



# Émergence de variantes potentiellement préoccupantes du SARS-CoV-2 : SARS-CoV-2 VOC 202012/01 et SARS-CoV-2 501Y.V2

Revue de la situation épidémiologique et des  
connaissances actuelles

Mesures et recommandations pour la surveillance et  
la prévention



RÉPUBLIQUE TUNISIENNE  
MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Bulletin de veille scientifique de l'ONMNE sur l'émergence de Nouvelles Variantes du SARS-CoV-2



المركز الوطني للأمراض  
الجديدة والمستجدة

Observatoire National des  
Maladies Nouvelles et Emergentes

08/01/2021

Observatoire National des Maladies Nouvelles et Émergentes

**Auteurs :** Dr Mouna Safer, Dr Sonia Dhaouadi, Dr Molka Osman, Dr Aicha Hechaichi, Dr Hajer Letaief  
et Pr Nissaf Bouafif ép Ben Alaya



## Résumé

Bien qu'il soit connu et attendu que le virus SARS-CoV-2 change constamment par mutation conduisant à l'émergence de nouvelles variantes, les analyses préliminaires au Royaume-Uni et en Afrique du Sud suggèrent que ces variantes sont plus transmissibles que les variantes circulantes précédemment. Il n'y a aucune preuve à ce stade d'une augmentation de la gravité de l'infection associée aux nouvelles variantes.

Les variantes identifiées soulignent l'importance du séquençage du SRAS - CoV-2 et du partage des données de séquence au niveau international.

Du fait que le risque d'importation et de diffusion de ces nouvelles variantes est élevé, des mesures de précaution pour prévenir et contrôler leur introduction et propagation en Tunisie ont été prises et comprennent :

- La suspension de tous les vols en provenance des zones avec une circulation autochtone des nouvelles variantes potentiellement préoccupantes ;
- L'identification immédiate des voyageurs en provenance des zones affectées par les nouvelles variantes à l'arrivée en Tunisie à travers l'application E7mi et le formulaire de santé.
- Les voyageurs en provenance des zones à risque dont la date d'arrivée en Tunisie est antérieure à la mise en place des mesures suscitées doivent:
  - o Respecter la quatorzaine dans des lieux dédiés
  - o Être prélevés et testés par RT-PCR, si testés positifs :
    - ils doivent être isolés jusqu'à la guérison selon les protocoles actuellement en vigueur
    - Leurs contacts doivent être mis en quatorzaine et suivi pendant 14 jours à partir de la dernière date de contact
- Les laboratoires sont appelés à analyser et à séquencer les isolats du virus SARS-CoV-2 pour identifier les mutations, surtout celles des nouvelles variantes, en temps opportun.
- Si des cas infectés par cette nouvelle variante du SRAS-CoV-2 ou d'autres nouvelles variantes du SRAS-CoV-2 potentiellement préoccupantes sont identifiés, les laboratoires doivent les notifier immédiatement à l'Observatoire National des Maladies Nouvelles et Émergentes.
- Les cas de réinfection par le SARS-CoV-2 doivent être suivis et systématiquement séquencés.



## Rappels sur la structure et variabilité du SARS-CoV-2 (1)

### 1-Classification

Le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2) appartient à la famille des Coronaviridae, genre Betacoronavirus, sous-genre Sarbecovirus (2). Six autres coronavirus peuvent infecter l'Homme (SARS-CoV-1, MERS-CoV, HKU1, OC43, NL63 et 229E).

### 2-Structure du virion et de son génome

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à capsid hélicoïdale dont le génome est constitué d'ARN simple brin de polarité négative d'environ 30 000 nucléotides. Le virion de SARS-CoV-2 comporte de l'intérieur de la particule vers l'extérieur : le génome constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, directement traduisible en protéines, entouré d'une capsid de type hélicoïdale formée de protéine N, une matrice formée de protéine M puis une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées la glycoprotéine S (spike), la petite protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine-estérase (HE) (figure 1)(2). La protéine S contient deux sous-unités, S1 et S2. Dans la sous-unité S1, se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD, Receptor Binding Domain) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM, Receptor-Binding Motif). La sous-unité S2 contient notamment le peptide de fusion. **Cette protéine S induit la production d'anticorps neutralisants par le sujet infecté.** Les RBD du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV-1 sont similaires avec des insertions nucléotidiques communes qui interagissent avec le principal récepteur du virus qui est l'ACE2. Néanmoins, le pourcentage d'homologie de séquence nucléotidique entre SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 n'est que d'environ 50 % dans le RBM alors qu'il est d'environ 80 % dans le reste du RBD.

Le génome d'une longueur d'environ 29,8 à 29,9 kbases comporte 10 cadres de lecture ouverts (open reading frames, ORF) et code environ 30 protéines (3). Dans sa partie 5', se trouve une séquence non codante puis l'ORF1ab codant une polyprotéine non-structurale (21 290 nucléotides), scindée en 16 protéines non structurales, dont l'ARN polymérase ARN dépendante, les gènes codant les protéines de structure S (S1 et S2), E, M puis N. L'ORF1a code les protéines 1 à 11 et l'ORF1b celles de 12 à 16 (4, 5).

Six gènes codant des protéines accessoires sont présents entre les gènes des protéines de structure (figure 2)(3).

Le principal récepteur du SARS-CoV-2 est l'ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) qui est très largement exprimé à la surface de différentes cellules de l'organisme humain. Il se trouve en effet à la surface des cellules de l'épithélium du nez, de la trachée, des



bronches, des glandes séreuses bronchiques, des alvéoles pulmonaires, des monocytes et macrophages alvéolaires, des cellules endothéliales et des myocytes des vaisseaux sanguins, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules épithéliales des tubules rénaux et des neurones(4).

### 3-Variabilité et évolution génétique du SARS-CoV-2

Le premier génome de SARS-CoV-2 a été publié le 24 janvier 2020 par Zhu et al.(6). Les études portant sur la variabilité génétique du SARS-CoV-2 ayant séquencé le génome complet sont disponibles soit dans Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>), soit dans la base GISAID (**Global Initiative on Sharing All Influenza Data, créée en 2008, <https://www.gisaid.org>**). Un groupe de travail sur l'évolution des séquences génomiques du SARS-CoV-2 a été créé à l'OMS et a débuté ses activités en juin 2020. A la date du 10 Décembre 2020, la base GISAID contenait 234737 séquences génomiques de SARS-CoV-2 (7).

Les origines de la variabilité génétique du SARS-CoV-2 sont **les phénomènes de mutation, délétion et recombinaison**. Le génome du SARS-CoV-2 étant non segmenté, il n'y a pas de phénomène de réassortiment (échange de segments de génome). La variabilité du SARS-CoV-2 est inférieure à celle attendue pour un virus à ARN. Cela semble être lié à sa capacité de relecture et de correction, lors de la réplication du génome viral, grâce à la protéine Nsp4 qui est une exonucléase qui excise les nucléotides erronés (8).

#### 3.1- Phylogénie des souches de SARS-CoV-2

Initialement, les types L et S ont été définis par Tang et al (9), sur la base de la mise en évidence, pour 103 génomes, de deux SNPs (Single Nucleotide Polymorphism), l'un situé dans l'ORF1ab et le second dans l'ORF8. Rambaut et al (10) ont ensuite proposé une classification avec deux lignées, A et B, A étant ancestrale, subdivisées en chiffres selon les régions considérées. Une lignée C a ensuite été ajoutée(10, 11). Désormais, l'évolution de la classification comporte la scission du clade L en clades V et G, ce dernier lui-même scindé en GR et GH et GV(12) . Le clade S est déterminé par l'ORF8, le clade V par l'ORF3a, et le clade G par le gène S (D614G).

La classification actuelle comporte 8 clades : V, L, S, G (scindé en GR, GH et GV) et O. Le clade S est déterminé par l'ORF8, le clade V par l'ORF3a, et le clade G par le gène S (D614G). **Dans le monde, les souches des clades G, GR et GH sont majoritaires.**



### 3.2-Taux de substitution/nucléotide/génome/an

Le taux de substitution/nucléotide/génome/an est estimé entre  $8 \times 10^{-4}$  et  $8,1 \times 10^{-3}$ . Ce taux est inférieur à celui observé pour le VIH ou le virus influenza, probablement en lien avec l'existence d'une activité correctrice.

### 3.3-Mutations majeures et impact sur la pathogénicité

La variabilité revêt une importance primordiale car elle définit le phénotype des souches, leur adaptation à l'hôte, leur tropisme, leur pathogénicité, la réponse immunitaire et leur capacité d'échappement au système immunitaire. La variabilité dans la protéine S et, en particulier le RBD, est importante à analyser. Nombreuses mutations aboutissant à un changement d'acide aminé dans plusieurs domaines ont été décrites jusqu'à ce jour, seulement celles présentes dans le gène S codant la protéine spike seront décrites.

