

---

## Organisation de la surveillance génomique du SARS-CoV-2

Mise à jour au 01/07/2023

---

L'évolution génétique continue du SARS-CoV-2 est un phénomène normal mais qui peut mener à l'émergence de variants dits préoccupants. Il s'agit de variants qui, par leurs caractéristiques (en particulier en terme de transmissibilité, d'échappement à la réponse immunitaire et de sévérité) ont un impact accru en terme de santé publique. Il est donc essentiel de surveiller les variants du SARS-CoV-2 circulants et émergents pour anticiper au mieux leur impact sur la situation épidémique et le besoin de mesures de gestion complémentaires. Dans ce but, une stratégie nationale de surveillance génomique du SARS-CoV-2, définie par Santé publique France (SpF) et l'ANRS Maladies Infectieuses Emergentes (ANRS|MIE) dans le cadre du consortium EMERGEN (Consortium pour la surveillance et la recherche sur les infections à pathogènes EMERgents via la GENomique microbienne), en lien avec la Direction Générale de la Santé (DGS), a été mise en place depuis 2020.

La surveillance génomique du SARS-CoV-2 a deux objectifs principaux :

- Le suivi des variants circulant dans la population et l'évolution de leur part relative, afin d'évaluer et anticiper au plus tôt leur impact sur la dynamique épidémique et sur la santé des populations ;
- La détection et l'identification précoce de variants d'intérêt pour permettre leur isolement et caractérisation (transmissibilité, sévérité, échappement à la réponse immunitaire, à la réponse vaccinale ou à des traitements, populations touchées) via des investigations épidémiologiques et microbiologiques, ces dernières nécessitant de garantir en plus des séquences l'accès à des prélèvements non inactivés.

Les données ainsi collectées ont pour objectif l'information des décideurs, afin que les mesures de gestion (dont la vaccination et les traitements) puissent s'adapter de manière réactive et optimale aux changements de la dynamique et des caractéristiques de l'épidémie. Afin de remplir ces objectifs, cette surveillance s'articule autour de trois axes :

- Le **séquençage représentatif** qui permet d'avoir une vision globale des variants circulant à un instant donné ;
- Le **séquençage ciblé**, centré sur certains cas ayant une importance clinique et/ou en santé publique ;
- Le **séquençage interventionnel** permettant aux autorités locales d'investiguer des situations atypiques.

Pour consolider la stratégie nationale de séquençage, celle-ci évolue ainsi que le cadre juridique et financier gouvernant son organisation.

## 1. Les différents acteurs de la surveillance génomique du SARS-CoV-2 :

Le consortium EMERGEN a été créé en 2021 avec l'objectif d'augmenter les capacités de séquençage des pathogènes en France, en associant étroitement les activités de santé publique et de recherche. Il est piloté par Santé publique France (SpF), en charge de son volet surveillance, et l'ANRS|MIE, en charge de son volet recherche. La stratégie nationale de surveillance génomique développée dans le cadre du consortium EMERGEN s'appuie sur un système d'information dédié et une base de données (EMERGEN-DB, <https://emergen-db.france-bioinformatique.fr/>) a été mise en place pour centraliser et partager l'ensemble des résultats de séquençage du SARS-CoV-2 produits sur le territoire.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2023, le consortium EMERGEN a évolué et inclut deux types de laboratoires séquenceurs :

- Le Centre National de Référence Virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2, CNR-VIR), composé du laboratoire coordinateur des Hospices Civils de Lyon et de trois laboratoires associés qui sont l'Institut Pasteur (Paris), l'Institut Pasteur de Guyane et le CHU Saint Denis-La Réunion.
- Les laboratoires de virologie du réseau ANRS|MIE (la liste des laboratoires est disponible sur le site de l'ANRS|MIE : <https://www.anrs.fr/fr/actualites/818/emergen-liste-des-laboratoires-du-reseaux-anrs>).

Les laboratoires de ces deux réseaux séquent les prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 et s'engagent à respecter le cahier des charges rédigé par SpF, le CNR-VIR et l'Institut français de bio-informatique (IFB), disponible sur le site web de Santé Publique France. Entre autres, ce cahier des charges définit les modalités et délais de transmission des résultats de séquençage sur la base EMERGEN-DB citée précédemment.

## 2. Organisation de la surveillance génomique entre différentes indications de séquençage

### A. Séquençage représentatif

Le séquençage représentatif repose sur une sélection aléatoire d'échantillons à séquencer. L'objectif est d'obtenir un échantillonnage aussi représentatif que possible d'une population cible, en particulier en terme de couverture géographique.

