marquée par une évolution préoccupante de l'épidémie, du fait d'une très faible diminution de la circulation du SARS-CoV-2 en France.

En effet, les indicateurs se sont maintenus à un niveau élevé et on notait en semaine 2020/53, :

- une nette augmentation du nombre de cas confirmés,
- une diminution de l'activité de dépistage, notamment parmi les personnes asymptomatiques,
- un maintien à un niveau élevé des hospitalisations et des admissions en service de réanimation.

Au 14 janvier 2021, 91 cas d'infections par le variant VOC 202012/01 (identifié au Royaume-Uni) et quatre cas d'infections par le variant 501.V2 (identifié en Afrique du Sud) ont été confirmés en France métropolitaine.

La surveillance de ces nouveaux variants par le CNR des virus des infections respiratoires se renforce. Il est probable que la diffusion de ces variants sur le territoire national soit actuellement sous-estimée, et l'identification de cas de variant VOC 202012/01 sans lien direct avec le Royaume-Uni suggère un début de transmission communautaire.

Au 13 janvier 2021

On estime que 91 734 304 personnes ont été infectées par le SARS-CoV-2 dans le monde et 1 965 398 décès ont été rapportés à cette pathologie.

En France 2 830 442 cas ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 69 031 décès. 24 769 personnes sont hospitalisées pour forme grave de Covid-19 dont 2 711 patients en réanimation.

Le HCSP a pris en compte

1. La note d'alerte du 22 décembre 2020 du Conseil Scientifique Covid-19 relatif au variant anglais « VUI-UK¹ » du SARS-CoV-2 [2] [annexe 3] dont les éléments principaux sont résumés ci-dessous :

L'émergence du variant du SARS-CoV-2 (variant VUI-UK¹) au Royaume-Uni date de mi-septembre 2020. Ce virus présentait d'emblée une signature génétique comportant 24 changements nucléotidiques (substitutions et délétions) dont la majorité est localisée sur la protéine Spike (S) et qui avaient déjà été rapportés individuellement, mais jamais de manière groupée.

Ce variant a diffusé essentiellement durant la période de confinement dans la partie Est et Sud-Est de l'Angleterre ainsi qu'à Londres, représentant dès novembre 2020, de 28 à 30 % des cas diagnostiqués dans ces régions et plus de 60 % des cas au 18 décembre 2020. L'analyse des données de surveillance a suggéré que ce variant était davantage identifié chez les enfants durant cette période de confinement où les écoles étaient restées ouvertes, mais ce résultat doit encore être validé.

La diffusion du variant dans l'ensemble de la population des régions touchées plaide pour une transmissibilité plus forte du variant VUI-UK¹ comparée aux autres variants circulants, plutôt que pour une diffusion plus rapide de ce variant via des clusters actifs liés à des groupes de populations spécifiques.

Cette diffusion coïncide avec une augmentation de l'incidence sur 14 jours des cas de Covid-19 dans le Sud-Est de l'Angleterre, de 100 cas pour 100 000 en semaine 2020/41 (5-11 octobre 2020) à 400 cas pour 100 000 en semaine 50 (7-13 décembre 2020), malgré les mesures de confinement mises en place. Ces données épidémiologiques doivent inciter à la prudence, mais demandent à être confirmées à moyen terme.

Des virus portant exactement les mêmes 24 mutations ont été identifiés depuis dans au moins 50 pays.

¹ Nommé depuis VOC 202012/01

Par ailleurs, des variants partageant certaines des mutations retrouvées chez le variant britannique ont aussi émergé et diffusé de façon indépendante en Afrique du Sud.

1.1 Points critiques et enjeux posés par l'émergence des variants du SARS-CoV-2

- L'apparition d'une substitution N501Y pourrait augmenter les capacités d'attachement du virus au récepteur ACE2, participant de fait à une augmentation du risque de transmission. Une étude mécanistique visant à évaluer l'impact de cette mutation est en cours au Royaume-Uni.
- La même substitution N501Y et les délétions 69-70 et 144 pourraient être associées à une perte de certains sites de neutralisation (fixation d'anticorps neutralisants). Ce possible échappement immunitaire pourrait théoriquement conduire à une augmentation du risque de réinfection, ainsi qu'à une perte d'efficacité de la protection immunitaire conférée par les vaccins actuellement disponibles. Cette hypothèse n'est pas actuellement confortée par les données de surveillance (taux de réinfection identique dans les zones de circulation du variant VUI-UK¹ et dans les zones où il ne circule pas).
- Du point de vue diagnostique
 - Ce variant est identifié par les techniques de séquençage. Les techniques de RT-PCR permettent le diagnostic, mais sans l'identifier.
 - La délétion 69-70 entraîne une négativation de la détection du gène S de certains tests diagnostiques, tandis que la détection des autres gènes du virus inclus dans les mêmes tests moléculaires n'est pas affectée (« signal de risque »). Cette propriété pourrait être utilisée pour la surveillance, notamment en France qui ne dispose pas des mêmes niveaux de séquençage de virus qu'au Royaume-Uni.
 - Des procédures de détection rapide par RT-PCR sont en cours de développement au Royaume-Uni. En France, il convient de noter que le CNR des virus des infections respiratoires avait identifié un kit commercial (firme Thermo Fisher) qui permet déjà de surveiller une éventuelle introduction du variant VOC 202012/01.
 - Les plateformes diagnostiques de la société MGI² des sites d'Amiens, Clermont-Ferrand, Lille, Lyon, Paris-Broussais, Poitiers, Rennes et Tours l'utilisent en routine et assurent environ 30 % des tests RT-PCR réalisés en France. En cas suspicion d'infection par ce variant (discordance concernant la cible S), les prélèvements devraient être séquencés sur place par le CNR des virus des infections respiratoires ou tout autre laboratoire en mesure de séquencer.
 - La plupart des tests antigéniques rapides (TRA) ou sérologiques (basés sur la méthode ELISA) détectent la protéine de nucléocapside du virus SARS-CoV-2. Ils n'ont donc a priori pas de raison d'être affectés par les mutations de la protéine Spike.
 - Les scientifiques anglais (rapport en cours) notent que la performance des tests rapides antigéniques ciblant la nucléoprotéine utilisée au Royaume-Uni montrent que la détection de cette protéine n'est pas altérée pour les mutations du variant VOC202012/01.

² La société MGI commercialise des appareils de séquençage à haut débit

1.2 Mise en place d'une surveillance active permettant la détection des variants viraux suspects d'appartenir au clone VUI-UK¹.

- Les plateformes diagnostiques de la société MGI des sites d'Amiens, Clermont-Ferrand, Lille, Lyon, Paris-Broussais, Poitiers, Rennes et Tours utilisent en routine un test RT-PCR pour lequel la détection de la cible S est négativée en cas d'infection par le variant VOC202012/01 alors que la détection des deux autres cibles est préservée. Cette propriété pourrait s'avérer très utile pour la détection du variant VOC202012/01, sachant qu'une analyse par séquençage est nécessaire pour confirmer la présence du variant VOC202012/01.
- Il apparaît pertinent de mener une enquête rétrospective afin de documenter la proportion de tests présentant cette négativation de la cible S depuis septembre 2020. En cas de négativation isolée de la cible S, une confirmation par séquençage de la présence du variant pourra être réalisée par le CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe) ou tout autre laboratoire en capacité de séquencer.
- En dehors des régions couvertes par ces plateformes diagnostiques, une surveillance axée sur les zones d'incidence élevée de l'infection à SARS-CoV-2 sur le territoire français sera effectuée de façon rétrospective (ex : analyse des souches ayant récemment circulé en Savoie et Haute-Savoie), et de façon prospective.
- Les premières données issues des plateformes de diagnostic de la société MGI à partir d'une enquête rétrospective sur des virus détectés en décembre avec « un signal de risque » (ie négativité pour la cible S) ne montrent pas la présence du variant anglais début décembre 2020.

