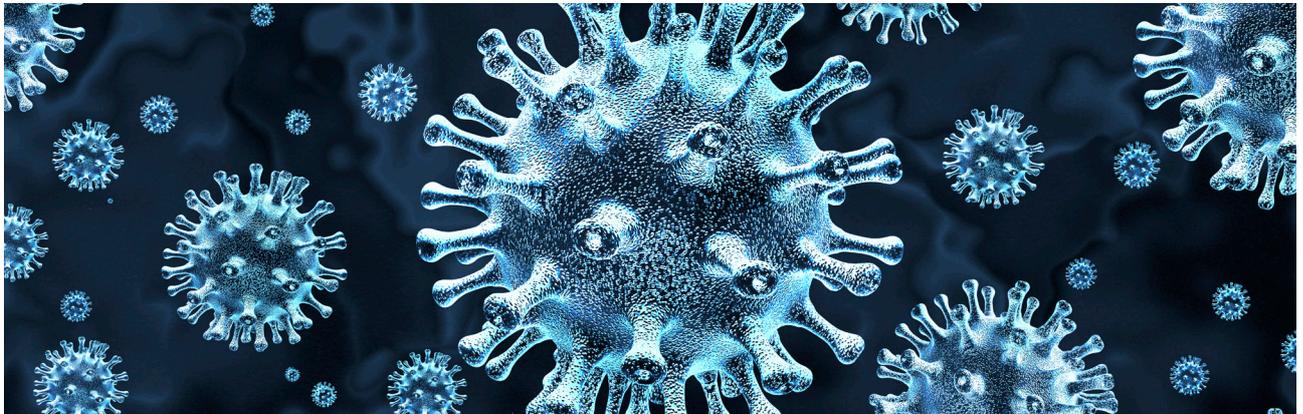




## Variants et mutations de SARS-CoV-2 : où en sommes-nous ?



Tous les virus subissent des changements aléatoires de leurs séquences génomiques avec le temps, changements dits « mutations ». Certaines mutations n'ont aucun effet ; d'autres changent une protéine virale sans modifier les propriétés et le comportement du virus ; mais de temps en temps, une mutation arrive et donne un avantage au virus, par exemple en l'aidant à mieux infecter les cellules ou en le protégeant du système immunitaire.

L'évolution des séquences du virus SARS-CoV-2 n'est pas différente ; il acquiert typiquement 1-2 mutations par mois (en comparaison, le virus de la grippe les acquiert deux fois plus vite). Actuellement plus de 100 variants différents de SARS-CoV-2 sont connus, descendus du variant considéré comme l'original, « Wuhan 1 ». La majorité de ces variants n'ont pas de signification médicale particulière, mais sont suivis pour mieux comprendre l'épidémiologie, par exemple pour tracer des chemins de transmission du virus. Cependant récemment, trois variants sont apparus et attirent l'attention des professionnels de la santé ainsi que des médias et du public.

### Variants of concern (VoC)

Le premier à attirer notre attention était le « **variant UK** », correctement nommé **B1.1.7**. Il contient en tout 17 mutations dont deux d'intérêt particulier : N501Y et 69-70del.

N501Y est une mutation SARS-CoV-2 importante : elle se trouve dans le gène pour la protéine S et modifie cette dernière pour augmenter l'affinité du virus pour ses récepteurs à la surface des cellules humaines, conférant une infectiosité plus grande que le SRAS-CoV-2 original.

69-70del n'a pas d'effet très important sur l'activité du virus mais, par hasard, est détectable par l'un des tests PCR employés par SYNLAB. Grâce à ceci, nous avons pu détecter déjà en décembre au Tessin des infections avec B1.1.7.

B1.1.7 est probablement apparu en Angleterre en septembre 2020. En raison de la plus grande infectiosité conférée par la mutation

N501Y, il se transmet plus vite dans une population ; il n'est pas encore clair si les infections avec B1.1.7 sont plus graves que d'autres. Il a déjà été observé dans plus de 50 pays et est en train de devenir le variant le plus fréquent dans certains d'entre eux, par un effet de « sélection naturelle ».

Le deuxième variant of concern était le « **variant sud-africain** », **B1.351**. Il porte également le N501Y mais pas le 69-70del. B1.351 se distingue par la présence de nombreuses autres mutations dans le gène S, y compris E484K et K417N. Comme B1.1.7, il a une infectiosité augmentée mais il est aussi possible que la présence de E484K et K417N confère une résistance partielle contre le système immunitaire et/ou certains anticorps monoclonaux. Les premières études préliminaires suggèrent que certains vaccins protègent peu contre l'infection par B1.351, mais que les personnes vaccinées sont néanmoins protégées contre les formes graves de Covid-19.

Le « **variant brésilien** », **P1**, a été identifié seulement en janvier. Sa signature mutationnelle est proche mais indépendante de celle de B1.351 : N501Y, E484K, mais K417T (et non N). On sait maintenant que P1 était impliqué dans une recrudescence de cas en décembre à Manaus, où 75% de la population avaient déjà été infectés. Cette observation soulève la possibilité que P1 résiste au système immunitaire même après une infection préalable (ou peut-être la vaccination). P1 est encore rare en dehors du Brésil.