**Le type L** défini initialement par Tang et al (9) avait une répartition géographique particulière, représentant **70% des cas à Wuhan**, et **était plus contagieux et agressif** que le type S minoritaire à Wuhan. **La mutation D614G** (Aspartate-Glycine) dans le gène S a été observée dès février et est désormais **largement distribuée dans le monde** (13, 14). En dehors de la Chine, du Japon et autres pays asiatiques et du Kazakhstan, elle est majoritaire dans l'ensemble des pays du monde (GISAID mi Novembre 2020). Cette mutation entraînerait **une augmentation de la transmissibilité** et de la **létalité des souches** qui en sont porteuses (15). La glycine en 614 déstabiliserait la protéine S (15). Cependant, d'autres études, en particulier celle de Korber et al (16), ont indiqué que cette mutation n'aurait aucun impact en termes d'augmentation de la sévérité de la maladie. Benvenuto et al (17) ont suggéré que la mutation D614G (région RBD de la sous-unité S1) de toutes les souches italiennes étudiées du 29 Janvier 2020 au 27 Avril 2020 entraînerait une augmentation de la capacité de torsion de la protéine, favorisant sa liaison au récepteur. Par ailleurs, deux mutations dans le gène N et retrouvées dans 56% des souches étudiées (AGG>AAA 649/651 et GGA>CGA 652/655) entraînaient également une baisse de stabilité et une augmentation de la capacité de torsion. Une seconde mutation jouerait un rôle dans la stabilité de la protéine S : G1124V (domaine S2 qui assure la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique) (14).



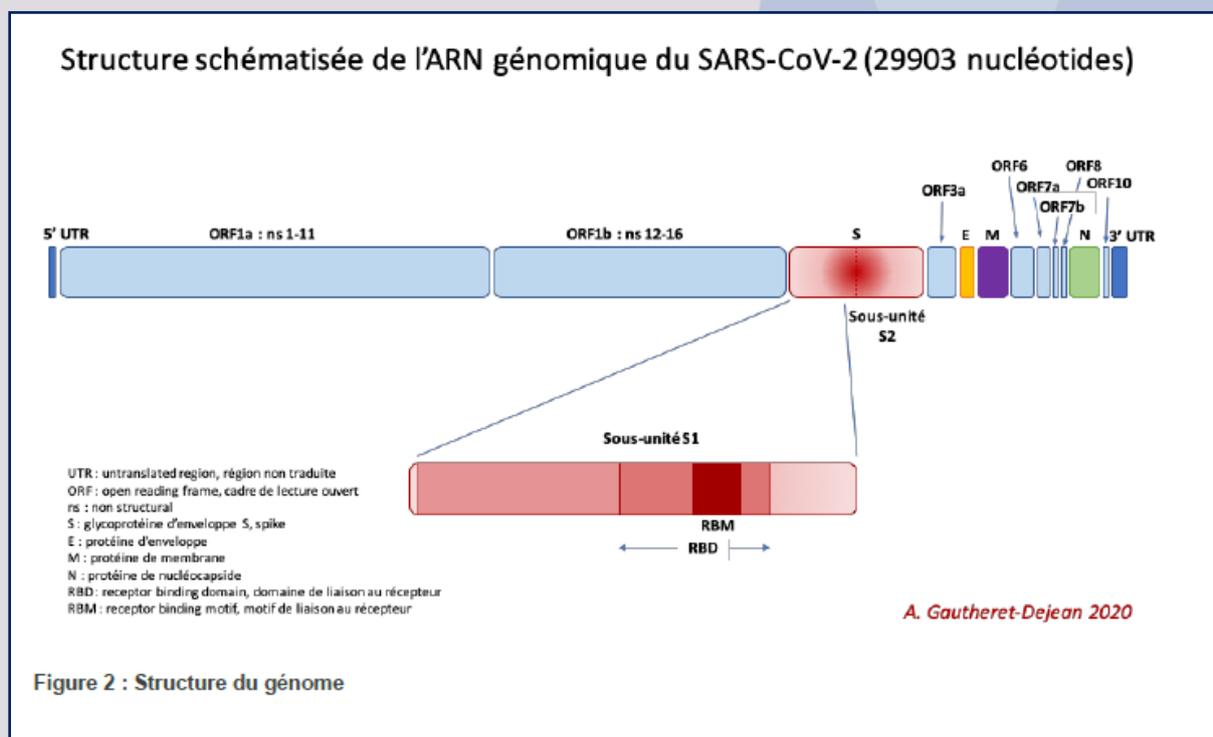
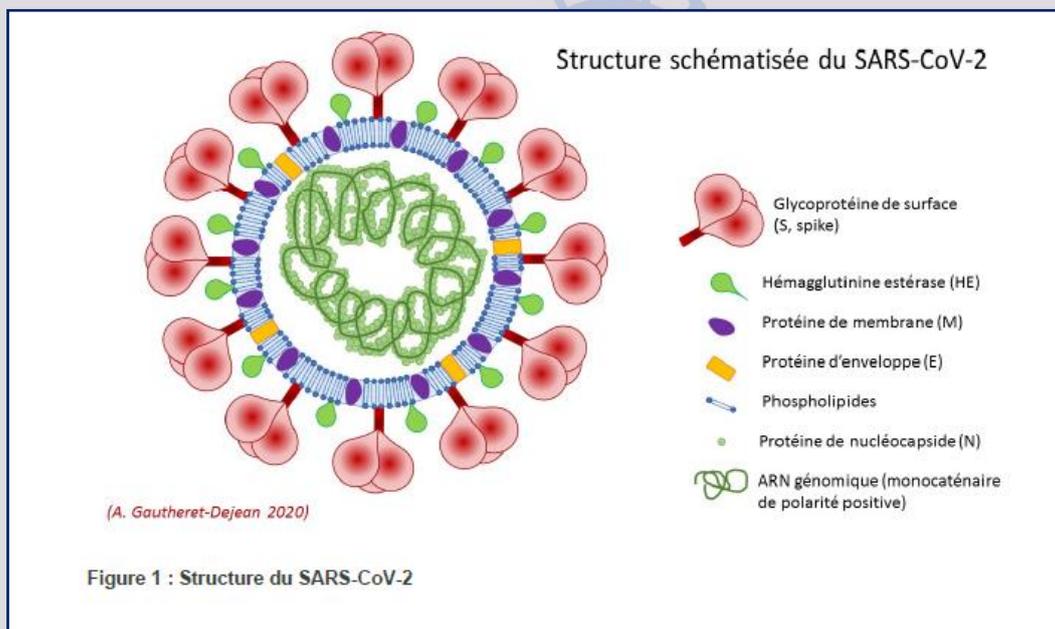
Depuis septembre 2020, les mutations A222V et S477N ont émergé en Europe, et en particulier en France, touchant environ 12% et 30% des souches, respectivement. La mutation A222V définit le clade GV. Ces deux mutations auraient un impact sur la stabilité de la liaison au récepteur inférieur à celui de la mutation D614G. La mutation Y453F est apparue récemment dans des élevages de vison au Danemark, et touche également des souches humaines (18). Il est difficile, à partir des données du GISAID, d'évaluer le pourcentage des autres mutations dans le monde. Kim et al(12) ont analysé 4 254 génomes de la base GISAID et ont mis en évidence 1 352 mutations non-synonymes réparties dans 12 gènes, en particulier les ORF1a, ORF1b, S, ORF3a et N. Pour 3498 souches, 182 mutations non-synonymes étaient présentes dans le gène S, 27 mutations non synonymes dans la région RBD dans la région adjacente au site de fixation à l'ACE2. Deux mutations V483A et G576S décrites pour le MERS-CoV et le SARS-CoV-1 sont liées à l'affinité pour le récepteur. La mutation D614G représentait 13% des mutations non synonymes adjacent le site polybasique de clivage (PBCS, site d'action de protéase entre S1 et S2) (31). La mutation R682Q aurait un effet sur la structure et la fonction des protéines S1 ou S2. Tiwari et Mishra (19) ont analysé 591 génomes complets de SARS-CoV-2. Ils ont mis en évidence 100 substitutions dont 57 entraînaient un changement d'acide aminé et cela principalement dans la protéine S. L'impact pourrait être une augmentation de la virulence, par homologie à ce qui a été observé pour la grippe. En revanche, les régions Nsp7-10, 16, E et ORF6 avaient une similarité en acides aminés de 100% et les gènes les moins variables étaient ORF10 et E et seraient de bons candidats pour le développement d'anticorps et de vaccins (19). Wang et al (20) ont mis en évidence une mutation en position 1099 du gène S sans indiquer des conséquences. Cheng et al ont montré qu'un motif proche de la région de clivage S1/S2 du SARS-CoV-2 (PBCS) se comportait comme super antigène, capable de stimuler de façon polyclonale de nombreux lymphocytes T. Les interactions virus/ TCR étaient stabilisées et augmentées en présence de la mutation D839Y/E présente dans les souches européennes (21).