Le séquençage représentatif est constitué aujourd'hui de deux dispositifs :

- **Les enquêtes Flash**, qui reposent sur une sélection aléatoire de prélèvements positifs par RT-PCR ; ils ont pour population cible la population positive au SARS-CoV-2. Elles sont à ce jour réalisées de manière hebdomadaires ;
- **La surveillance via le réseau Sentinelles**, dont les médecins généralistes envoient des échantillons pour diagnostic et séquençage, et ont pour population cible les personnes consultant en médecine libérale avec des symptômes respiratoires.

Dans tous les cas, cette surveillance devra s'adapter au nombre de prélèvements disponibles et à la stratégie de diagnostic/dépistage des infections respiratoires aiguës dont la Covid-19.

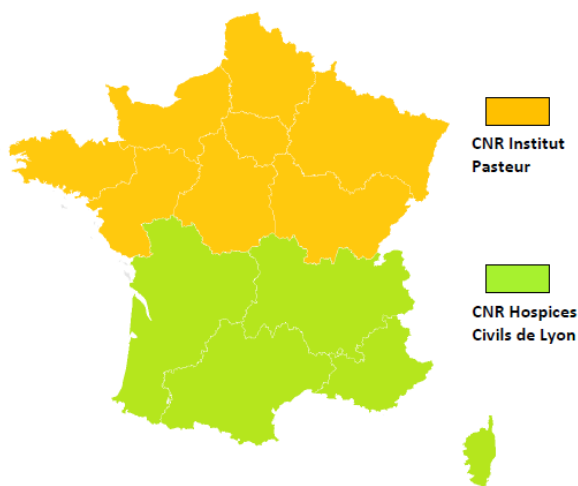
### i. Enquêtes Flash

Comme indiqué, les enquêtes Flash consistent en une sélection aléatoire de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 par RT-PCR. Seuls les prélèvements ayant une charge virale suffisante pour permettre un séquençage de qualité (Ct<28) sont sélectionnés pour les enquêtes Flash. Pour que ces résultats dressent un panorama précis de la circulation des variants sur le territoire, il convient de s'assurer de l'adhésion des laboratoires de première intention au dispositif et d'une bonne couverture géographique, que ce soit en métropole ou en outre-mer. Les volumes de prélèvements nécessaires à chaque enquête Flash sont calculés par SpF selon les recommandations de l'ECDC<sup>1</sup> en tenant compte de la dynamique épidémique. Les consignes de participation sont communiquées aux laboratoires de biologie médicale et aux laboratoires hospitaliers réalisant des tests RT-PCR COVID-19 via les cellules régionales de SpF, en lien avec les Agences Régionales de Santé (ARS).

Les jours d'enquête Flash, une proportion des prélèvements positifs au SARS-CoV-2 avec Ct<28 sélectionnés aléatoirement (conformément aux consignes diffusées par Santé publique France) doit être envoyée (en amont de tout test complémentaire) à l'un des quatre laboratoires du CNR-VIR.

#### Organisation des enquêtes Flash en métropole

En métropole, les prélèvements sont à envoyer au laboratoire CNR des Hospices Civils de Lyon ou au laboratoire CNR de l'Institut Pasteur de Paris selon la région du laboratoire préleveur en suivant la cartographie ci-dessous.



<sup>1</sup> *Operational considerations for respiratory virus surveillance in Europe*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.

### Organisation des enquêtes Flash dans les départements et régions d'outre-mer

Les départements et régions d'outre-mer (Antilles, Guyane, Mayotte et Réunion) présentent des dynamiques épidémiques différentes de celles de la France métropolitaine. Ces différences peuvent créer un décalage entre les consignes d'enquêtes Flash décidées au niveau national et les besoins locaux en terme de séquençage représentatif définis notamment en fonction de la dynamique épidémique locale. Afin de pouvoir disposer d'une surveillance efficace dans ces territoires, SpF, à travers ses cellules régionales dans les DROM, définit de façon hebdomadaire des protocoles d'enquêtes Flash « régionales » distincts de ceux transmis en France métropolitaine.

Dans les DROM, le laboratoire associé au CNR-VIR du CHU Saint Denis-La Réunion est en charge de séquencer les prélèvements de Mayotte et de La Réunion. Le laboratoire associé au CNR-VIR Institut Pasteur Guyane est en charge de séquencer les prélèvements de Guyane. Les prélèvements des Antilles sont envoyés aux laboratoires du CNR-VIR ou séquencés en local par des laboratoires du réseau ANRS|MIE.