1.3 Mesures vis-à-vis des personnes venant du Royaume-Uni sur le territoire français

- Dans le cadre du retour de personnes, routiers ou voyageurs, venant de Londres ou du Royaume-Uni en général, il semble indispensable d'utiliser les moyens diagnostiques les plus performants pour identifier des éventuels porteurs symptomatiques ou asymptomatiques du variant VUI-UK¹. La technique la plus fiable est l'utilisation d'une RT-PCR Covid-19 mais sa réalisation n'est pas possible à large échelle au Royaume-Uni avec un délai de réponse actuel de 48h à 72h.
- Des données préliminaires montrent que des tests antigéniques ciblant d'autres protéines que la S conservent une sensibilité inchangée vis-à-vis du virus VUI-UK¹. Dans ce contexte, un dépistage rapide avec des tests antigéniques avant le franchissement de la frontière peut être proposé aux chauffeurs de camions (environ 10 000 tests par jour). En outre, pour les personnes rentrant du Royaume-Uni en France, il est recommandé d'utiliser le test RT-PCR permettant la détection spécifique du variant VUI-UK¹, et de mettre en isolement toute personne testée, symptomatique ou contact à risque d'un cas confirmé, jusqu'au résultat du test RT-PCR. Les personnes-contacts doivent bénéficier d'une RT-PCR à J7. En fonction des connaissances, cette recommandation peut évoluer. A titre exploratoire, il pourrait aussi être proposé lors du franchissement de la frontière de bénéficier des tests LAMP rapides (apportant un résultat en 15 minutes) qui pourraient détecter une infection en cours, sans caractérisation du virus responsable de l'infection.

Le Conseil scientifique Covid-19 a formulé le 22 décembre 2020, trois recommandations devant ces nombreuses incertitudes :

- Pour les laboratoires de virologie : en cas de signal de risque donnée par la RT-PCR Thermo Fisher, séquençage de la souche sur place ou par le CNR des virus des infections respiratoires avec une centralisation des données par le CNR et Santé publique France.
- Pour les autorités de santé : avant franchissement de la frontière, possibilité d'utilisation de certains tests antigéniques reconnaissant la protéine N, quand le test RT-PCR (technique de référence) ne peut être utilisé pour dépister les professionnels ou les personnes venant du Royaume-Uni.

2. Caractéristiques virologiques du variant VOC 202012/1³ de SARS-CoV-2 identifié au Royaume-Uni et du variant 501.V2 caractérisé en Afrique du sud

Comme tout virus à ARN, le génome du SARS-CoV-2 est l'objet de mutations nucléotidiques. Seules certaines mutations se traduisent par des changements d'acides aminés pouvant avoir un effet sur les séquences d'acides aminés et donc les protéines. Korber et al. [3] ont cependant rapporté au cours de la première phase pandémique dans plusieurs pays, l'émergence d'un virus présentant une mutation du gène S induisant un changement d'acide aminé : D614G (substitution de l'acide aspartique par la glycine en position 614 du gène viral). La question de l'augmentation de la transmission de ce variant par rapport aux autres virus avait été discutée sur la base de charges virales plus élevées trouvées in vitro et dans les échantillons cliniques.

D'autres variants ont été caractérisés dont ceux porteurs de la mutation N439K (substitution de l'asparagine par la lysine en position 439) ou de la mutation Y453F (substitution de la tyrosine par la phénylalanine en position 453) de la protéine S. Ce dernier variant qui a été détecté dans des élevages de visons a été responsable de 214 cas humains d'infection à SARS-CoV-2 au Danemark [4].

Depuis lors, deux nouveaux variants ont émergé avec un potentiel de transmission préoccupant selon les données épidémiologiques. Il s'agit du variant VOC 202012/01 détecté dès septembre 2020 au Royaume-Uni et du variant 501Y.V2 identifié en Afrique du Sud.

Plus récemment, d'autres variants porteurs de multiples substitutions dans la protéine S ont été détectés au Japon et au Brésil.

2.1 Variant VOC202012/01 (ou VUI-202012/01 ou B.1.1.7)

Le 14 décembre 2020, le Royaume-Uni a signalé à l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la circulation d'un variant particulier du SARS-CoV-2, identifié rétrospectivement sur un premier cas fin septembre 2020 dans le Kent (Sud-Est de l'Angleterre). Ce variant est dénommé VOC 202012/01 pour « Variant Of Concern, year 2020, month 12, variant 01 ».

Ce variant, identifié le 20 septembre 2020 au Royaume-Uni, est dérivé du clade 20B du SARS-CoV-2, lignage B.1.1.7. [5]. Il est défini par de multiples mutations se traduisant par des modifications de la protéine S dont la mutation N501 Y (substitution de l'asparagine

³ Nommé initialement VUI-UK ou B.1.1.7

par la tyrosine en position 501) localisée au niveau du domaine de liaison au récepteur (RBD), la mutation P681H et la délétion 69-70 (délétion de 6 nucléotides codant pour l'histidine et la valine aux positions 69 et 70) et 144 [6].

La mutation N501Y est associée à une augmentation de liaison au récepteur cellulaire (ACE) (de 0.24 Log10) [7].

La mutation P681H proche du site de clivage de la protéine S par la furine, une région de la protéine importante pour l'infection [8].

La délétion 69-70 change la structure de la surface de la protéine S par l'élimination d'une boucle et a été détectée de façon récurrente chez des sujets immunodéprimés avec infection persistante tout comme la délétion 144 d'un résidu tyrosine [9]. La délétion 69-70 dans le gène S est responsable de l'absence de détection de la cible S pour certaines troupes de PCR ciblant le gène S (cf. chapitre 5 du présent avis).

Les premières études de modélisation conduites au Royaume-Uni suggèrent une augmentation du taux de génération de 71 % (IC95 : 67-75 %), par rapport aux précédentes souches circulantes de SARS-CoV-2. Une augmentation du R_0 de 0,39 à 0,93 (soit + 0,6) a été estimée entre octobre et décembre 2020 dans la région du Sud-Est de l'Angleterre où ce variant circulait de manière active [10].

Les résultats préliminaires indiquent que la charge virale de ce variant dans les échantillons respiratoires serait plus élevée que celle observée avec d'autres virus [10], ce qui serait probablement associée à une augmentation de l'excrétion virale et à un risque d'une transmission accrue.

Un autre modèle mathématique basé sur les indicateurs épidémiologiques et la surveillance génomique évalue cette augmentation de transmission à 56 % (IC95 : 50.-74 %) par rapport aux autres virus [8].

Cette mutation n'a pas été associée à ce jour, à une augmentation de la proportion de cas graves (hospitalisations, décès).

Impact de ce variant sur l'efficacité vaccinale et la neutralisation par les anticorps monoclonaux

Certaines des mutations de la protéine S caractéristiques de ce variant, notamment la délétion 144 et la substitution N501Y sont localisées au niveau d'épitopes ciblés par certains anticorps monoclonaux neutralisants [11,12] ce qui pourrait se traduire par capacité moindre de neutralisation de l'infection.

Il n'y a actuellement pas de données pour indiquer que les anticorps anti S induits par les vaccins contre le SARS-CoV-2 actuellement disponibles ou administrés sous forme d'anticorps monoclonaux ciblés sur la protéine S aient une capacité moindre à neutraliser ce variant [13]. Pour ce qui est de l'impact sur l'efficacité vaccinale, celle-ci repose sur la neutralisation de l'infection par les anticorps mais également sur l'immunité cellulaire résultant de la réponse T qui est moins sensible aux variations génétiques du génome viral. Cependant, la campagne de vaccination est récente, puisqu'elle a débuté le 8 décembre 2020 en Angleterre. Le suivi de l'efficacité vaccinale pour ces variants est en cours.