### 3.4-Impact de la variabilité sur l'échappement au système immunitaire

Cette évaluation a été menée essentiellement sur le versant humoral de la réponse et notamment sur l'échappement aux anticorps neutralisants. Plusieurs équipes ont pu rapidement isoler et produire des anticorps neutralisants monoclonaux anti-SARS-CoV-2 (22, 23). L'utilisation de ces anticorps en monothérapie in vitro dans des modèles de pseudo-infections avec des virus chimériques de type VSV/SARS-CoV-2 ont aboutit rapidement à la sélection de mutants viraux insensibles à la neutralisation, cette insensibilité étant liée à l'apparition de mutations notamment dans les domaines RBD de la protéine spike (22, 23). Cependant, l'utilisation de plusieurs anticorps (situation en post-infection ou post-vaccination), permet d'éviter l'apparition de telles mutations (22, 23). In vivo, l'évolution virale et l'apparition/maintien de mutations de résistance dépendent de la pression de sélection du système immunitaire. L'étude des infections par les coronavirus banals responsables de rhume a permis de mieux comprendre la biologie des coronavirus et leur évolution face au système immunitaire. Le HCoV-229E a développé un mécanisme qui l'aide à survivre et à se développer. Le RBD de ce virus est composé de trois parties qui varient considérablement d'une souche à l'autre. Grâce à cette variation, les anticorps sont incapables de détecter de nouvelles souches, alors que les RBD conservent et même améliorent leur affinité pour la cellule cible. De plus, les RBD alternent entre des états visibles et masqués (24).

La plupart des populations à l'échelle mondiale étant encore susceptibles au SARS-CoV-2, il est peu probable que l'immunité soit actuellement un facteur majeur dans l'évolution du virus. Mais à mesure que l'immunité de la population s'accroît, que ce soit par infection ou par vaccination, un phénomène, à bas bruit, de mutations qui échappent au système immunitaire pourrait survenir, aidant le SARS-CoV-2 à s'établir de façon permanente, ce qui pourrait par ailleurs changer sa pathogénicité, induisant des symptômes généralement légers lorsqu'il va infecter des individus qui ont développé une immunité résiduelle suite à une infection ou une vaccination antérieure. Des souches virales présentant des mutations de leur domaine RBD sont présentes à des niveaux très faibles parmi les populations infectées (25). La mutation D614G pourrait même faire du virus une cible plus facile pour les vaccins. En effet, l'équipe de D. Montefiori a montré dans une étude récente que les anticorps post-vaccinaux (vaccins ARN) obtenus chez la souris, le macaque et l'homme avaient des pouvoirs neutralisants plus importants vis-à-vis des virus G que des virus D (26).





## Contexte d'émergence de nouvelles variantes

Au cours des dernières semaines de l'année 2020 (S51-S53), le Royaume-Uni a enregistré une augmentation rapide des cas de COVID-19. Cette augmentation a été surtout observée dans le Sud-Est du pays, avec une augmentation de l'incidence hebdomadaire passant de 162 cas pour 100.000 habitants au cours de la semaine 49/2020 (première semaine de mois de décembre) à 344 pour 100.000 habitants au cours de la semaine 51/2020 (troisième semaine de mois de décembre) (augmentation de 51%) (27).

Cette augmentation a conduit à une investigation épidémiologique poussée et une analyse virologique renforcée avec séquençage du génome viral qui a permis d'identifier une grande proportion (> 50%) des cas appartenant à un nouveau clade phylogénétique unique. Cette variante est appelée *SARS-CoV-2 VUI 202012/01 (Variant Under Investigation, année 2020, mois 12, variante 01)* puis *SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (Variant Of Concern, année 2020, mois 12, variante 01)* ou *lignée B.1.1.7*.

Le 13 décembre 2020, 1108 cas COVID-19 de la nouvelle variante VOC 202012/01 ont été détectés grâce à la plateforme de surveillance du «COVID-19 Genomics UK Consortium» (28) dans 60 localités du Royaume-Uni. Le 14 Décembre 2020, les cas notifiés étaient concentrés à Londres, au Sud-Est et à l'Est de l'Angleterre. Cette nouvelle variante a été signalée à l'OMS par les autorités sanitaires du Royaume-Uni et de l'Irlande du Nord (29). Les investigations menées rétrospectivement ont montré que le premier cas de la nouvelle souche VOC 202012/01 remontait au 20 septembre 2020 au Royaume-Uni (7).

## Situation épidémiologique de la nouvelle variante SARS-CoV-2 VOC 202012/01 à la date du 8 Janvier 2021

Depuis la date du 14 Décembre et suite au dépistage et à la surveillance de tous les voyageurs ayant un lien épidémiologique avec les zones touchées, il y a eu l'identification de la nouvelle variante dans plusieurs autres pays.

A la date du 8 Janvier 2020 les pays ayant rapporté des cas de la nouvelle mutante sont au nombre de 39 : Royaume Unis, Danemark, Portugal, Italie, Islande, Pays-Bas, Espagne, Japon, Irlande, Inde, Israël, Belgique, Australie, Canada, Corée de Sud, Finlande, Norvège, Chine, Suisse, Jordanie, Allemagne, France, Suède, Singapour, Liban, Etas Unis, Turquie, Chili, Malte, Pakistan, Émirats Arabes Unis , Brésil, Luxembourg, Nouvelle-Zélande, Chypre, Thaïlande, Taïwan, Vietnam et Jamaïque(30).

La répartition des cas de la variante VOC 202012/01 par pays, leurs nombre et leurs caractéristiques épidémiologiques sont résumés dans le tableau 1. La distribution géographique de la variante VOC 202012/01 est illustrée dans les figure 3 et 4<sup>1</sup>.

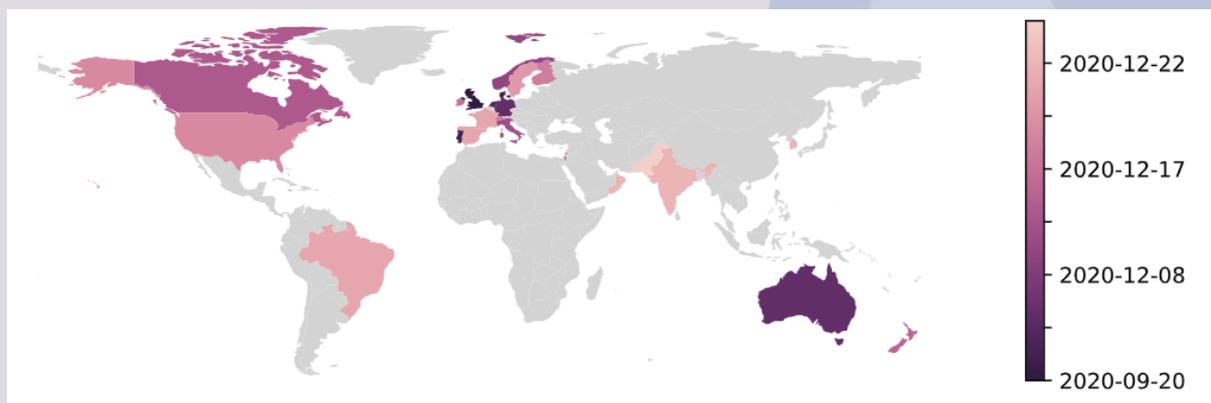


Figure 3 : Date du premier B.1.1.7 détecté

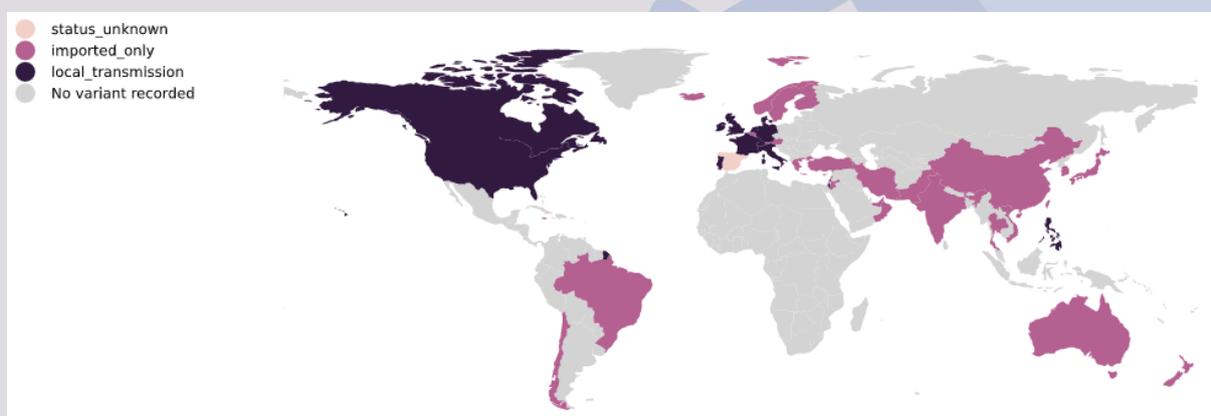


Figure 4 : Carte de la transmission locale B.1.1.7

<sup>1</sup> [https://cov-lineages.org/global\\_report\\_B.1.1.7.html](https://cov-lineages.org/global_report_B.1.1.7.html)