### Mobilisation des laboratoires du réseau ANRS|MIE à réaliser des séquençages « en propre » dans le cadre des enquêtes Flash

Dans le cas des prélèvements issus du milieu hospitalier, les laboratoires du réseau ANRS|MIE peuvent réaliser le séquençage de ces prélèvements dans le cadre des enquêtes Flash. Ainsi, les laboratoires hospitaliers du réseau ANRS|MIE (liste en <https://www.anrs.fr/fr/actualites/818/emergen-liste-des-laboratoires-du-reseaux-anrs>) possédant des capacités de séquençage du génome complet pourront à chaque enquête Flash :

- Réaliser l'échantillonnage Flash parmi leurs prélèvements positifs par RT-PCR selon les consignes partagées par SpF,
- Séquencer les prélèvements échantillonnés,
- Soumettre leurs résultats sur EMERGEN-DB avec l'indication de séquençage « Enquête Flash ».

Ce séquençage en propre par les laboratoires de l'ANRS|MIE possédant des capacités de séquençage n'est pas obligatoire. Les prélèvements sélectionnés dans le cadre des enquêtes Flash peuvent alternativement être envoyés au CNR-VIR pour séquençage, selon le protocole décrit ci-dessus, en fonction de la région de localisation du laboratoire.

En tant que de besoin et à la demande du CNR-VIR ou de SpF, tout prélèvement séquencé devra être envoyé au CNR, dans le cadre de ses missions, pour tentative d'isolement du virus.

### **ii. Réseau Sentinelles et autres réseaux de ville**

Le Réseau Sentinelles est un réseau de médecins de ville de France métropolitaine participant à la surveillance en population générale. Ces médecins sont appelés à réaliser chaque semaine un nombre prédéfini de prélèvements parmi leurs patients présentant une infection respiratoire aiguë (IRA). Ces prélèvements sont acheminés directement au CNR-VIR via un circuit dédié, déjà en place, et selon la

répartition Nord-Sud (cf carte ci-dessus). Les prélèvements reçus par le CNR sont testés pour différents virus respiratoires, dont le SARS-CoV-2. Les prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 ayant une charge virale suffisante sont séquencés par le laboratoire du CNR-VIR les ayant reçus.

## B. Séquençage ciblé

Le séquençage ciblé consiste à un séquençage renforcé ou systématique de cas ayant une importance particulière sur le plan clinique ou en santé publique. Les **indications du séquençage ciblé à visée de surveillance** sont définies à l'échelle nationale par SpF et le CNR-VIR. En complément, des indications de séquençage ciblé à visée de prise en charge thérapeutique sont définies par les sociétés savantes (SFM, SF2H) et l'ANRS|MIE et sont disponibles sur le [site web de la SFM](#).

Au 01/07/2023, les indications de séquençage ciblé à visée de surveillance sont :

- Cas graves en réanimation ;
- Patients immunodéprimés ;
- Echecs de traitement (aux anticorps monoclonaux ou aux antiviraux).

Les prélèvements correspondant aux indications de séquençage ciblé peuvent être séquencés par le CNR-VIR et par tout laboratoire séquenceur partenaire du consortium EMERGEN. Indépendamment du laboratoire effectuant ce séquençage, et conformément aux engagements pris par les laboratoires faisant partie du consortium, le CNR-VIR devra être tenu informé au plus tôt de tout signal issu de ces analyses, quelle que soit sa zone géographique de survenue, afin de récupérer tout type de matériel biologique nécessaire à l'exercice de ses missions.

### Les cas graves hospitalisés en réanimation

Santé publique France coordonne un réseau de surveillance des cas graves de COVID-19 ou de grippe, associant 211 services de réanimation et 44 laboratoires de biologie médicale qui se sont portés volontaires pour participer au volet virologique de cette surveillance. Dans le cadre du protocole de cette surveillance (disponible sur le site de SpF et qui peut évoluer : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/covid-19-outils-pour-les-professionnels-de-sante>), ces laboratoires sont directement sollicités pour transmettre pour séquençage et tentative d'isolement autant de prélèvements que possible.

### Les patients immunodéprimés

Les patients immunodéprimés constituent une population particulièrement vulnérable, non seulement aux formes sévères de COVID-19 mais aussi aux infections chroniques par le SARS-CoV-2. Ces infections longues chez des patients immunodéprimés peuvent être à l'origine d'une diversification génétique virale et entraîner l'émergence de nouveaux variants. La surveillance de ces patients reste une priorité pour la santé publique et les prélèvements positifs issus de cette surveillance doivent être séquencés systématiquement.