Il est essentiel de pouvoir documenter les échecs vaccinaux en analysant les génomes responsables d'infections à SARS CoV-2 chez les personnes vaccinées comme chez les personnes ayant des antécédents d'infection et présentant une nouvelle infection [10]. Un cas de réinfection par le variant VOC202012/01 vient d'être documenté dans la région de Londres (article en cours de publication [14]).

2.2 Variant sud-africain 501Y.V2

Ce nouveau variant identifié en Afrique du Sud, nommé 501.V2, dérive du clade 20C, lignage B.1.351 [15]. Ce virus dont la détection a été annoncée le 18 décembre 2020 par les autorités nationales circule activement dans 3 provinces d'Afrique du Sud. Il présente de multiples mutations au niveau du gène codant la protéine S, responsables de substitutions : D80A (substitution de l'acide aspartique par alanine en position 80), D215G (substitution de l'acide aspartique par glycine en position 215), E484K (substitution de l'acide glutamique par lysine en position 484), N501Y décrite également chez le variant VOC202012/01 identifié en Angleterre, A701V (substitution de l'alanine par la valine en position 701). Des substitutions supplémentaires dans la protéine S ont été caractérisées plus récemment : L18F (substitution de leucine par la phénylalanine en position 18, R246I (substitution de l'arginine par isoleucine en position 246), K417N (substitution de lysine par asparagine en position 417 et délétion 242-244 [16]. Trois de ces substitutions (K417N, E484K, N501Y) sont localisées au niveau du RBD, ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité de la transmission du virus. La substitution E484K a été sélectionnée lors de passages successifs en présence de plasma de sujets convalescents ou de certains anticorps monoclonaux du virus SARS-CoV-2 ou de pseudovirus VSV recombinants exprimant la protéine S des virus circulants antérieurs à l'émergence des nouveaux variants [17].

Comme pour le variant VOC 202012/01, les études préliminaires suggèrent une charge virale plus élevée avec un impact potentiel sur le niveau de transmission. A ce jour, il n'a pas été documenté de formes plus graves chez les patients infectés par ce variant [18].

Impact de ce variant sur l'efficacité vaccinale

Comme pour le variant VOC 202012/01, il n'y a actuellement pas suffisamment de données disponibles pour déterminer si l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 actuellement disponibles est moindre pour le neutraliser.

De manière générale, l'OMS dans un avis du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) du 8 janvier 2021 recommande un suivi de l'évolution génétique des virus pour évaluer l'impact de mutants sur l'efficacité vaccinale avec une éventuelle mise à jour de la formulation de ces vaccins [19].

2.3 Variant de la lignée B.1.1.28

Le 9 janvier 2021, le Japon a notifié à l'OMS un nouveau variant du « SARS CoV-2 » dans la lignée du « B.1.1.28 », ce variant a été détecté chez quatre voyageurs arrivés de l'État brésilien de l'Amazonas. Ce variant présente douze mutations sur la protéine Spike, dont la mutation N 501Y préalablement décrite dans les deux précédents variants VOC 202012/01 et 501Y.V2.

3. La cinétique épidémique au Royaume-Uni et en Afrique du Sud

3.1 Variant VOC 202012/01

Au 10 janvier 2021, 9 939 cas VOC 202012/01 étaient recensés au Royaume-Uni, majoritairement dans 3 régions où l'incidence du Covid-19 est par ailleurs la plus élevée depuis plusieurs semaines (région de Londres, Sud-Est et Est de l'Angleterre).

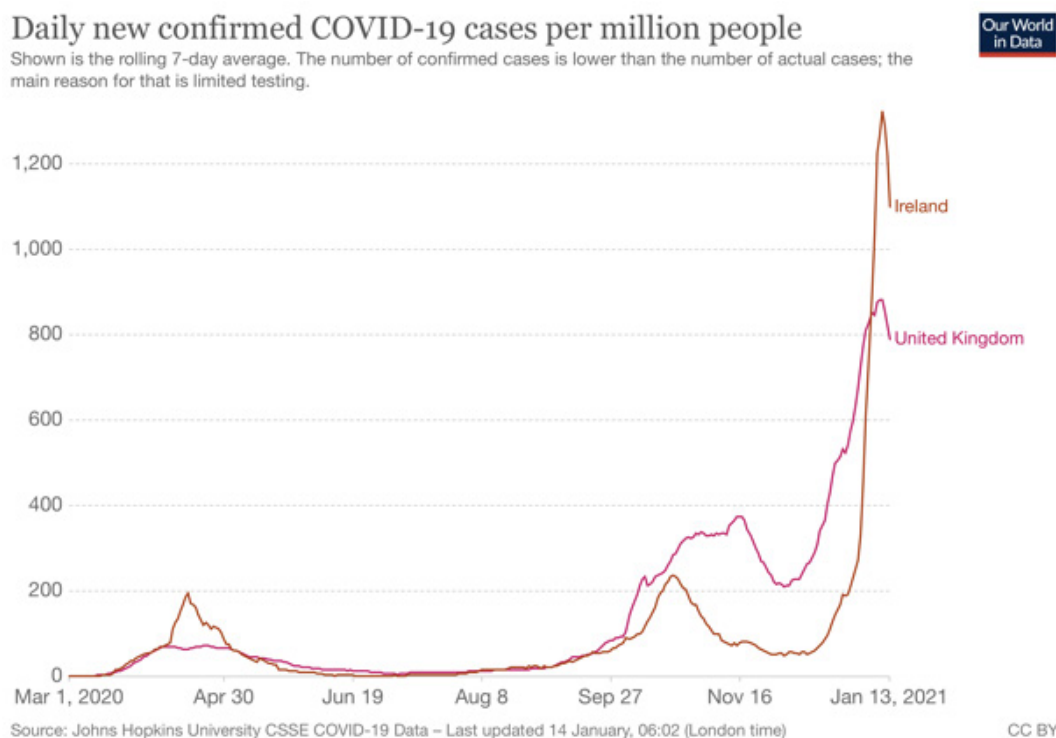


Fig 1 : Evolution du nombre de cas de Covid-19 diagnostiqués (d'après Johns Hopkins, University CSSE COVID-19)

Après un déconfinement de très courte durée (moins d'un mois), l'Irlande est à nouveau confinée depuis le 26 décembre 2020 et le re-confinement total au Royaume-Uni est entré en vigueur le 6 janvier 2021.

Le premier cas était vraisemblablement celui d'une personne identifiée mi-septembre 2020 dans le Kent, au Royaume-Uni. Par la suite, plus d'un millier de cas avaient été identifiés mi-décembre 2020 au Royaume-Uni, essentiellement dans le Sud-Est de l'Angleterre. D'autres cas avaient été identifiés au Pays de Galles et en Écosse. Le quart environ des cas de Covid-19 à Londres étaient liés à ce nouveau variant début novembre, proportion qui atteignait un tiers début décembre ; on estimait déjà mi-décembre 2020 que 60 % des cas de Covid-19 à Londres étaient dus à ce nouveau variant.