Tableau 1a : Nombre de cas et caractéristiques épidémiologiques de la nouvelle variante SARS-CoV-2 VOC 202012/01 par pays à la date du 8 Janvier 2020

Pays	Nombre de cas	Caractéristiques Épidémiologiques	Transmission Locale (30)	Source
Angleterre	8786	<b>Zone d'émergence de la nouvelle variante</b>	Oui	(7, 31, 32)
Danemark	76	<ul style="list-style-type: none"> <li>12 cas sont des contacts étroits de cas confirmés</li> <li>20 cas sont originaires du nord du Jutland, 20 de la région de la capitale, deux de la Zélande et quatre du sud du Danemark ;</li> <li>Deux cas sont des contacts étroits de personnes voyageant au Royaume Uni</li> <li>Deux cas ont eu un voyage récent au Brésil</li> <li>L'analyse phylogénétique indique que les neuf cas avec une séquence publiée avant le 25 décembre 2020 pourraient provenir d'une seule origine</li> </ul>	Oui	(7, 33)
Portugal	21:29 Décembre 35: 4 Janvier	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni</li> </ul>	Oui	(7, 34-36)
Italie	14:29 Décembre 18: 4 Janvier	<ul style="list-style-type: none"> <li>11 cas avec histoire de voyage au Royaume Uni</li> <li>3 cas avec lien épidémiologique des cas importés du Royaume Uni</li> </ul>	Oui	(7, 37, 38)
Islande	13	<ul style="list-style-type: none"> <li>12 cas avec histoire de voyage au Royaume Uni;</li> <li>un cas avec histoire de voyage au Danemark</li> </ul>	Non	(7, 35, 36)
Pays bas	23	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 cas sans notion de voyage au Royaume Uni;</li> <li>un cas avec histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Oui	(7, 39)
Espagne	9	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 cas avec histoire de voyage au Royaume Uni;</li> <li>3 contacts étroits de personnes voyageant au Royaume Uni</li> </ul>	Non	(7, 40)
Japon	8	<ul style="list-style-type: none"> <li>7 cas avec histoire de voyage au Royaume Uni;</li> <li>un contact étroit d'un cas confirmé</li> <li>4 cas asymptomatiques</li> </ul>	Non	(7, 41)
Irlande	11		Oui	(7, 35, 36)
Inde	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	(7, 42)
Belgique	4	Historique de voyage inconnu	Non	(44)
Australie	4:29 Décembre 56: 4 Janvier	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> <li>Deux cas à la Nouvelle-Galles du Sud et deux cas à Victoria</li> </ul>	Non	(7, 45)
Canada	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deux cas avec historique de voyage inconnu</li> <li>Deux cas sans notion de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Oui	(7, 46, 47)
Corée de Sud	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	(7, 48)
Finlande	14	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	(7, 49)
Norvège	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	(7, 50)
Chine	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	(7, 51)
Suisse	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	(7, 52)
Jordanie	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	(53)
Allemagne	2:29 Décembre 3: 4 Janvier	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> <li>Trois contacts étroits asymptomatiques en cours d'investigation</li> </ul>	Oui	(7, 54)
France	14	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	(7, 55)
Suède	10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	(7, 56)
Singapour	1:29 Décembre 6: 4 Janvier	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	(7, 57)
Liban	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	(58)
États Uni d'Amérique	11	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non précisé</li> </ul>	Oui	(7)
Jamaïque	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non précisé</li> </ul>	Non	(7)
Brésil	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non précisé</li> </ul>	Non	(7)
Pakistan	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non précisé</li> </ul>	Non	(7)
Suisse	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non précisé</li> </ul>	Non	(7)
Nouvelle-Zélande	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	
Luxembourg	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	
Oman	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histoire de voyage au Royaume Uni;</li> </ul>	Non	



## Propriétés Génomiques et Caractéristiques Epidémiolo-Cliniques de la variante SARS-CoV-2 VOC 202012/01

### 1/ Propriétés Génomiques

La nouvelle variante est définie par la présence d'une gamme de **14 mutations** et **3 délétions**. Certaines de ces mutations peuvent influencer la transmissibilité du virus chez l'homme :

La variante appartient au clade **Nextstrain 20B** (59, 60), au **clade GISAID GR** (7, 61) et à la **lignée B.1.1.7**.

Trois de ces mutations ont des effets biologiques potentiels qui ont été décrits précédemment :

- **La mutation N501Y** est la modification d'un acide aminé dans les six résidus clés dans le domaine de liaison au récepteur (RBD) et a été identifiée comme une affinité de liaison croissante avec l'ACE2 humaine et murine. D'après la base de données GISAID (7), cette même mutation N501Y a été signalée dans plusieurs pays, dont l'Afrique du Sud. Une des séquences a montré que la mutation N501Y du virus signalée au Royaume-Uni et en Afrique du Sud n'avait pas la même origine.
- Une autre mutation importante sur le plan biologique, **P681H**, a été identifiée au niveau du domaine de liaison au récepteur. Enfin, **la délétion en position 69/70** s'est avérée modifier les résultats de certains tests PCR qui ciblent le gène S. La plupart des tests PCR dans le monde ciblent plusieurs gènes et, par conséquent, l'impact de cette variante sur les tests de diagnostic ne devrait pas être significatif.

Le clade diffère par 29 substitutions de nucléotides de la souche originale de Wuhan.

Trois séquences du Danemark et une d'Australie, à partir d'échantillons collectés en novembre 2020, se regroupent avec la variante britannique, indiquant très probablement qu'une propagation internationale s'est produite.



## 2/ Caractéristiques Epidémiocliniques

Les recherches sur les caractéristiques Epidémiocliniques (formes cliniques sévères, mortalité, groupe d'âge plus exposés ...) restent limitées et on ne dispose pas de publications scientifiques jusqu'à la date de publication de cette synthèse.

### **2.1- Transmissibilité de la nouvelle variante SARS-CoV-2 VOC 202012/01**

Les résultats préliminaires des études épidémiologiques et de modélisation suggèrent que le SARS-CoV-2 VOC 202012/01 a augmenté de transmissibilité. En effet, le Groupe consultatif du Royaume-Uni sur les menaces des virus respiratoires nouveaux et émergents (NERVTAG : New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group) a déclaré que sur la base d'une analyse préliminaire des données génomiques, on pouvait s'attendre à une augmentation de la transmission de la variante VOC 202012/01 plus élevée que les autres variantes en circulation au Royaume Uni de l'ordre de 71% (IC à 95%: 67% -75) avec une augmentation absolue de taux de reproduction effectif ( $R_t$ ) entre 0,39 et 0,93. En utilisant un modèle à effets aléatoire le  $R_t$  a été estimé à 0,74 [IC à 95%: 0,44-1,29](62).

Une analyse complémentaire menée par le centre de modélisation mathématique des maladies infectieuses (CMMID) appliquant un modèle mathématique structuré par âge, région, avec plusieurs indicateurs épidémiologiques dans sept régions de l'Angleterre et de surveillance génomique du COVID-19 du « Genomics UK Consortium » a estimé que la transmission de la nouvelle variante est augmentée de 56% (IC à 95%: 50-74%) par rapport aux variantes circulantes préexistantes du SRAS-CoV-2(63). Des résultats préliminaires ont montré qu'il peut y avoir une association entre l'infection par la nouvelle variante et l'augmentation de la charge virale. Le NERVTAG a rapporté qu'il y a une diminution de la valeur du cycle seuil ( $C_t$ ) de la RT-PCR d'environ deux pour cette variante par rapport aux autres variantes, ce qui correspond à une augmentation de la charge virale d'un facteur d'environ quatre (64) . Cette preuve est également étayée par le nombre de lectures de séquençage uniques, fournissant une estimation de l'augmentation de la charge virale d'environ un facteur de trois (65). Cette augmentation de la charge virale dans les échantillons respiratoires est susceptible d'être associée à une augmentation de l'excrétion du virus et à une transmissibilité accrue, mais cela reste à confirmer.