### Les échecs de traitement par anticorps monoclonaux ou antiviraux:

En cas d'infection documentée chez des patients ayant reçu des **anticorps monoclonaux à titre prophylactique** ou d'**échec d'un traitement par des anticorps monoclonaux thérapeutiques ou par des antiviraux**, les prélèvements RT-PCR positifs seront séquencés pour surveiller l'apparition de mutations associées à la résistance à ces traitements.

### **C. Séquençage interventionnel**

Le séquençage interventionnel est un outil flexible qui a pour objectif l'investigation de toute situation ayant un intérêt pour la santé publique. Le séquençage interventionnel permet de :

- Déterminer si une situation atypique observée au niveau local (augmentation rapide et inexplicée du taux d'incidence, par exemple) est associée à un variant particulier ;
- Investiguer certains cas favorisant l'émergence de variants (suspicion de transmission de l'animal à l'homme ou inversement, par exemple) ;
- Renforcer la surveillance des variants du SARS-CoV-2 suite à l'identification d'un risque spécifique (par exemple, surveillance renforcée des personnes de retour de voyage d'une région où circule un nouveau variant préoccupant).

Pour ces situations, le séquençage complètera les données épidémiologiques recueillies et contribuera à l'orientation des actions de santé publique mises en œuvre.

Le séquençage interventionnel a vocation à couvrir toutes les situations qui interrogent quant aux variants impliqués. Les demandes de séquençage interventionnel doivent être concertées entre les acteurs nationaux ou régionaux de santé publique concernés (SpF, ARS, DGS, CNR-VIR) et adressées à l'un des laboratoires séquenceur du réseau en capacité à séquencer le SARS-CoV-2 (laboratoires du CNR-VIR ou ceux du réseau ANRS|MIE).

### **D. Cas particuliers : filière rapide et filière urgente**

Les trois axes de la surveillance génomique décrits ci-dessus appartiennent à la filière de routine. Cette filière regroupe les activités normales des laboratoires séquenceurs qui, tant qu'ils restent dans le cadre du cahier des charges, sont libres d'organiser leur activité selon leurs contraintes. Les délais médians de séquençage de cette filière sont de 5 à 7 jours ouvrés, à réception du prélèvement, et les résultats consolidés pour les enquêtes Flash sont disponibles sous 2 semaines. Certaines situations peuvent cependant nécessiter un séquençage plus réactif que ce qui est fait en routine. Pour répondre à ce besoin, deux filières ont été définies : la filière rapide et la filière urgente.

La **filière urgente** repose sur la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur. L'activation de cette filière est laissée à l'appréciation de la DGS, sur demande d'une ARS ou de SpF, afin de répondre à une analyse microbiologique urgente 7j/7 et 24h/24. La CIBU s'engage alors à délivrer un résultat en moins de 12h après réception de l'échantillon, y compris la nuit et le week-end. La capacité de la CIBU est limitée à 5 à 10 échantillons par jour (au maximum).

**Le déclenchement de la filière urgente nécessite impérativement l'accord de la DGS en amont de l'envoi du ou des prélèvements à la CIBU.**

La **filière rapide** répond à des besoins de réactivité intermédiaires entre la filière urgente et l'activité de routine. Cette filière peut être utilisée à la demande des ARS, de SpF, de la DGS, d'un établissement hospitalier ou d'un laboratoire préleveur. Elle nécessite l'accord du laboratoire séquenceur et est réservée à des indications spécifiques décrites dans la procédure « filière rapide », publiée sur le site web de Santé Publique France. Les prélèvements doivent alors être transmis dans les 12h qui suivent le prélèvement, via un transporteur dédié et en étant clairement étiquetés « prioritaire ».

Les prélèvements de la filière rapide doivent être adressés au CNR-VIR qui s'engage à rendre les résultats en moins de 48h après réception du prélèvement, mais uniquement en jours ouvrés. Dans le cas où le prélèvement proviendrait d'un hôpital du réseau ANRS|MIE disposant de capacités de séquençage rapide (résultats en 48h en jours ouvrés) le prélèvement peut être séquencé sur place.