Figure 5. Fraction of UK SARS-CoV-2 sequences classified as VOC 202012/01 per week, and total sequences per week from the UK, published in GISAID EpiCoV up to 27 December 2020

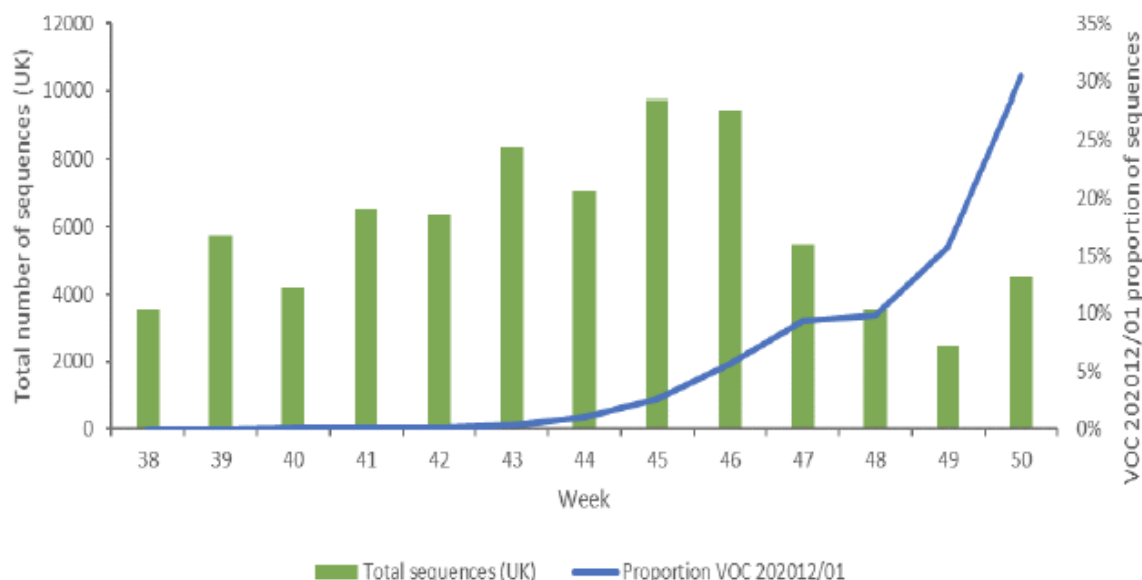


Fig 2 : proportion de variants VOC202012/01 et total de séquençages hebdomadaires au Royaume-Uni (source ECDC <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>)

Selon les premiers éléments disponibles, ce variant infecte des populations comparables en termes d'âge et de sexe ratio à ce qui était observé avec les variants « historiques ».

Age group	VOC 202012/01		All sequenced	
	n	%	n	%
0-9	365	6.1	2,752	4.0
10-19	846	14.1	9,062	17.3
20-29	1,033	17.2	13,513	19.8
30-39	1,151	19.2	11,915	17.5
40-49	1,111	18.5	10,263	15.0
50-59	821	13.7	9,881	14.5
60-69	369	6.1	5,226	7.7
70-79	176	2.9	2,797	4.1
80+	136	2.3	2,821	4.1
Unknown	0	0.0	16	0.0
Total	6,008		68,246	

Sex	VOC 202012/01		All sequenced	
	n	%	n	%
Female	3,138	52.2	35,766	52.4
Male	2,868	47.7	32,302	47.3
Unknown	2	0.0	178	0.3
Total	6,008		68,246	

Fig 3 : répartition des cas de Covid-19 liés au nouveau variant VOC202012/01 (source Public Health England, investigation of novel SARS-CoV-2 variant, Variant of concern 202012/01)

Au 12 janvier 2021, 50 pays dans le monde ont déjà rapporté des cas avec ce variant, dont une majorité de pays en Europe. La liste non exhaustive de ces pays est la suivante : Royaume-Uni (9 939 cas), Danemark (76 cas), Irlande (49 cas), France (39 cas), Pays-Bas (39 cas), Portugal (35 cas), Italie (26 cas), Finlande (14 cas), Suède (12 cas), Slovaquie (10 cas), Espagne (6 cas), Suisse (6 cas), Norvège (5 cas), Allemagne (4 cas), Luxembourg (3 cas), Belgique (2 cas) ; hors UE : Israël (29 cas), Australie (18 cas), États-Unis (11 cas), Singapour (7 cas), Nouvelle-Zélande (6 cas), Brésil (4 cas), Jamaïque (4 cas), Corée du sud (3 cas), Inde (3 cas), Hong-Kong (3 cas), Pakistan (2 cas), Canada (1 cas), Oman (1 cas), Liban (1 cas).

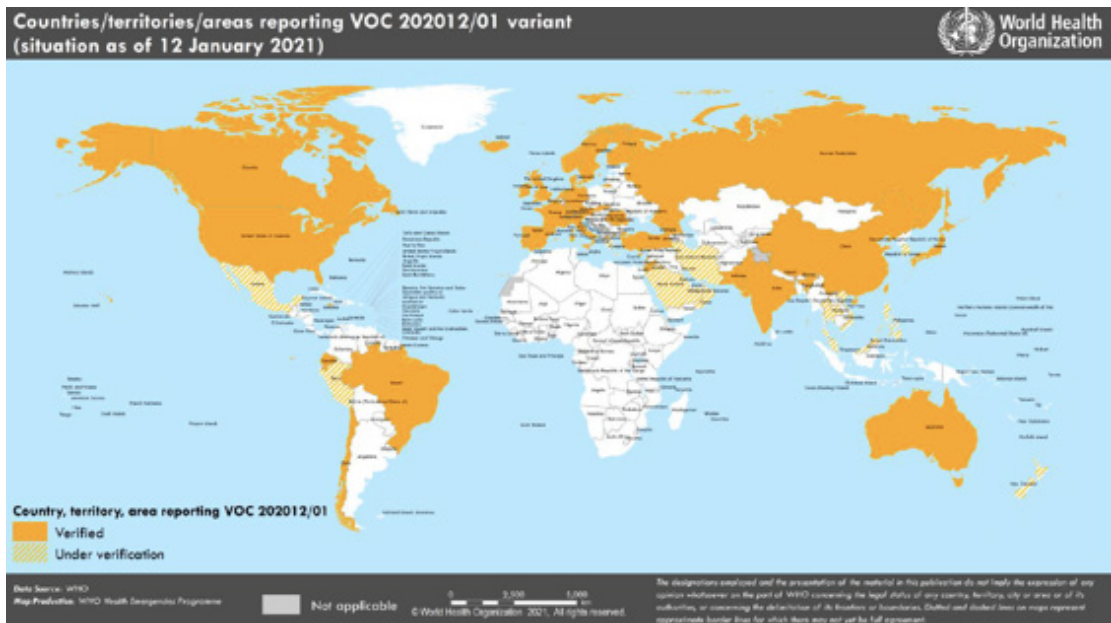


Fig 4 : source OMS

3.2 Variant 501Y.V2

Le 18 décembre 2020, le Gouvernement d'Afrique du Sud, signalait, l'émergence du variant 501Y.V2.

L'analyse phylogénétique de 2 589 génomes entiers du SARS-CoV-2 d'Afrique du Sud recueillis du 05 mars au 25 novembre 2020 avait identifié 190 cas de ce type. Ce variant serait apparu début août 2020 sur le territoire métropolitain de Nelson Mandela Bay, dans la province du Cap Oriental. Début novembre 2020, il était le variant dominant dans les provinces du Cap oriental et du Cap occidental.

Au 30 décembre 2020, plus de 349 cas de ce variant 501Y.V2 ont été confirmés en Afrique du Sud. Il représentait la majorité (90 %) des virus séquencés depuis la semaine du 16 novembre 2020.

Dans le monde, au 12 janvier 2021, 20 pays (liste non exhaustive) rapportaient des cas confirmés avec ce variant : Royaume-Uni (23 décembre 2020), Finlande (28 décembre 2020), Suisse (28 décembre 2020), Japon (29 décembre 2020), Australie (29 décembre 2020), Zambie (30 décembre 2020), France (31 décembre 2020) mais aussi Autriche (2 janvier 2021) et Corée du Sud (4 janvier 2021).