Il existe certaines preuves indiquant que le changement d'acide aminé N501Y est associé à une augmentation de la force de liaison au récepteur ACE2. Une étude a examiné toutes les substitutions possibles de protéines de pointe « RBD » en utilisant une plateforme spécifique avait montré une force de liaison accrue mesurée comme une augmentation  $\log_{10}$  de la constante de dissociation du complexe protéine de pointe-ACE2 de 0,24 (66). Il s'agit de la troisième augmentation la plus élevée mesurée dans l'étude, après Y453F et N501F. Aucune relation claire n'a été établie entre la liaison ACE2 et une transmissibilité accrue, mais il est plausible qu'une telle relation existe.

### **2.2- Pronostic de la nouvelle variante SARS-CoV-2 VOC 202012/01**

Certaines analyses ont indiqué qu'il n'y a pas de changement dans la gravité de la maladie (en se basant sur les indicateurs : durée d'hospitalisation et la mortalité à 28 jours), ou la survenue de réinfection entre les cas de la nouvelle variante par rapport aux autres virus du SRAS-CoV-2 circulant au Royaume-Uni(67). Le centre de modélisation mathématique des maladies infectieuses ne rapporte pas un risque plus important d'hospitalisations ou de décès de la nouvelle variante par rapport aux variantes préexistantes (63).

### **2.3- Impact de la variante SARS-CoV-2 VOC 202012/01 sur la performance des tests diagnostiques**

La délétion à la position 69 / 70del de la variante VOC 202012/01 s'est avérée affecter la performance de certains tests PCR diagnostiques avec une cible de gène S. La plupart des tests PCR utilisés dans le monde se basent sur plusieurs cibles et par conséquent, l'impact de la nouvelle variante sur les performances du test PCR n'est pas significatif.

Concernant la performance des tests rapides à Antigènes, il n'y a pas jusqu'à présent aucune donnée indiquant que la nouvelle variante aurait un impact négatif sur les tests de détection rapide de l'antigène. Étant donné que la plupart des tests de détection rapide d'antigène disponibles en commerce sont basés sur la détection de la nucléoprotéine SARS-CoV-2, leurs performances ne devraient pas être affectées par les modifications de la protéine de pointe. Quelques tests de détection rapide de l'antigène sont basés sur la détection de la protéine de pointe et on ne peut pas exclure que les mutations identifiées auraient un effet sur leur performance. Cependant, cinq dispositifs à flux latéral, tous ciblant la protéine de nucléocapside qui présente deux changements d'acides aminés pour VOC 202012/01 (D3L et S235F), validés au Royaume-Uni, répondent toujours aux critères de performance minimaux pour cette variante (68).



## 2.4 Impact potentiel de la nouvelle variante VOC 202012/01 sur l'efficacité du vaccin sur la fréquence de réinfection

Les mutations observées dans la nouvelle variante sont liées au site de liaison au récepteur et à d'autres structures de surface, ce qui peut altérer les propriétés antigéniques du virus. Sur la base du nombre et de l'emplacement des mutations de protéines de pointe, une certaine réduction de la neutralisation par les anticorps est possible, **mais il n'y a pas encore de preuve d'un risque accru de réinfection ou d'un impact sur l'efficacité vaccinale.** Aucune donnée phénotypique n'est disponible pour cette nouvelle variante et aucune donnée n'est disponible sur la capacité neutralisante des anticorps vaccinaux.

Comme la plupart des nouveaux vaccins candidats sont basés sur la séquence de protéines de pointe, il est donc essentiel de surveiller les changements dans cette protéine parmi les souches de SRAS-CoV-2 en circulation et d'évaluer les changements antigéniques possibles. Les données disponibles sur d'autres mutations différentes de la protéine de liaison au récepteur ne semblent pas avoir un impact significatif sur la capacité des sérums de sujets vaccinés avec le vaccin à base d'ARNm Pfizer / BioNTech à neutraliser ces variantes (69). La caractérisation antigénique de la nouvelle variante est en cours et les résultats sont attendus dans les semaines à venir. Il sera important de surveiller l'efficacité sur le terrain des vaccins COVID-19 utilisés, en incluant des analyses spécifiques de la nouvelle variante. La surveillance des échecs de primo-vaccination à l'aide de résultats spécifiques à la nouvelle variante peut également aider à comprendre s'il y a un impact sur l'efficacité du vaccin.



## Propriétés Génomiques et Caractéristiques Epidémiocliniques de la variante SARS-CoV-2 501Y.V2

Le 18 décembre 2020, les autorités sanitaires de l'Afrique du Sud ont signalé la détection d'une nouvelle variante du SRAS-CoV-2 qui se propage rapidement dans trois provinces d'Afrique du Sud (70). Cette variante a été nommée **501Y.V2**, en raison d'une mutation N501Y. Elle est définie par de multiples changements protéiques de pointe présents dans tous les virus du clade (**D80A, D215G, E484K, N501Y et A701V**). Les virus collectés plus récemment ont des changements supplémentaires (L18F, R246I, K417N et délétion 242-244) (71). Trois des modifications (K417N, E484K et N501Y) se trouvent dans la protéine de liaison au récepteur. La variante appartient au **clade Nextstrain 20C** (59, 60), au **clade GISAID GH** (7, 61), et la **lignée B.1.351**. L'analyse phylogénétique a montré que la variante 501Y.V2 de l'Afrique du Sud et la variante SARS-CoV-2 VOC 202012/01 du Royaume-Uni sont différentes. L'Afrique du Sud a séquencé et publié les génomes de 912 échantillons collectés entre le 1er septembre et le 25 décembre 2020. Jusqu'à présent, plus de 300 cas avec la nouvelle variante ont été confirmés en Afrique du Sud (72). La variante est apparue au début août à la province du Cap oriental (71). Selon l'analyse effectuée par la Plateforme de recherche, innovation et séquençage au Kwazulu-Natal, la nouvelle variante a concerné presque tous les cas analysés par séquençage du génome jusqu'à mi-novembre 2020 (73). Le 22 décembre 2020, deux cas géographiquement distincts de cette nouvelle variante ont été détectés au Royaume-Uni (74). Les deux sont des contacts d'individus symptomatiques revenant d'Afrique du Sud.

A la date du 08 Janvier 2021 (Figures), cette nouvelle variante a été détectée en Afrique du Sud (349), Royaume-Uni (29), Botswana (6), Suisse (2), Australie (2), France (2), Finlande (1), Corée du Sud (1), Suède (1)<sup>2</sup>.

Le séquençage de routine par les autorités sanitaires sud-africaines a révélé à partir du 16 Novembre 2020 que cette nouvelle variante du SRAS-CoV-2 avait largement remplacé d'autres variantes SRAS-CoV-2 circulant dans les provinces du Cap oriental, du Cap-Occidental et du KwaZulu-Natal. Des résultats préliminaires des études menées ont indiqué que **cette variante était associée à une charge virale plus élevée et à une propagation plus rapide**, ce qui peut être lié à une transmissibilité plus élevée.

<sup>2</sup> [https://cov-lineages.org/global\\_report\\_B.1.351.html](https://cov-lineages.org/global_report_B.1.351.html)

Aucune preuve n'est encore disponible pour déterminer si la gravité de l'infection est différente (73). Des études plus approfondies sont en cours pour déterminer les facteurs associés à l'augmentation de la transmissibilité, la gravité clinique de l'infection, les diagnostics de laboratoire, les traitements, les vaccins ou les mesures préventives de santé publique.

**Impact possible de 501.V2 sur l'efficacité du vaccin :** Comme pour le COV 202012/01, il n'y a pas actuellement suffisamment de preuves disponibles pour déterminer si le 501.V2 a des conséquences sur l'efficacité du vaccin. La caractérisation antigénique de cette nouvelle variante est en cours et les résultats sont attendus dans les prochaines semaines.