**Le déclenchement de la filière rapide nécessite impérativement l'accord du laboratoire réalisant le séquençage en amont de l'envoi du ou des prélèvements.**

### **3. Flux des prélèvements et d'informations**

#### Flux des prélèvements et des métadonnées vers le CNR et les laboratoires séquenceurs

Tout prélèvement envoyé pour séquençage doit être accompagné d'un bon d'envoi sous format papier et via messagerie sécurisée précisant l'indication de la demande de séquençage et les métadonnées devant l'accompagner. Il est essentiel que ces bons soient précisément renseignés, en particulier en ce qui concerne l'indication du séquençage. **Les demandes de séquençage sans bon d'envoi ou sans aucune indication renseignée seront refusées par les laboratoires séquenceurs.** Un modèle de bon d'envoi (fichier Excel pouvant être rempli avant impression) est disponible sur le [site de Santé publique France](#).

Lors de l'émergence d'un nouveau variant, un isolement de la souche est réalisé pour permettre sa caractérisation *in vitro* et éventuellement *in vivo*. La mise à disposition de prélèvements permettant de réaliser cet isolement est essentielle à la caractérisation réactive de souches inconnues identifiées grâce au séquençage. Cette caractérisation est une des missions principales du CNR-VIR et ne peut être faite qu'à partir de prélèvements non-inactivés. Les prélèvements de SARS-CoV-2 faits par des laboratoires de biologie médicale doivent donc idéalement être envoyés dans un milieu de transport non inactivant. Pour rappel, la SFM ne recommande plus l'inactivation systématique des prélèvements des patients suspects de COVID-19<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> [Fiche de gestion de la SFM des prélèvements biologiques d'un patient suspect de la COVID-19](#) (mise à jour du 05/01/2022)

### Restitution des résultats de séquençage

La restitution individuelle vers le laboratoire préleveur des résultats de séquençage peut varier selon les cas:

- Pour les prélèvements envoyés **dans le cadre des enquêtes Flash** ou du séquençage interventionnel par les **laboratoires de ville**, le laboratoire séquenceur ne fera pas de retour du résultat au laboratoire préleveur (sauf si indication de séquençage ciblé concomitante). Le laboratoire préleveur peut procéder à la clôture du dossier patient dès que le prélèvement a été envoyé.
- Pour les **prélèvements issus des hôpitaux** envoyés pour séquençage (pour lesquels le résultat peut avoir un impact pour la prise en charge du patient), le laboratoire séquenceur procédera au rendu du résultat au prescripteur.
- Pour le **séquençage ciblé**, quelle que soit la catégorie de laboratoire préleveur, ainsi que pour les prélèvements issus du **réseau Sentinelles**, le laboratoire séquenceur procédera au rendu du résultat au prescripteur.

Tous les résultats de séquençage interprétables (comme précisé dans le cahier des charges) doivent être soumis par les laboratoires séquenceurs sur la base EMERGEN-DB. SpF et le CNR analysent l'ensemble de ces données de manière régulière et les résultats de ces analyses sont partagés avec les autorités sanitaires, la communauté scientifique et publiés sur le site de SpFrance.

Les résultats de séquençage produits par le consortium EMERGEN sont également partagés au niveau international, notamment via la base de données internationale GISAID.

### Information des patients et exercice des droits :

Les laboratoires préleveurs sont chargés de l'information et participent à la mise en œuvre de l'exercice des droits des patients sur leurs données.

#### **Concernant l'information :**

Les laboratoires préleveurs doivent inscrire sur le compte rendu des résultats la mention suivante :

« Conformément aux dispositions du code de la santé publique et à la stratégie nationale de séquençage, en cas de résultat positif pour le SARS-CoV-2, vos prélèvements sont susceptibles de faire l'objet d'un séquençage par des plateformes habilitées. Le résultat de ce séquençage ainsi que les données pertinentes nécessaires à son interprétation seront mis à la disposition de la plateforme EMERGEN-DB, placée sous la responsabilité conjointe de SpFrance et l'ANRS|MIE, à des fins de surveillance et de recherche. Vous pouvez vous opposer à ce séquençage et à ces transmissions auprès de votre laboratoire préleveur. Pour en savoir plus sur ces traitements et sur vos droits, vous pouvez consulter le laboratoire ayant réalisé le prélèvement ou la page :

<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/traitement-de-donnees-a-caractere-personnel-pour-la-surveillance-de-l-epidemie-de-covid-19>. »



**Concernant l'exercice des droits :**

Les laboratoires préleveurs sont en mesure d'informer le patient de la transmission ou non de ses données à une plateforme de séquençage. Ils doivent alors transmettre à cette dernière toute demande d'exercice de droit d'opposition, d'accès, de rectification et de suppression. La plateforme de séquençage accusera réception de la demande et s'assurera de la prise en compte de ces droits selon une procédure définie par SpF.