Le variant sud-africain 501Y.V2 semble toutefois avoir moins diffusé en Europe : Royaume-Uni (30 cas), France (3 cas), Irlande (3 cas), Suisse (2 cas), Finlande (1 cas), Pays-Bas (1 cas), Suède (1 cas).

Au 13 janvier 2021, 4 cas d'infection par le variant 501Y.V2 étaient recensés en France métropolitaine dans 2 régions : Grand Est et Provence-Alpes-Côte d'Azur. Néanmoins, le risque de diffusion pour Mayotte, les Comores et La Réunion est préoccupant

3.3 Variant de la lignée B.1.1.28

Le 9 janvier 2021, le Japon a notifié à l'OMS un nouveau variant du « SARS CoV-2 » dans la lignée du « B.1.1.28 », détecté chez quatre voyageurs arrivés de l'Etat brésilien de l'Amazonas. Ce variant présente douze mutations sur la protéine Spike, dont la mutation N 501Y préalablement décrite dans les deux précédents variants VOC 202012/01 et 501Y.V2.

4. Les risques de diffusion des variants anglais VOC 20 2012/01 et sud-africain 501Y.V2 en France métropolitaine et dans les territoires d'Outre-mer

Selon le point épidémiologique Covid-19 de Santé Publique France du 14 janvier 2021, l'épidémie poursuivait sa progression à un niveau élevé.

Au cours de la semaine 2021/01 (du 4 au 10 janvier 2021), une augmentation du nombre de nouveaux confirmés a été observée (+ 30% par rapport à la semaine 2020/53), avec plus de 125 000 nouveaux cas par semaine. Le taux de positivité des tests diagnostiques atteignait 6,5% au niveau national (+1,1 point par rapport à la semaine 2020/53). Les nouvelles admissions de patients atteints de Covid-19 à l'hôpital et en réanimation étaient également en hausse (+19 % et +21 % respectivement)

En semaine 2021/01, 2 298 décès étaient recensés mais les données relatives aux décès étant non consolidées, ce chiffre ne pouvait pas encore être interprété.

En Europe, une augmentation du nombre de cas rapportés d'infections à SARS-CoV-2 et de tests effectués était notée en semaine 2021/01 par rapport à la semaine 2020/53 (+10% dans la zone Europe de l'OMS), ainsi que du nombre de décès (+6%) [10].

Au 14 janvier 2021, Santé publique France comptabilisait 91 cas d'infections confirmées par les variants émergents, dont 87 cas par le variant VOC 202012/01 (identifié au Royaume-Uni) et 4 cas par le variant 501.V2 (identifié en Afrique du Sud) en France métropolitaine répartis dans 12 régions.

Plusieurs chaînes de transmission du variant VOC202012/01 sans lien connu avec le Royaume-Uni ont été détectées, suggérant qu'une transmission communautaire autochtone pourrait avoir débuté, probablement de façon très hétérogène sur le territoire national. A noter qu'en Angleterre, la diffusion de ce variant a d'abord concerné les populations de régions initialement moins touchées lors des première et deuxième vagues.

Les données les plus récemment communiquées laissent penser que ce variant n'est pas responsable de formes plus sévères de Covid-19, et que la distribution de sa circulation en fonction des classes d'âge n'est pas différente de celle des souches de SARS-CoV-2 circulant jusqu'ici.

Les données préliminaires de l'enquête rapide mobilisant un réseau de virologues hospitaliers coordonné par l'ANRS Maladies infectieuses émergentes, effectuée afin d'obtenir une première estimation du niveau de circulation du variant britannique sur le territoire français, montreraient une prévalence du variant VOC202012/01 de l'ordre de 1 % parmi l'ensemble des souches virales circulant en France.

Des modélisations ont été effectuées pour estimer la période prévisionnelle à partir de laquelle le variant VOC202012/01 sera dominant (en cause dans plus de 50 % des nouveaux cas d'infection SARS-CoV-2) en France. Ces estimations se basent sur des hypothèses de

fréquence de circulation sur le territoire national, encore inconnue à ce jour, et sur un scénario épidémique inchangé pour les semaines à venir. Avec une circulation de 0,1 % du variant VOC dans la première semaine de l'année 2021, les modèles prévoient une dominance du VOC attendue entre fin mars et fin avril ; avec une circulation de 1 %, cette dominance surviendrait entre début et fin mars 2021 ; avec une circulation de 5 %, entre mi- et fin février ; et avec une circulation de 10 %, la période estimée serait entre début et mi-février (V. Colizza, communication personnelle).

5. Valeurs des tests diagnostiques pour les nouveaux variants

5.1 Tests de diagnostic génétique (RT-PCR et tests type LAMP)

Les tests de diagnostic génétique par RT-PCR utilisés en France comportent au moins deux cibles ce qui garantit une détection positive dans le cas où l'une des cibles correspond à l'une des séquences mutées. Selon les tests, différentes régions du génome sont ciblées, notamment des régions des gènes ORF1ab, S, ORF8, N. Une attention particulière doit être portée aux tests de RT-PCR incluant une cible dans le gène S porteur de nombreuses mutations et de délétions. Parmi les tests RT-PCR actuellement disponibles sur le marché pour le diagnostic et le dépistage des cas de Covid-19, la RT-PCR TaqPath de la firme Thermo Fisher compte 3 cibles différentes dont une pour la protéine de spicule (Spike) touchée par la délétion 69-70 rapportée pour le variant VOC 202012/01 [20].

Cette RT-PCR, utilisée dans de nombreux laboratoires en France, permet donc de détecter des cas infectés par les virus porteurs de cette délétion 69-70 trouvée, entre autres, chez le variant VOC 202012/01, si cette cible est négative (i.e. absence de détection de l'amplification) et les deux autres cibles (gènes ORF1ab, N) sont positives. Cette discordance pour la cible S n'est pas observée pour le variant N501Y.V2 qui ne présente pas la délétion 69-70. Seules 30 à 40 % de variants VOC202012/01 sont détectés en cas de discordance avec les tests de la firme Thermo Fisher car des virus peuvent avoir la délétion 69-70 mais pas les autres mutations caractéristiques comme la N501Y. Les tests de diagnostic génétique de type LAMP peuvent ne comporter qu'une seule cible.

L'évolution génétique continue du SARS-CoV-2 implique un suivi régulier *in silico* de la performance théorique des amorces et sondes utilisées dans les tests de diagnostic génétique. Cela est particulièrement important pour les tests de type LAMP dont certains ne comportent qu'une seule cible. Une difficulté réside dans le fait que les séquences des amorces et sondes utilisées ne sont le plus souvent pas disponibles pour les tests commerciaux.

5.2 Tests antigéniques

Les tests antigéniques ciblent soit l'antigène N, soit plus rarement l'antigène S. Pour les tests antigéniques ciblant l'antigène N, concerné par un nombre très limité de mutations, peu ou pas d'impact n'est attendu en termes de sensibilité de la détection du variant VOC 202012/01. Cela a été confirmé pour certains tests antigéniques. En revanche, pour les tests antigéniques ciblant l'antigène S, selon les épitopes précis ciblés par le système de détection (anticorps monoclonaux ou nanobodies, etc..) une diminution de la sensibilité est possible. Aucune évaluation des performances des tests antigéniques ciblant la protéine S n'est disponible à ce jour. Aucune diminution de la spécificité n'est attendue quel que soit le test.