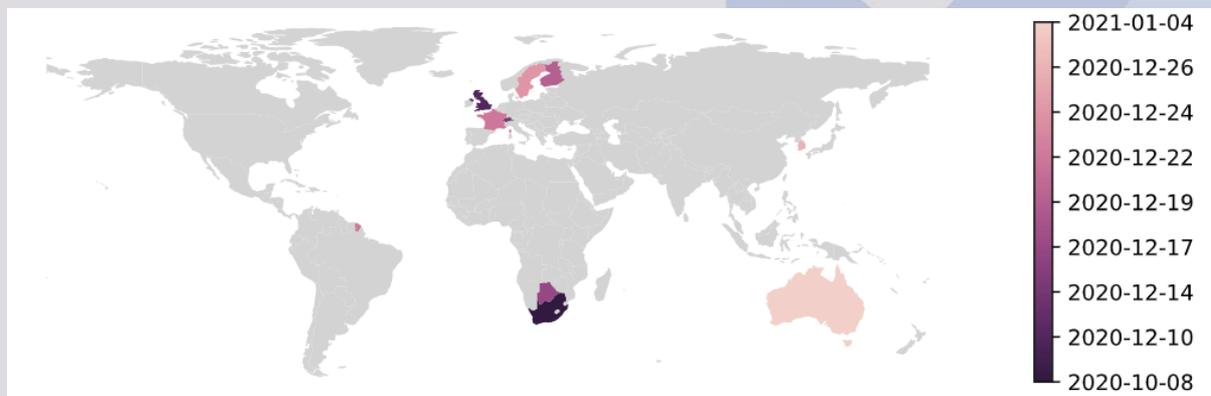


Figure 5: Date du premier B.1.351 détecté

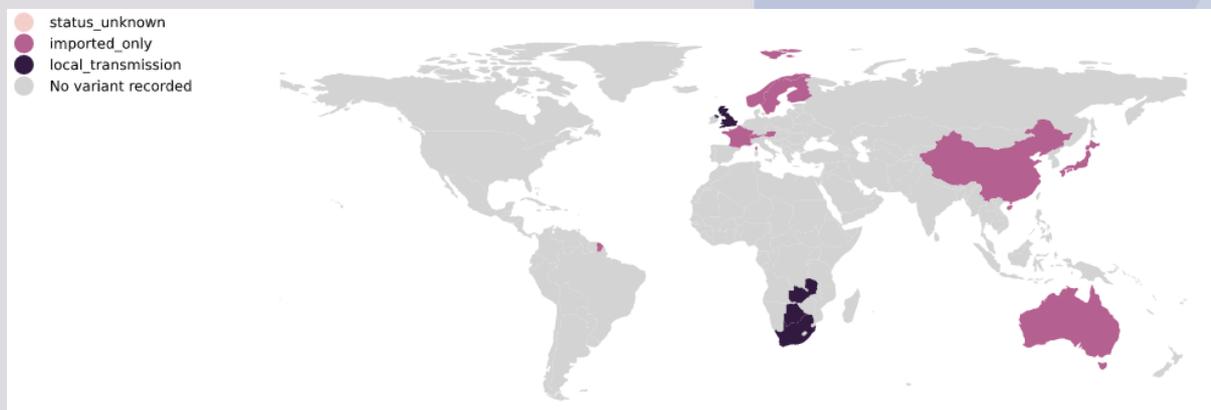


Figure 8: Carte de la transmission locale B.1.351



## Évaluation du risque liée à la circulation de nouvelles variantes potentiellement préoccupantes du SARS-CoV-2

Tous les virus, y compris le SARS-CoV-2, changent constamment par mutation et l'émergence d'une nouvelle variante est une occurrence attendue et n'est pas en soi une source de préoccupation. La plupart de ces mutations n'offriront pas un avantage sélectif au virus ou peuvent même nuire à sa propagation. Cependant, certaines mutations ou combinaisons de mutations peuvent conférer au virus un avantage sélectif, tel qu'une transmissibilité accrue via une augmentation de la liaison au récepteur ou la capacité à échapper à la réponse immunitaire de l'hôte en modifiant les structures de surface reconnues par les anticorps.

Des investigations approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre l'impact d'une mutation donnée sur les propriétés du virus, la modification de son pouvoir infectieux et de sa virulence ainsi que l'efficacité des tests de diagnostic, des traitements et des vaccins.

Le risque associé à l'introduction et à la propagation de nouvelles variantes potentiellement préoccupantes peut être considérée comme **élevée** en se basant sur les éléments suivants :

- **Une transmission plus élevée** : La transmissibilité du COV 202012/01 est estimée jusqu'à 70% plus élevée que les souches précédemment en circulation de SRAS-CoV-2 au Royaume-Uni. Les résultats préliminaires pour 501.V2 indiquent que la variante est associée à une charge virale plus élevée et une propagation plus rapide, ce qui peut être lié à une transmissibilité plus élevée.

- **Une propagation mondiale possible des nouvelles variantes potentiellement préoccupantes du SARS-CoV-2 avant leur première identification et la restriction des voyages** : Bien qu'il y a eu récemment des restrictions de voyages, la propagation des nouvelles variantes reste possible avant l'identification de ces variantes et la mise en place des mesures préventives (de Septembre à Décembre).

- **Impact important en termes d'hospitalisation et de décès dans les populations touchées par une propagation importante des nouvelles variantes potentiellement préoccupantes** : Bien que les résultats préliminaires rapportés au Royaume-Uni, en Afrique du Sud et d'autres pays qui ont détecté des cas de SRAS-CoV-2 VOC 202012/01 ou 501.V2, n'ont pas mis en évidence une preuve que la maladie soit plus sévère. Toutefois, une transmissibilité plus importante serait à l'origine d'une augmentation de nouveaux cas, d'hospitalisations et de décès même avec une sévérité comparable.

**Une sous estimation des cas des nouvelles variantes potentiellement préoccupantes du SARS-CoV-2** : Il existe une sous-détection connue de l'infection par le SRAS-CoV-2 en général (cas asymptomatiques, pauci symptomatiques). Le séquençage des cas de SRAS-CoV-2 positifs n'est effectué que pour une très petite minorité de cas dans la plupart des pays, il est donc très probable que le nombre de cas des nouvelles variantes de COV 202012/01 ou 501. V2 soit sous-estimé.



## Mesures de Santé Publique & Recommandations pour la surveillance et la prévention en Tunisie

Étant donné que les nouvelles variantes du SRAS-CoV-2 pourraient avoir un impact sur les propriétés antigéniques, la transmissibilité ou la gravité de la maladie, il est primordial d'identifier et de suivre ces variantes par le séquençage des isolats de virus afin d'adapter la riposte nationale au COVID-19.

Les principales mesures mises en place afin d'identifier et de limiter la propagation des nouvelles variantes sont :

1. Suspendre tous les voyages de et vers les zones avec une transmission communautaire autochtone avérée des nouvelles variantes.
2. Identifier immédiatement les personnes ayant un lien épidémiologique avec des cas confirmés de la nouvelle variante ou ayant des antécédents de voyage dans les zones à risque afin de les tester et isoler et suivre leurs contacts « contact tracing » dans le but d'identifier précocement et de limiter la propagation de la nouvelle variante.
3. Renforcer les laboratoires nationaux :
  - Séquencer les isolats de virus provenant de cas confirmé d'infection au SARS-CoV-2 ayant un lien épidémiologique avec les cas positifs de la nouvelle variante ou en provenance des pays avec une circulation avérée de la nouvelle variante
  - Renforcer l'activité de séquençage pour identifier les mutations et d'éventuelles nouvelles variantes.
  - Augmenter la représentativité des isolats sélectionnés pour le séquençage en fonction de la population et de l'emplacement géographique des infections afin d'identifier les variantes émergentes et d'évaluer leur propagation.

Plus particulièrement, les voyageurs venant des pays concernés par l'émergence de la nouvelle variante et ayant quitté la Tunisie avant la suspension des vols, les voyageurs ayant transité par les pays à risque et les personnes exceptionnellement autorisés à entrer en Tunisie pour des raisons de santé, professionnelles ou familiales, doivent respecter les mesures suivantes:

1. La présentation d'un résultat négatif de test "RT-PCR" ne dépassant pas les 72 heures à l'embarquement
2. La quarantaine systématique dans un lieu dédié pendant 14 jours à partir de la date d'entrée en Tunisie
3. La réalisation d'un prélèvement nasopharyngé pour un test RT-PCR entre le cinquième et le septième jour à partir de la date d'arrivée en Tunisie si asymptomatiques et dès l'apparition de signes si symptomatiques.
4. Une identification de tous les contacts étroits des cas confirmés positifs au SARS-CoV-2 sera réalisée précocement avec mise en quarantaine des contacts identifiés et prélèvements pour un test RT-PCR de tous les contacts
5. Un suivi des contacts étroits avec un test RT-PCR initial négatif. Pendant 14 jours à partir de la date du dernier contact. Un nouveau test sera indiqué si le contact présente des symptômes de la COVID-19 au cours du suivi.



## Mesures prises au niveau international :

Le 19 décembre 2020, les autorités britanniques ont annoncé que les zones touchées seraient soumises à des restrictions de niveau 4 à partir du 20 décembre et dans les semaines à venir. Les mesures incluent des recommandations aux résidents des zones les plus touchées pour limiter les mouvements et les déplacements, y compris les voyages internationaux, en dehors de ces zones, une réduction des rassemblements sociaux, des demandes de télé travail dans la mesure du possible et la fermeture des commerces non essentiels. Le gouvernement écossais a annoncé une interdiction de voyager entre l'Écosse et le reste du Royaume-Uni à partir du 26 décembre. En outre, plusieurs autres pays européens ont émis une interdiction immédiate des vols transportant des passagers en provenance du Royaume-Uni.