Nom commun	UK	Sud africain	Brésilien
Variant	B1.1.7	B1.351	P1
N501Y	✓	✓	✓
69-70del	✓		
E484K		✓	✓
K417N		✓	
K417T			✓

Les signatures mutationnelles permettent de distinguer les variants de SARS-CoV-2.

## Les mutations, les variants et les tests

La question prioritaire est: "Doit-on craindre qu'un variant échappe à la détection par un test diagnostique ?" La réponse est simple : non, car SYNLAB n'emploie que des tests qui reconnaissent plusieurs régions différentes du génome de SARS-CoV-2 (tests à cibles multiples), ce qui garantit que même si une partie du test devenait inefficace en raison d'une mutation, les autres parties permettraient de détecter l'infection et de rendre le diagnostic juste.

### Comment identifier ces mutations et variants ?

Trois types de techniques peuvent être utilisées. Actuellement l'OFSP exige que le premier test (PCR ciblée) soit effectué dans les meilleurs délais ; les tests de séquençage peuvent être demandés mais ne sont pas effectués actuellement pour tous les cas positifs.

- **La PCR ciblée** est la plus simple et de loin la plus rapide. Après avoir identifié un échantillon positif pour SRAS-CoV-2, un test réflex par PCR est immédiatement effectué pour déterminer si l'échantillon est positif ou négatif pour N501Y et le résultat est déclaré à l'OFSP, qui met en place le suivi et notamment le traçage adapté. Ce processus prend, comme la PCR habituelle, quelques heures.
- **Le séquençage Sanger** détermine la séquence même du génome viral, mais seulement pour une petite région qui inclut les mutations clés N501Y, E484K et K417N/T. Ainsi on identifie plus spécifiquement le variant présent, en permettant aussi d'identifier d'autres mutations (peut-être nouvelles) dans cette

région si importante du génome viral.

- **Le NGS** (séquençage de nouvelle génération) permet de déterminer la séquence du génome entier du virus (environ 30'000 bases d'ARN). Cette analyse complète et détaillée identifie très précisément le variant (parmi les plus de 100 connus à ce jour) et en plus permet de détecter et caractériser tout nouveau variant futur qui pourrait apparaître. Cette analyse peut nécessiter quelques jours pour générer le résultat.

SYNLAB Suisse met à disposition ses capacités techniques et ses compétences en matière de PCR et de séquençage pour lutter contre la pandémie de SARS-CoV-2 :

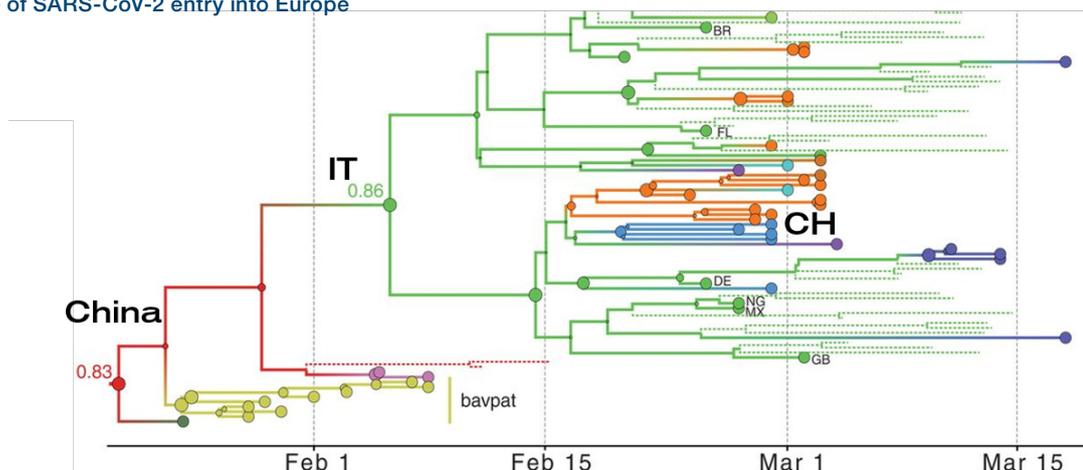
- Multiples points de prélèvement dans toute la Suisse
- Test possibles à partir de frottis nasopharyngé ou de prélèvement salivaire
- Tests PCR SARS-CoV-2 effectués tous les jours en Suisse romande, Suisse alémanique et au Tessin
- Test réflex immédiat par PCR N501Y, sur tous les prélèvements positifs
- Séquençage Sanger disponible en cas de besoin
- NGS disponible sur demande.

### Tarification

Selon l' Ordonnance 3 COVID-19, Modification du 27 janvier 2021 La Confédération prend en charge au maximum 243,50 francs pour le séquençage du SARS-CoV-2.

Lausanne, le 19 février 2021

### Tree of SARS-CoV-2 entry into Europe



Michael Worobey et al. Science 2020;370:564-570

### Personnes responsables SYNLAB Lausanne



Dr. Valeria di Lorenzo  
FAMH Microbiologie



Ms. Sc. Fiona Pigny  
Candidate FAMH en Microbiologie

### Auteur



Dr. D. Phil. Michael Morris, Directeur de génétique  
SYNLAB Suisse, FAMH Génétique Médicale