5.3 Tests sérologiques

Les tests sérologiques commercialisés en France permettent la recherche d'anticorps dirigés contre les antigènes N ou différents domaines de la protéine S (S entière, domaine S1, RBD) ou d'anticorps inhibant l'interaction avec le récepteur. Aucun impact n'est attendu en termes de spécificité pour les tests sérologiques. La réponse anticorps dirigée contre le virus étant par nature polyclonale et compte tenu du petit nombre de mutations de la protéine N pour les variants, on n'attend pas d'impact sur la sensibilité des tests. Pour les tests sérologiques recherchant des anticorps contre la protéine S ou ses fragments, ou inhibant l'interaction avec le récepteur, une possible diminution de la sensibilité ne peut être formellement exclue dans la mesure où certaines mutations ou délétions qui caractérisent les variants concernent des épitopes ciblés par certains anticorps monoclonaux neutralisants. L'évaluation de l'impact des mutations sur l'antigénicité des variants, permettra de documenter ce point.

Au total la méthode diagnostique par RT-PCR sur prélèvement respiratoire naso-pharyngé reste la plus adaptée à la détection des nouveaux variants.

6. Durée d'isolement recommandée en cas de diagnostic d'infection à SARS-CoV-2

La durée d'isolement recommandée en cas de diagnostic d'infection SARS-CoV-2 est de :

- 7 jours après la date du test de dépistage positif chez les personnes asymptomatiques,
- 7 jours à partir du jour du contact avec un cas confirmé pour les personnes-contact, suivie d'un test diagnostique réalisé au 7^{ème} jour d'isolement, isolement qui sera poursuivi si le résultat du test est positif (<https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/conduite-a-tenir-02-12-20>).

7. Les recommandations en vigueur au Royaume-Uni et en Afrique du Sud et pour les personnes arrivant en France en provenance de ces pays

Depuis le 14 janvier 2021, tous les voyageurs hors UE qui veulent venir en France devront présenter un test négatif pour venir en France, puis s'isoler 7 jours en France avant de réaliser un nouveau test PCR (annonce du Premier ministre du 14 janvier 2021).

7.1 Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, la durée d'isolement est de **10 jours** pour un sujet positif ou un contact de cas⁴.

Le non-respect de l'isolement est passible d'une amende de 1000 livres sterling.

Les personnes arrivant au Royaume-Uni doivent s'isoler pendant 10 jours, à compter de la date de départ du pays d'origine, sauf pour ceux provenant d'un pays cité dans le « Travel

⁴ <https://www.gov.uk/guidance/nhs-test-and-trace-how-it-works>

corridor list⁵ ». Parmi les pays européens, seule l'Irlande se trouve dans cette liste. Un voyageur provenant de France devra donc respecter un isolement de 10 jours. Cette durée peut être réduite si la personne présente un test négatif, qui ne peut être réalisé avant le 5^{ème} jour d'isolement⁶.

A partir du 18 janvier 2021, les personnes entrant au Royaume-Uni en provenance d'un pays non cité dans le « Travel corridor list » doivent présenter un test négatif datant de moins de 3 jours. Dans l'attente de la publication d'une liste de tests antigéniques valides, il est à ce stade recommandé de présenter un test RT-PCR.

Les recommandations actuelles du ministère des affaires étrangères français sont, au 10 janvier 2021, les suivantes pour les personnes se déplaçant ou transitant en France depuis le Royaume-Uni⁷ :

Seules sont autorisées à se déplacer en France ou à y transiter depuis le Royaume-Uni, les catégories de personnes suivantes :

- les Français et les ressortissants de l'Espace européen ;
- les ressortissants britanniques ou de pays tiers qui soit résident habituellement en France, dans l'Union européenne ou dans l'Espace européen, soit doivent effectuer des déplacements indispensables.

Les déplacements des catégories de personnes concernées sont systématiquement soumis à l'obligation de disposer du résultat d'un test Covid-19 (PCR ou antigénique) négatif réalisé sur le territoire britannique et datant de moins de 72 heures.

Quelle que soit leur nationalité, tous les voyageurs sont donc soumis à l'obligation de présenter à la compagnie aérienne, maritime ou ferroviaire, un document de laboratoire d'analyse comportant le résultat négatif d'un test au SARS-CoV-2. Les services chargés du contrôle aux frontières pourront aussi le vérifier.

A défaut de test PCR, seront autorisés les seuls tests antigéniques validés pour la détection du variant VOC202012/01. (https://www.diplomatie.gouv.fr/IMG/pdf/liste_tests_antigeniques_cle81c29b.pdf) [consulté le 14 janvier 2021].

7.2 Afrique du Sud

Les durées d'isolement en Afrique du Sud sont de 14 jours pour les contacts de cas, et jusqu'à négativation des tests pour les sujets infectés⁸.

Pour les voyageurs se rendant en Afrique du Sud, les frontières sont de nouveau ouvertes à tous les voyageurs internationaux depuis le 12 novembre 2020.

Toutefois, tous les voyageurs arrivant en Afrique du Sud doivent respecter les conditions suivantes⁹ :

- Présenter un test Covid-19 négatif effectué moins de 72 h avant le départ.

⁵ <https://www.gov.uk/guidance/coronavirus-covid-19-travel-corridors#countries-territories-and-regions-on-the-travel-corridor-list>

⁶ <https://www.gov.uk/uk-border-control/ending-self-isolation-early-through-test-to-release>

⁷ <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs/conseils-par-pays-destination/royaume-uni/>

⁸ <https://sacoronavirus.co.za/faqs/>

⁹ <https://za.ambafrance.org/Covid-19-Coronavirus-la-conduite-a-tenir-en-Afrique-du-Sud>

- Se soumettre à une prise de température à leur arrivée sur le territoire sud-africain. Les personnes présentant des symptômes du Covid-19 seront placées en quarantaine pour une durée de 10 jours. Cette quarantaine s'effectue dans des lieux désignés par les autorités sud-africaines et les frais de quarantaine sont à la charge des voyageurs.
- Depuis le 15 décembre 2020, il est obligatoire de remplir un questionnaire de santé en ligne sur *Platform Covid SA Travel System* au moins 2 jours avant la date du voyage afin d'obtenir un numéro d'identification qui est à présenter aux autorités de santé lors des entrées/sorties. Selon les annonces des autorités sud-africaines, il s'agit en date du 14 janvier 2021 d'un projet pilote, qui s'applique aux voyageurs internationaux arrivant à l'aéroport international O.R Tambo de Johannesburg, partant de l'aéroport international du Cap, ainsi qu'aux voyageurs entrant dans le pays par la frontière terrestre avec le Zimbabwe de Beit Bridge et sortant par la frontière terrestre avec le Lesotho du pont Maseru.

Le décret n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 modifié a introduit, à compter du 11 novembre 2020, pour les personnes de onze ans ou plus voyageant par avion ou par navire à destination de la France métropolitaine depuis l'Afrique du Sud, une obligation de présenter à l'embarquement une déclaration sur l'honneur qu'ils ne présentent pas de symptômes du Covid-19 ainsi que le résultat d'un examen biologique négatif de dépistage virologique (par exemple test PCR), réalisé moins de 72 heures avant le départ¹⁰.