## Recommandations de l'OMS<sup>3</sup> :

- L'OMS conseille tous les pays de développer le séquençage systématique des virus isolés, de partager les données à l'échelle internationale et de signaler toutes les mutations identifiées.
- L'OMS recommande aux États membres de réexaminer régulièrement les mesures appliquées aux voyages internationaux conformément à l'article 43 du RSI (2005) et de continuer à fournir des informations et des justifications à l'OMS sur les mesures qui entravent notablement le trafic international. Les pays doivent également veiller à ce que les mesures affectant le trafic international soient fondées sur l'évaluation des risques basée sur des données probantes, cohérentes, proportionnées et limitées dans le temps.

---

• <sup>3</sup> Se référer aux orientations provisoires publiés par l'OMS intitulées "Considérations de l'OMS pour la mise en œuvre d'une approche fondée sur les risques pour les voyages internationaux dans le contexte de la COVID-19", ces orientations fournissent au pays une approche basée sur les risques dans la prise de décision afin d'atténuer les risques liés aux voyages internationaux, dans le but de réduire l'exportation, l'importation et la transmission ultérieure du SARS-CoV-2 tout en évitant d'entraver inutilement le trafic international.



## REFERENCES

1. Haute Autorité de Santé. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2: Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. Novembre 2020. 2020 [cited 2020 20 Décembre]. Available from: [www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221567/fr/aspects-immunologiques-et-virologiques-de-l-infection-par-le-sars-cov-2](http://www.has-sante.fr/jcms/p_3221567/fr/aspects-immunologiques-et-virologiques-de-l-infection-par-le-sars-cov-2).
2. Leila M, Sorayya G. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2020;10.
3. Khailany R, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep.* 2020.
4. Jungreis I, Sealfon R, Kellis M. Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations. *bioRxiv* 2020.
5. Chen W-H, Hotez PJ, Bottazzi ME. Potential for developing a SARS-CoV receptor-binding domain (RBD) recombinant protein as a heterologous human vaccine against coronavirus infectious disease (COVID)-19. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2020:1-4.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 2020.
7. Global initiative on sharing all influenza data GISAID [cited 2020 31 December]. Available from: [https://mendel.bii.a-star.edu.sg/METHODS/corona/current/MUTATIONS/hCoV-19\\_Human\\_2019\\_WuhanWIV04/hCoV-19\\_Spike\\_new\\_mutations\\_table.html](https://mendel.bii.a-star.edu.sg/METHODS/corona/current/MUTATIONS/hCoV-19_Human_2019_WuhanWIV04/hCoV-19_Spike_new_mutations_table.html).
8. van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infection, Genetics and Evolution* 2020:104351.
9. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review* 2020.
10. Rambaut A, Holmes EC, Hill V, OToole A, McCrone J, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 to assist genomic epidemiology. *bioRxiv* 2020.
11. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020;117(17):9241-3.
12. Kim J-S, Jang J-H, Kim J-M, Chung Y-S, Yoo C-K, Han M-G. Genome-Wide Identification and Characterization of Point Mutations in the SARS-CoV-2 Genome. *Osong Public Health and Research Perspectives* 2020;11(3):101.
13. Padilla-Rojas C, Lope-Pari P, Vega-Chozo K, Balbuena-Torres J, Caceres-Rey O, Bailon-Calderon H, et al. Near-Complete Genome Sequence of a 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Strain Causing a COVID-19 Case in Peru. *Microbiology Resource Announcements* 2020;9(19).
14. Maitra A, Sarkar MC, Raheja H, Biswas NK, Chakraborti S, Singh AK, et al. Mutations in SARS-CoV-2 viral RNA identified in Eastern India: Possible implications for the ongoing outbreak in India and impact on viral structure and host susceptibility. *Journal of Biosciences* 2020;45(1).
15. Becerra-Flores M, Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. *International Journal of Clinical Practice* 2020.
16. 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* 2020;182(4):812-27. e19.
17. Benvenuto D, Demir AB, Giovanetti M, Bianchi M, Angeletti S, Pascarella S, et al. Evidence for mutations in SARS-CoV-2 Italian isolates potentially affecting virus transmission. *Journal of Medical Virology* 2020.
18. Centre Européen de Surveillance et de Contrôle des Maladies (ECDC). Rapid Risk Assessment: Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink. 12 Novembre 2020. [cited 2020 31 Décembre]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/detection-new-sars-cov-2-variants-mink>.



19. Tiwari M, Mishra D. Investigating the genomic landscape of novel coronavirus (2019-nCoV) to identify non-synonymous mutations for use in diagnosis and drug design. *Journal of Clinical Virology* 2020;104441.
20. Wang M, Li M, Ren R, Brave A, van der Werf S, Chen E-Q, et al. International expansion of a novel SARS-CoV-2 mutant. *medRxiv* 2020.
21. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Rivas MN, Paschold L, Willscher E, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020;117(41):25254-62.
22. 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* 2020;9:e61312.
23. Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 2020;369(6506):1014-8.
24. Wong AH, Tomlinson AC, Zhou D, Satkunarajah M, Chen K, Sharon C, et al. Receptor-binding loops in alphacoronavirus adaptation and evolution. *Nature communications* 2017;8(1):1-10.
25. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell* 2020;182(5):1284-94. e9.
26. Weissman D, Alameh M-G, de Silva T, Collini P, Hornsby H, Brown R, et al. D614G spike mutation increases SARS CoV-2 susceptibility to neutralization. *Cell host & microbe* 2020.
27. Public Health England. Weekly national Influenza and COVID19 surveillance report -Week 50 report (up to week 49 data). 10 December 2020 [cited 2020 31 Décembre]. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/942969/Weekly\\_Flu\\_and\\_COVID-19\\_report\\_w50\\_FINAL.PDF](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/942969/Weekly_Flu_and_COVID-19_report_w50_FINAL.PDF).
28. COVID-19 Genomics UK Consortium [cited 2020 20 December]. Available from: <https://www.cogconsortium.uk/>.
29. Organisation Mondiale de Santé. Bulletin d'information sur les flambées épidémiques. Variant du SARS-CoV-2 - Royaume-Uni, 21 décembre 2020. Available from: <https://www.who.int/csr/don/21-december-2020-sars-cov2-variant-united-kingdom/fr/>.
30. B.1.1.7 report 2021-01-04, 04/01/2021 [cited 2021 4 January]. Available from: [https://cov-lineages.org/global\\_report\\_B.1.1.7.html](https://cov-lineages.org/global_report_B.1.1.7.html).
31. Hutcheon P. at Daily Record. Scotland has 18 confirmed cases of new Covid strain, announces chief medical officer. [cited 2020. 22 December ]. Available from: <https://www.dailyrecord.co.uk/news/politics/eighteen-new-covid-strain-cases-23200533>.
32. Moriarty G. at The Irish Time. First case of UK variant strain of Covid-19 confirmed in Northern Ireland. [cited 2020 23 Decemeber ]. Available from: <https://www.irishtimes.com/news/ireland/irish-news/first-case-of-uk-variant-strain-of-covid-19-confirmed-in-northern-ireland-1.4444730>.
33. Statens Serum Institut (SSI). Statens Serum Institut udgiver opdaterede tal for den engelske covid-19-virus variant. [cited 2020 24 December ]. Available from: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2020/statens-serum-institut-udgiver-opdaterede-tal-for-den-engelske-covid-19-virusvariant>.
34. Região Autónoma da Madeira - Governo Regional - Secretaria Regional de Saúde e Proteção Civil - COVID 19. Nova estirpe do vírus do Reino Unido [cited 2020 27 December ]. Available from: <https://www.madeira.gov.pt/Governo-Regional-Madeira/Dashboard/SaudeProtecaocivil/ctl/Read/mid/5847/InformacaoId/69151/UnidadeOrganicaId/9/CatalogoId/0>.
35. Early Warning and Response System of the European Union (EWRS). European Centre for Disease Prevention and Control. [cited 2020 20 December]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/early-warning-and-response-system-european-union-ewrs>.