8. Les recommandations internationales (ECDC, OMS)

Afin de contrôler la circulation des nouveaux variants sur un territoire national, les recommandations internationales sont les suivantes :

- identifier rapidement les personnes infectées par ces nouveaux variants : séquençage ciblé et représentatif des cas communautaires, suivi et dépistage des personnes ayant un lien épidémiologique avec des zones où l'incidence des variants est sensiblement plus élevée et séquençage des échantillons de ces cas, surveillance des changements brusques des taux de transmission ou de la gravité des cas de Covid-19 ;
- notifier immédiatement les cas de nouveaux variants (via le système d'alerte précoce et de réaction (EWRS) ou le système européen de surveillance (TESSy) pour l'Europe) ;
- alerter les personnes venant de zones où l'incidence des variants est significativement plus élevée sur la nécessité de se conformer à la quarantaine, ainsi que de se faire tester et de s'isoler si elles développent des symptômes ;
- analyser les cas d'échecs vaccinaux et séquencer le matériel viral isolé chez ces cas, puis procéder à la caractérisation antigénique pour confirmer ou exclure un nouveau variant responsable d'un échappement vaccinal. Si nécessaire, établir des systèmes pour réévaluer la composition et la stratégie des vaccins ;
- suivre les cas de réinfection et séquencer les virus isolés ;
- éviter tout voyage non essentiel, en particulier vers les zones où l'incidence des variants est significativement plus élevée ;
- appliquer les mesures barrières.

¹⁰ <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs/conseils-par-pays-destination/afrique-du-sud/>

Le HCSP rappelle les différentes mesures possibles pour limiter une diffusion virale :

- **Les mesures barrières :**
 - mesures de distanciation sociale individuelle (distance physique, hygiène des mains, port de masque et respect des gestes barrières),
 - des mesures collectives (nettoyage des locaux et de l'environnement de travail, l'aération et la ventilation des locaux et la gestion des flux/densité des personnes).
- **Le contact tracing** (stratégie tester, tracer, isoler).
- **Les mesures collectives :** télétravail, limitation des déplacements et des regroupements.
- **Le renforcement du contrôle aux frontières avec les mesures possibles suivantes :**
 - entrée sur le territoire conditionnée par la preuve d'un résultat d'un test d'amplification du génome du SARS-CoV-2 négatif datant de moins de 72 heures avant le retour en France ET au respect d'un isolement systématique et contrôlé pendant les 7 jours (semaine) suivant la date du test.
 - entrée sur le territoire conditionnée, en cas de test diagnostique Covid-19 positif datant de moins de 72 heures et au respect d'un isolement systématique et contrôlé pendant les 7 jours suivant la date du test suivi de mesures barrières strictes pendant 7 jours.
 - fermeture des frontières avec le Royaume-Uni et l'Irlande : sa mise en place serait problématique et probablement inefficace compte tenu de la présence du variant sur l'ensemble du territoire français, et de l'impossibilité du contrôle des différents modes de franchissement de la frontière via l'espace Schengen ;
 - fermeture des frontières avec l'Afrique du Sud avec d'autant plus de chances d'efficacité qu'elle serait précoce et stricte puisque ce variant n'est pas encore très répandu en France. Il faudrait avoir une attention particulière pour Mayotte, La Réunion mais aussi pour les voyageurs en provenance des Comores, La Réunion, tout en ayant conscience des possibles arrivées en France via l'espace Schengen.

- **L'immunisation active par la campagne de vaccination et l'intensification de celle-ci.**

L'objectif de mesures renforcées aux frontières est de ralentir au maximum l'introduction et la diffusion de variants émergents sur le territoire national, dans l'attente d'une augmentation de la couverture vaccinale de la population française et sous réserve de la confirmation de l'efficacité du vaccin sur ces souches.

Le HCSP prend en considération les éléments suivants :

- L'état actuel de l'épidémie en France marqué par la progression importante des cas d'infection à SARS-CoV-2 et la hausse des hospitalisations observées au cours de la première semaine de janvier 2021.
- L'évolution rapide de l'épidémiologie des nouveaux variants dans les pays où ils ont émergé.
- Les caractéristiques du variant VOC202012/01 de diagnostic accessible par les techniques de RT-PCR Thermo Fisher plus transmissible que les variants précédemment décrits, sans pathogénicité accrue et sensible aux vaccins disponibles selon les données existant à ce jour.
- Les caractéristiques du variant sud-africain de diagnostic accessible par les techniques de RT-PCR utilisées en France, plus transmissible que les variants précédemment décrits, pour lequel la pathogénicité et l'efficacité des vaccins ne sont pas documentées pour l'instant.

- L'absence de documentation relative à la durée d'excrétion virale de ces variants ni d'éléments épidémiologiques en faveur d'une contagiosité prolongée par rapport aux autres souches de SARS-CoV-2,
- La très faible probabilité de ré-infection dans les deux mois suivant une infection documentée à SARS-CoV-2.
- La grande hétérogénéité des capacités de surveillance virologique et génomique des souches virales de SARS-CoV-2 en France et dans les pays étrangers.
- La difficulté à établir en temps réel une liste actualisée et fiable de pays à risque de diffusion de ces nouveaux variants du fait de l'absence de données robustes sur leur diffusion locale.
- La persistance de flux de populations sur le territoire national en provenance de l'étranger malgré la situation sanitaire (par voie aérienne, terrestre ou maritime).
- Le taux de couverture vaccinale actuellement très bas en France.
- Un taux de pénétration des nouveaux variants probablement encore faible avec cependant une circulation communautaire probablement déjà établie (1 % des RT-PCR positives) pour le variant VOC202012/01 dans certains territoires.
- Le constat que l'efficacité de la mise en place de mesures fortes de prévention vis-à-vis de voyageurs ne peut être attendue que si elles sont accompagnées du respect de mesures fortes de prévention par la population générale sur le territoire.

Le HCSP recommande :

1) Mesures générales visant à la réduction maximale de la circulation virale sur le territoire

- Renforcement et respect strict des mesures de distanciation physique, des gestes barrières et du port du masque
 - mesures de distanciation sociale individuelle (distance physique, hygiène des mains, port de masque et respect des gestes barrières),
 - des mesures collectives (nettoyage des locaux et de l'environnement de travail, aération et ventilation des locaux et la gestion des flux/densité des personnes).
- Renforcement majeur du contact tracing (tester, tracer isoler)
- Mise en place de mesures visant à limiter fortement les déplacements et les contacts interpersonnels :
 - dont la nature qui reste à définir en fonction des données épidémiologiques surveillées de façon rapprochée mais aussi de ses conséquences sociétales, économiques, psychologiques, relève donc d'une décision politique (réduction des déplacements inter-régionaux, généralisation du couvre-feu, voire confinement en région ou généralisé),
 - dont l'instauration doit prendre en compte et anticiper la cinétique exponentielle de la circulation du virus comme celle observée au Royaume-Uni.

2) Mesures de surveillance rapprochée et spécifique de la diffusion des variants émergents sur le territoire

- Organisation par le CNR des virus des infections respiratoires, d'un réseau capable d'identifier les variants émergents
- Recherche systématique des variants émergents à l'occasion de campagnes de dépistage itératives du SARS-CoV-2 sur le territoire.