36. Early Warning and Response System of the European Union (EWRS). European Centre for Disease Prevention and Control. [cited 2020 ]. [cited 2020 29 December]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/early-warning-and-response-system-european-union-ewrs>.
37. Ministero della Salute. COVID-19: Il Dipartimento Scientifico Militare del Celio ha sequenziato i virus di un soggetto positivo con stessa variante riscontrata in Gran Bretagna (Comunicato n. 322). . [cited 2020 21 December]. Available from: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioComunicatiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5713>.
38. Agenzia Nazionale Stampa Associata (ANSA). Variante Gb: individuati due casi in Lombardia. [cited 2020 26 December]. Available from: [https://www.ansa.it/lombardia/notizie/2020/12/26/variante-gb-individuati-due-casi-in-lombardia\\_4f51f163-d98c-4772-9715-455c234aa077.html](https://www.ansa.it/lombardia/notizie/2020/12/26/variante-gb-individuati-due-casi-in-lombardia_4f51f163-d98c-4772-9715-455c234aa077.html).
39. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Verspreiding Britse coronavirusvariant in Nederland. [cited 2020 29 December]. Available from: <https://www.rivm.nl/nieuws/verspreiding-britse-coronavirusvariant-in-nederland>.
40. Junta de Andalucía. Andalucía detecta cinco casos de la variante británica del coronavirus. .
41. Ministry of Health LaW. Outbreak of Patients with Novel Coronavirus Infection (Mutant Strain) [cited 2020 28 December ]. Available from: [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_15799.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_15799.html).
42. Ministry of Health and Family Welfare. Indian SARS-CoV-2 Genomics Consortium (INSACOG) Labs release initial results of Genome sequencing of mutant variant of SARS-CoV-2. [cited 2020 30 December ]. Available from: <https://pib.gov.in/PressReleaseIframePage.aspx?PRID=1684281>.
43. Ministry of Health. Four Cases of COVID-19 Variant found in the United Kingdom Have Been Discovered in Israel. [cited 2020 25 December]. Available from: <https://www.gov.il/en/departments/news/23122020-07>.
44. The Brussels Times. Netherlands bans flights from UK over new Covid mutation. [cited 2020 21 December]. Available from: <https://www.brusselstimes.com/news/belgium-all-news/146288/netherlands-bans-flights-from-uk-over-new-covid-mutation-found-coronavirus-variant-who/>.
45. Australian Government - Department of Health. Australian Health Protection Principal Committee (AHPPC) statement on new variant of the virus that causes COVID-19 [cited 2020 23 December ]. Available from: <https://www.health.gov.au/news/australian-health-protection-principal-committee-ahppc-statement-on-new-variant-of-the-virus-that-causes-covid-19>.
46. Government of Canada - Public Health Agency of Canada. Statement on the variants of COVID-19 virus found in Ontario. [cited 2020 28 December]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/news/2020/12/statement-on-the-variants-of-covid-19-virus-found-in-ontario.html>.
47. News.ontario.ca. Ontario Confirms First Cases of COVID-19 UK Variant in Ontario. [cited 2020 28 December ]. Available from: <https://news.ontario.ca/en/release/59831/ontario-confirms-first-cases-of-covid-19-uk-variant-in-ontario>.
48. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Coronavirus-19 Domestic outbreak status [cited 2020 28 December ]. Available from: <http://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501000000&bid=0015>.
49. Sosiaali- ja terveysministeriö. Uusien virusmuunnosten aiheuttamaa koronavirustautia todettu myös Suomessa. [cited 2020 28 December ]. Available from: <https://stm.fi/-/uusien-virusmuunnosten-aiheuttamaa-koronavirustautia-todettu-myos-suomessa>.
50. Folkehelseinstituttet (FHI) - Norwegian Institute of Public Health (NIPH). Engelsk virusvariant påvist hos to reisende til Norge. [cited 2020 27 December ]. Available from: <https://www.fhi.no/nyheter/2020/engelsk-virusvariant-pavist-hos-to-reisende-til-norge/>.
51. News.gov.hk. New COVID-19 strain found in HK [cited 25 December 2020]. Available from: [https://www.news.gov.hk/eng/2020/12/20201223/20201223\\_173543\\_256.html](https://www.news.gov.hk/eng/2020/12/20201223/20201223_173543_256.html).



52. Office fédéral de la santé publique (OFSP). COVID-19 : Nouvelle variante du coronavirus découverte dans deux échantillons en Suisse. [cited 2020 26 December]. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/aktuell/medienmitteilungen.msg-id-81829.html>.
53. Jordan News Agency. Jordan records first two cases of new COVID variant: MoH - لمصابين بفيروس كورونا المتحور قادمين من بريطانيا وزير الصحة : اكتشاف حالتين [cited 2020 28 December]. Available from: [https://petra.gov.jo/Include/InnerPage.jsp?ID=31164&lang=en&name=en\\_news](https://petra.gov.jo/Include/InnerPage.jsp?ID=31164&lang=en&name=en_news).
54. Robert Koch Institut (RKI). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Daily Situation Report of the Robert Koch Institute. [cited 2020 29 December]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Dez\\_2020/2\\_020-12-28-en.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Dez_2020/2_020-12-28-en.pdf?_blob=publicationFile).
55. Ministère des Solidarités et de la Santé. Première détection d'un cas de contamination au variant VOC 202012/01 du SARS-CoV-2. [cited 2020 26 December]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/premiere-detection-d-un-cas-de-contamination-au-variant-voc-202012-01-du-sars>.
56. Folkhälsomyndigheten - Public Health Agency of Sweden. Den brittiska virusvarianten påvisad i Sverige. [cited 2020 28 December]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2020/december/den-brittiska-virusvarianten-pavisad-i-sverige/>.
57. Reuters. Singapore confirms first case of new coronavirus variant found in UK. [cited 2020 26 December ]. Available from: <https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-singapore/singapore-confirms-first-case-of-new-coronavirus-variant-found-in-uk-idUSL4N2J4017>.
58. Hassan H. on Twitter. A case of the new surge of COVID19 was recorded on the ME 202 flight coming from London on December 21 [cited 2020 27 December ]. Available from: [https://twitter.com/Hamad\\_hassan20/status/1342415595774631937](https://twitter.com/Hamad_hassan20/status/1342415595774631937).
59. Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics* 2018;34(23):4121-3.
60. Nextstrain. Real-time tracking of pathogen evolution [cited 2020 24 December]. Available from: <https://nextstrain.org/>.
61. Shu Y, McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data—from vision to reality. *Eurosurveillance* 2017;22(13):30494.
62. Public Health England (PHE). Investigation of novel SARS-COV-2 variant: Variant of Concern 202012/01. [cited 2020 21 December ]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>.
63. Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday J, Pearson CA, et al. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. *medRxiv* 2020.
64. New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG). NERVTAG meeting on SARS-CoV-2 variant under investigation VUI-202012/01 [cited 2020 20 December]. Available from: <https://khub.net/documents/135939561/338928724/SARS-CoV-2+variant+under+investigation%2C+meeting+minutes.pdf/962e866b-161f-2fd5-1030-32b6ab467896?t=1608470511452>.
65. Golubchik T, Lythgoe KA, Hall M, Ferretti L, Fryer HR, MacIntyre-Cockett G, et al. Early Analysis of a potential link between viral load and the N501Y mutation in the SARS-COV-2 spike protein [cited 2020 25 December]. Available from: [https://www.coronavirus-fraser-group.org/files/files/updated\\_report\\_to\\_nervtag\\_oxford\\_20201222.pdf](https://www.coronavirus-fraser-group.org/files/files/updated_report_to_nervtag_oxford_20201222.pdf).
66. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KH, Dingens AS, et al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. *Cell* 2020;182(5):1295-310. e20.
67. Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant, Variant of Concern 202012/01 Technical briefing 2- 28 December 2020 [cited 2020 28 December]. Available from:



[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/948152/Technical\\_Briefing\\_VOC202012-2\\_Briefing\\_2\\_FINAL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948152/Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2_FINAL.pdf).

68. Public Health England. SARS-CoV-2 lateral flow antigen tests: evaluation of VUI-202012/01. [cited 2020 23 December]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/sars-cov-2-lateral-flow-antigen-tests-evaluation-of-vui-20201201/sars-cov-2-lateral-flow-antigen-tests-evaluation-of-vui-20201201>.

69. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Comirnaty - Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) - Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000 [cited 2020 22 December]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf).

70. South African Government. Minister Zweli Mkhize confirms 8 725 more cases of Coronavirus COVID-19. [cited 2020 20 December]. Available from: <https://www.gov.za/speeches/minister-zweli-mkhize-confirms-8-725-more-cases-coronavirus-covid-19-18-dec-2020-0000>.

71. 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 2020.

72. Africa CDC . Alert Notification: New SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations. [cited 2020 21 December ]. Available from: <https://africacdc.org/download/alert-notification-new-sars-cov-2-variant-with-multiple-spike-protein-mutations/>.

73. Salim S. Abdool Karim. The 2nd Covid-19 wave in South Africa:Transmissibility & a 501.V2 variant. [cited 2020 20 December ]. Available from: <https://www.scribd.com/document/488618010/Full-Presentation-by-SSAK-18-Dec>.

74. Public Health England (PHE). Confirmed cases of COVID-19 variant from South Africa identified in UK. [cited 2020 24 December]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/confirmed-cases-of-covid-19-variant-from-south-africa-identified-in-uk>.

75. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö. Uusien virusmuunnosten aiheuttamaa koronavirustautia todettu myös Suomessa. [cited 2020 29 December]. Available from: <https://stm.fi/-/uusien-virusmuunnosten-aiheuttamaa-koronavirustautia-todettu-myos-suomessa>.