3) Mesures visant à réduire l'introduction et la diffusion des variants émergents en provenance de l'étranger sur le territoire national :

- Limiter au maximum les déplacements vers les zones de circulation des variants d'intérêt et au retour de ces zones.
- Exiger pour l'entrée sur le territoire national de personnes en provenance de tout pays étranger (y vivant ou y ayant séjourné) une RT-PCR négative réalisée dans les 72 heures précédentes et un isolement strict de 7 jours après la date de ce test. Contrôle de la RT-PCR à l'issue de la période d'isolement pour autoriser la levée de cet isolement en cas de résultat négatif.
- Exiger un test de RT-PCR négatif réalisée dans les 72 heures dans le pays de départ avant l'embarquement pour tout voyage à destination de la France. Isolement d'une durée de 7 jours à l'arrivée sur le territoire français. Contrôle de la RT-PCR à l'issue de la période d'isolement pour autoriser la levée de cet isolement en cas de résultat négatif.
- En cas de RT-PCR réalisée dans les 72 heures avant le départ, et positive, interdiction d'embarquement sauf pour les personnes ayant un antécédent documenté par RT-PCR, d'infection à SARS-CoV-2 dans les quinze jours à deux mois précédant l'entrée sur le territoire français.
- Ne pas exiger de RT-PCR chez une personne ayant un antécédent documenté par RT-PCR, d'infection à SARS-CoV-2 dans les quinze jours à deux mois précédant l'entrée sur le territoire français.
- Renforcer de manière stricte les contrôles sanitaires aux frontières en concertation avec les autres pays européens.
- A ce stade, le HCSP considère qu'il ne dispose pas d'éléments susceptibles de remettre en question les recommandations actuelles en matière de prise en charge des cas confirmés, y compris la durée d'isolement.¹¹

4) Intensification majeure de la campagne de vaccination contre le SARS-CoV-2

¹¹ Actualisé le 19/01/2021

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 14 janvier 2021 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Références

1. Santé publique France. Point épidémiologique Covid-19 du 7 janvier 2021 : l'épidémie ne faiblit pas, les indicateurs restent à un niveau élevé, la tendance des deux prochaines semaines sera déterminante [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/point-epidemiologique-covid-19-du-7-janvier-2021-l-epidemie-ne-faiblit-pas-les-indicateurs-restent-a-un-niveau-eleve-la-tendance-des-deux-proch>
2. Conseil Scientifique COVID-19. Le clone anglais « VUI-UK » Anticiper une reprise épidémique en Janvier [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/note_d_alerte_conseil_scientifique_22_decembre_2020_actualisee_23_decembre_2020.pdf
3. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. août 2020;182(4):812-827.e19.
4. ECDC Europa. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink, 12 novembre 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRASARS-CoV-2-in-mink-12-nov-2020.pdf>
5. Tang JW, Tambyah PA, Hui DS. Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK. *J Infect*. déc 2020;S0163445320307866.
6. Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01 Technical briefing 2 [Internet]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949639/Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2_FINAL.pdf
7. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dings AS, et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell*. 3 sept 2020;182(5):1295-1310.e20.
8. Davies N, Barnard R, Jarvis C, et al. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England | medRxiv [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248822v1>
9. McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, Robinson-McCarthy LR, Bain WG, Haidar G, et al. Natural deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape [Internet]. *Microbiology*; 2020 nov [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.11.19.389916>
10. ECDC Europa. Risk related to spread of new SARSCoV-2 variants of concern in the EU/EEA. 29 décembre 2020. [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-risk-related-to-spread-of-new-SARS-CoV-2-variants-EU-EEA.pdf>
11. Chi X, Yan R, Zhang J, Zhang G, Zhang Y, Hao M, et al. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2. *Science*. 7 août 2020;369(6504):650-5.
12. Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, Dam K-MA, Esswein SR, Gristick HB, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature*. déc 2020;588(7839):682-7.

13. Organisation mondiale de la santé. COVID-19 vaccination FOR SAGE DECISION ON 5th JANUARY 2021 Progress update and for decision Recommendation on the first mRNA vaccine BNT162b2 [Internet]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/immunization/sage/2021/january/1-covid-19-sage-5jan2021-intro-nohynek.pdf?sfvrsn=e1d313e2_7
14. Harrington D, Kele B, Pereira S, et al. Confirmed Reinfection with SARS-CoV-2 Variant VOC-202012/01 - PubMed [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33421056/>
15. Nextstrain [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://nextstrain.org/>
16. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv. 22 déc 2020;2020.12.21.20248640.
17. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. eLife. 28 oct 2020;9:e61312.
18. Organisation mondiale de la santé. SARS-CoV-2 Variants [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
19. Organisation mondiale de la santé. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing Interim guidance 8 January 2021 [Internet]. Disponible sur: Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa.
20. Bal A, Destras G, Gaymard A, et al. Two-step strategy for the identification of SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 and other variants with spike deletion H69-V70, France, August to December 2020 | medRxiv [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.10.20228528v3>

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé**De :** SALOMON, Jérôme (DGS)**Envoyé :** jeudi 7 janvier 2021 19:51**À :** CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); HCSP-SECR-GENERAL**Objet :** saisine - adaptation des mesures de contrôle sanitaire aux frontières et de durée de l'isolement suite à l'émergence de nouveaux variants du SARS-CoV2**Importance :** Haute

Monsieur le Président, cher Franck,

Tout d'abord tous mes meilleurs vœux pour tous les membres du HCSP.

Dans le cadre de la circulation de nouveaux variants du SARS-CoV-2, notamment le VOC 202012/01 initialement détecté au Royaume-Uni et le variant 501.V2 initialement détecté en Afrique du Sud, la présentation d'un résultat négatif à un test virologique réalisé moins de 72 heures avant l'arrivée sur le territoire français est imposé aux personnes provenant de ces pays.

Je souhaite disposer de l'avis du Haut Conseil sur les aspects suivants de la stratégie de lutte contre l'émergence de ces variants :

- S'agissant des personnes testées positives au SARS-CoV-2, elles font l'objet d'une mesure d'isolement sur le territoire britannique. Or, conformément à la réglementation en vigueur, ces personnes doivent réaliser un nouveau test avant leur arrivée en France. Afin de simplifier les démarches d'entrée sur le territoire national au profit de ces personnes, je souhaite recueillir votre avis sur la possibilité pour ces dernières de ne pas réaliser un nouveau test à l'issue de la période d'isolement, compte tenu du faible risque de contagiosité. Elles pourraient ainsi être autorisées à voyager à l'issue de leur période d'isolement (actuellement à J8 du test positif) et en l'absence de symptômes ;
- Par ailleurs, à l'instar de ce qui est réalisé par d'autres Etats européens, une quarantaine ou la poursuite d'un isolement obligatoire à l'arrivée des voyageurs en provenance du Royaume-Uni et de l'Afrique du Sud (et de toute nouvelle zone de forte circulation d'un nouveau variant du SARS-CoV-2), et ce quel que soit le résultat et la nature du test virologique pratiqué, pourrait être mise en œuvre. Je souhaite connaître la position du HCSP à ce sujet ;
- Enfin, au regard de l'excrétion virale qui semblerait plus importante en cas de contamination aux nouveaux variants d'après les premières données biologiques disponibles, sans qu'une durée prolongée d'excrétion ne soit a priori encore documentée, je souhaiterais également disposer de votre avis sur la durée de cet isolement (et de la quarantaine des personnes contact des cas de contamination aux nouveaux variants) et l'éventuelle nécessité de la réévaluer. Le cas échéant, je souhaiterais que vous m'indiquiez si selon vous la réévaluation des durées d'isolement et de quarantaine doit être élargie à l'ensemble des cas et contacts à risque présents sur le territoire.

Je souhaite pouvoir disposer de vos préconisations pour le 11 janvier 2020 si possible.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Amitiés,

Professeur Jérôme SALOMON

Directeur général de la Santé.

PARIS 07 SP, FRANCE

www.solidarites-sante.gouv.fr

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Sibylle BERNARD-STOECKLIN, Santé publique France

Daniel CAMUS, HCSP, Cs MIME

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME, pilote

Jean-François GEHANNO, HCSP, Cs MIME

Bruno LINA, CNR des virus infections respiratoires (dont la grippe)

Didier LEPELLETIER, HCSP, Cs 3SP

Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME

Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Christian RABAUD, HCSP, Cs MIME

Sylvie VAN DER WERF, CNR des virus infections respiratoires (dont la grippe)

SG-HCSP

Sylvie FLOREANI

Avis produit par le HCSP

Le 14 janvier 2021

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr