

# Directives sur les outils de détection et de surveillance des variants du SARS-CoV-2

## Directives provisoires

Version 1.0, 12 août 2021

## 1. Introduction

Alors que la pandémie se poursuit à l'échelle mondiale, le virus SARS-CoV-2 continue de muter et des variants différents de la souche originelle de Wuhan continueront d'apparaître, mais tous les variants générés par la mutation du virus ne sont pas importants ou ne présentent pas un intérêt immédiat pour la santé publique. Cependant, les variants qui présentent des mutations spécifiques affectant le comportement du virus sont dorénavant considérés comme des variants d'intérêt ou des variants préoccupants en matière de santé publique (1). Il existe actuellement quatre variants préoccupants en circulation dans le monde : Alpha, Beta, Gamma et Delta. Quatre variants d'intérêt ont également été recensés : Eta, Iota, Kappa et Lambda. Ils font actuellement l'objet de surveillance et d'enquêtes pour déterminer s'ils présentent les caractéristiques des variants préoccupants. Les variants préoccupants diffèrent du virus originel de Wuhan en ce qu'ils présentent des mutations sur l'ensemble du génome. Toutefois, les mutations observées dans le gène Spike (S) du virus revêtent un intérêt particulier (Tableau 1). Le gène viral S est un élément important, car il code pour la protéine Spike, molécule qui entre en contact avec le virus et permet son entrée dans les cellules hôtes sensibles, provoquant ainsi l'infection. Certaines mutations du gène S peuvent entraîner des modifications de la protéine Spike, ce qui a pour effet d'inhiber le contact et l'entrée du virus dans les cellules humaines. Cependant, les variants préoccupants contiennent des mutations du gène S qui favorisent le processus de contact et d'entrée dans les cellules humaines et accroissent la transmissibilité du virus.

**Tableau 1.** Positions des acides aminés des mutations du gène S de 4 variants préoccupants (Alpha, Beta, Gamma et Delta) et leurs sous-lignées\*

Variants préoccupants (lignée Pango) sous-lignée	Positions de mutation des acides aminés dans le gène S des variants préoccupants																								
	L1	T8	T9	P0	del H69	D8	D1	del 144-	del 157-	R1	D2	L2	del 2 41-	R2	K4	K4	L4	T4	E4	N5	A5	P6	P6	A7	S9
Alpha (B.1.1.7)					✓			✓												✓	✓	✓			
B.1.1.7 +E484K					✓			✓											✓	✓	✓	✓			
B.1.1.7 +L452R					✓			✓									✓			✓	✓	✓			
Beta (B.1.351)						✓					✓	✓	✓		✓	✓			✓	✓					✓
B.1.351.2	✓					✓					✓	✓	✓		✓	✓			✓	✓					✓
B.1.351.3	✓					✓					✓	✓	✓		✓	✓			✓	✓					✓
Gamma (P1)	✓		✓	✓				✓								✓			✓	✓					
P.1.1	✓		✓	✓				✓								✓			✓	✓					
P.1.2	✓		✓	✓				✓								✓			✓	✓					
Delta (B.1.617.2)		✓							✓								✓	✓						✓	✓
AY.1		✓					✓	✓							✓		✓	✓					✓	✓	✓
AY.2		✓					✓	✓							✓		✓	✓					✓	✓	✓

\*Les mutations observées dans d'autres zones du génome peuvent également apporter des informations utiles à la détection des variants d'intérêt ou des variants préoccupants connus.

Il existe un certain nombre d'outils pour la détection des mutations caractéristiques des virus définis comme des variants d'intérêt ou des variants préoccupants. Le présent document vise à décrire les méthodes et les outils disponibles pour le dépistage et le séquençage d'échantillons de patients destinés à la détection des variants d'intérêt ou des variants préoccupants. Il met l'accent sur les outils qui offrent un délai d'exécution court pour la prise immédiate des mesures de santé publique destinées à la lutte contre la COVID-19.

## 2. Variants d'intérêt et variants préoccupants désignés par l'OMS

À ce jour, l'OMS a désigné quatre géotypes du SARS-CoV-2 qui correspondent à la définition pratique d'un variant préoccupant : i) ces géotypes contiennent des mutations différentes de celles de la souche Wuhan et ii) leurs mutations influent sur un ou plusieurs aspects de l'infection virale présentant un intérêt pour la santé publique. L'OMS a également désigné quatre géotypes de variants d'intérêt. La situation est toutefois extrêmement dynamique et les informations concernant la définition pratique et la désignation des variants d'intérêt et des variants préoccupants, ainsi que la liste actuelle desdits variants, sont disponibles à cette adresse (1). Chaque variant présente des mutations caractéristiques ou un groupe de mutations qui lui sont propres. Les profils de mutation des variants préoccupants sont résumés dans le tableau 1 ci-dessus.

## 3. Tests de dépistage des variants d'intérêt et des variants préoccupants connus

Dans l'ensemble, ces tests et approches permettent de détecter des mutations ou des caractéristiques spécifiques tels que des insertions, des délétions et des mutations ponctuelles dans le génome du SARS-CoV-2, caractéristiques d'un variant d'intérêt ou d'un variant préoccupant précis au moyen du test PCR. Actuellement, les fabricants se concentrent sur les mutations du gène S et orientent les tests vers ces mutations. Cependant, les mutations caractéristiques d'un variant préoccupant ou d'un variant d'intérêt spécifique peuvent se produire à n'importe quel endroit du génome du SARS-CoV-2 et être ciblées comme zone de détection du variant préoccupant ou du variant d'intérêt.

**Remarque :** ces tests **NE PEUVENT PAS** être utilisés pour le diagnostic clinique du SARS CoV-2 et sont réservés à la recherche (RUO).

Pour de plus amples informations sur le choix du test adapté à vos besoins, veuillez vous reporter à la section « Choix d'un test de dépistage PCR pour la détection des variants préoccupants et des variants d'intérêt ».

## Échec d'amplification de la cible par PCR

Les tests de diagnostic PCR actuels ciblent une variété de gènes du SARS-CoV-2 et la grande majorité vise des séquences situées dans des zones du génome du SARS-CoV-2 hautement conservées. Ces zones sont moins susceptibles de muter, il y a donc une forte probabilité que le test diagnostique reste précis en présence de variants.

Le gène S est un des gènes structurels du virus qui code pour une protéine présente à la surface du virus SARS-CoV-2. Cette protéine joue un rôle essentiel dans la liaison du virus à une cellule hôte qu'il peut infecter. Du fait de son exposition à l'extérieur du virus, la protéine S fait partie des segments du virus considérés comme des corps étrangers par le système immunitaire. Par conséquent, ce gène accumule plus de mutations que les autres zones du génome du SARS-CoV-2. Dans la mesure où le gène S accumule davantage de mutations en raison de la pression sélective qu'il subit (tableau 1), par rapport aux autres zones du génome, il est rare qu'il soit ciblé par les tests de diagnostic PCR. Il existe cependant quelques tests dont les cibles d'amplification se trouvent dans le gène S.

Si le test PCR comprend des amorces ou des sondes qui se lient dans la zone d'une ou de plusieurs mutations, il se peut qu'un signal plus faible soit produit ou que l'amplification de la cible échoue complètement, on parle alors d'échec d'amplification de la cible ou d'abandon du gène cible. Cette situation peut indiquer la présence d'un variant dans l'échantillon testé.

## Échec d'amplification de la cible du gène S

Une des mutations majeures du gène S est la délétion de 6 nucléotides aux positions 207-212 ( $\Delta$ 69-70) de ce gène (surlignées en jaune dans le tableau 1). Cette mutation, qui s'observe uniquement dans le variant préoccupant Alpha (B.1.117) et ses sous-lignées, est absente des autres variants préoccupants et pourrait donc servir à la détection de ces derniers. Il convient toutefois de noter que cette délétion est présente dans le variant d'intérêt Eta et peut se retrouver dans d'autres variants non encore classés comme variants d'intérêt ou variants préoccupants. Actuellement, un essai commercial (approuvé selon la Procédure d'évaluation et d'homologation pour les situations d'urgence de l'OMS [2], ThermoFisher, TaqPath COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit) cible 3 gènes du SARS CoV-2, y compris le gène S, plus particulièrement la zone de mutation  $\Delta$ 69-70. Par conséquent, si l'échantillon testé dans le cadre de cet essai contient le variant préoccupant Alpha, la cible du gène S sera faiblement amplifiée ou ne le sera pas du tout. Ce phénomène est qualifié d'élimination du gène S ou d'échec d'amplification de la cible du gène S, et suggère par conséquent la présence du variant préoccupant Alpha dans l'échantillon, ou d'un autre variant présentant cette délétion.

Il est utile d'examiner les détails du test diagnostique TAAN utilisé *in silico* pour déterminer si celui-ci vise la ou les cibles du gène S et, le cas échéant, si les amorces/sondes sont affectées par les mutations spécifiques du gène S présentes dans les variants d'intérêt ou les variants préoccupants.

Cette situation peut difficilement se produire, car les séquences d'amorces et de sondes sont des informations exclusives.

L'outil GISAID permet de comparer les séquences avec les amorces/sondes des protocoles PCR accessibles au public (par exemple, CDC des États-Unis, Charité, Hong Kong, etc.) ou vice versa. Si l'on connaît la séquence de l'amorce/sonde du test que l'on utilise, on peut également vérifier si les séquences disponibles ou les séquences de référence présentent des mutations dans le site de liaison de l'amorce sur le gène cible<sup>2</sup>.

### Tests de dépistage des SNP

Le dépistage de polymorphismes nucléotidiques uniques (SNP) peut servir à détecter les variants d'intérêt ou des variants préoccupants et les tests de ce type sont disponibles sur le marché. Les mutations visant à identifier spécifiquement les variants préoccupants peuvent se trouver dans le gène S ou dans d'autres gènes où se produisent des mutations de signature. Des contrôles positifs appropriés sont nécessaires à la validité des résultats. Il convient de choisir avec soin les mutations à cibler si l'on utilise ces tests de dépistage, car certaines lignées circulantes du SARS-CoV-2, y compris les lignées qui n'appartiennent ni aux variants d'intérêt ni aux variants préoccupants, peuvent contenir des mutations identiques à celles associées aux variants d'intérêt et aux variants préoccupants. Il existe par exemple des lignées circulantes qui contiennent la mutation N501Y mais qui ne sont pas considérées comme des variants d'intérêt ou des variants préoccupants.

### Criblage des tests SNP à l'aide de l'analyse des courbes de fusion

Certaines plateformes de PCR en temps réel peuvent détecter les génotypes grâce à **l'analyse de la courbe de fusion** (3). Actuellement, des tests ont été développés pour détecter les mutations suivantes par l'analyse de la courbe de fusion : H66D, A67V, Δ69-70, D253G, K417N, K417T, N439K, L452R, Y453F, T478K E484K, E484Q, N STRÖM Y, A570D, D614G, P681H, P681R, F888L, Q949R et V1176F. Ces tests détectent les mutations qui couvrent les quatre variants préoccupants : Alpha, Beta, Gamma et Delta et deux variants d'intérêt, à savoir Eta et Iota (4). Toutefois, il convient de noter que cette liste peut s'allonger ou se contracter selon l'évolution de la situation.

### Essais SNP multiplexes avec élimination des gènes S

Il existe sur le commerce des tests multiplexes pour la détection de mutations multiples des variants préoccupants et des variants d'intérêts qui peuvent distinguer la présence probable de deux ou plusieurs variants d'intérêts ou de variants préoccupants dans une seule réaction. Ces tests ciblent les mutations du génome du SARS-CoV-2 qui peuvent être uniques aux variants préoccupants ou aux variants d'intérêt.

---

<sup>2</sup> L'outil PrimerChecker est disponible sur le site du GISAID (<https://www.gisaid.org/>) et nécessite une connexion au site du GISAID pour y accéder.

Ces mutations peuvent être présentes ou non dans le gène S, mais aussi dans d'autres parties du génome viral. Elles renseignent sur la détection d'un variant préoccupant ou d'un variant d'intérêt. Depuis la première caractérisation des variants d'intérêt et des variants préoccupants, de nombreux tests sont arrivés sur le marché et sont disponibles pour le dépistage des échantillons positifs pour le SARS-CoV-2.

Il existe également des protocoles élaborés en laboratoire pour détecter les variants d'intérêt ou les variants préoccupants. Par exemple, un laboratoire brésilien a mis au point un test PCR qui cible une délétion dans le gène nsp6, commun aux variants d'intérêt et aux variants préoccupants Alpha, Beta, Gamma et Lambda. Si le test peut servir à dépister ces variants, il reste incapable de les distinguer les uns des autres (5).

Pour de plus amples informations sur le choix du test adapté à vos besoins, veuillez vous reporter à la section « Choix d'un test de dépistage PCR pour la détection des variants préoccupants et des variants d'intérêt ».

**Remarque :** ces tests **NE PEUVENT PAS** être utilisés pour le diagnostic clinique du SARS CoV-2 et sont réservés à la recherche (RUO).

#### 4. Séquençage de l'ADN

##### Séquençage de génome complet (WGS)

Le séquençage de génome complet est devenu plus accessible aux laboratoires grâce aux progrès technologiques, notamment le séquençage de nouvelle génération. Le séquençage de génome complet permettra, comme son nom l'indique, de générer une séquence contiguë qui couvre l'ensemble du génome viral. Cette méthodologie facilite la détection des mutations sur l'ensemble du génome du SARS-CoV-2 et peut fournir des informations importantes sur les mutations susceptibles d'avoir un impact sur le comportement du virus. Le séquençage de génome complet est la meilleure méthodologie de confirmation d'un variant préoccupant. Le tableau ci-dessous, tiré du document d'orientation du Centre européen de prévention et contrôle des maladies (tableau 2), résume des exemples d'applications du WGS et les plateformes disponibles et utilisables. Le séquençage du génome complet est la méthode la plus précise pour détecter les variants d'intérêt et les variants préoccupants connus. Toutefois, cette approche nécessite beaucoup de ressources, notamment bio-informatiques, et les résultats ne sont pas immédiats — ils peuvent prendre un certain nombre de jours en fonction du protocole utilisé. Des orientations complètes sur l'utilisation du séquençage sont disponibles dans le document de l'OMS intitulé [Séquençage génomique du SRAS-CoV-2 : un guide de mise en œuvre pour un impact maximal sur la santé publique \(6\)](#).

## Séquençage partiel/ciblé : Sanger ou séquençage de nouvelle génération à base d'amplicons

Ces méthodes sont un peu plus simples et consistent à cibler des régions spécifiques du génome pour l'amplification et le séquençage. Grâce à ces méthodes, seules les régions qui contiennent des mutations informatives pour la détection des variants préoccupants sont amplifiées, en gardant à l'esprit que les mutations puissent se trouver dans le gène Spike ou dans d'autres zones du génome du SARS-CoV-2. Pour garantir la détection de tous les variants préoccupants connus du gène S, l'amplicon généré pour le séquençage doit, si l'on se concentre sur le gène S, couvrir au minimum l'ensemble du domaine N-terminal et le domaine de liaison du récepteur (acides aminés 1-541, amplicon = 1623 pb) pour assurer la détection de tous les variants préoccupants connus.

En outre, il faudrait envisager d'utiliser des amplicons couvrant le site de clivage S1/S2 (position de l'acide aminé 681) ou l'ensemble du gène S (acides aminés 1-800, 2 400 pb) afin de surveiller les mutations au niveau du site de clivage S1/S2 et d'autres sites pouvant présenter un intérêt dans le gène S.

**Tableau 2.** Cas d'utilisation des plateformes SNG dans la surveillance du SARS-CoV-2 et la riposte à celui-ci, les applications du séquençage du génome du SRAS-CoV-2 et technologies recommandées (7).

Application	Plateformes de séquençage recommandées	Approches recommandées pour la construction de bibliothèques	Longueur de lecture recommandée	Couverture locale minimale recommandée (approximative)
Modèles de transmission, attribution des clades/lignées, confirmation de la réinfection, mutations phénotypiques pertinentes, communication des données.	MiSeq/NextSeq/iSeq/NovaSeq (Illumina), Ion Torrent (ThermoFisher), MinION (Oxford Nanopore), Sequel System (PacBio)	Amplicon (ARTIC, commercial, interne)	>100 bp	>10x plus >95 % du génome
Confirmation de réinfection et/ou de transmission directe (dans les cas où des variants minoritaires sont nécessaires)	MiSeq/NextSeq/iSeq/NovaSeq (Illumina), Série Ion S5/Genexus (Thermo Fisher)	Amplicon (ARTIC, commercial, interne)	>100 bp	>500x plus >95 % du génome
Analyse génomique approfondie (grands indels, recombinaison, réarrangements, haplotypes de quasi-espèces)	MinION (Oxford Nanopore), Système de séquelles (PacBio)	Amplicon (>1000 bp fragments), basé sur la capture, non ciblé	>1000 bp	>500x plus >95 % du génome
Détection d'agents pathogènes inconnus ou de souches fortement divergentes	MiSeq/NextSeq/iSeq/NovaSeq (Illumina), Série Ion S5/Genexus (Thermo Fisher), MinION (Oxford Nanopore),	Séquençage de l'ARN non ciblé, RT-PCR spécifique au $\beta$ -CoV	>100bp	>5 Gbp de données par échantillon

## 5. Critères de sélection d'un test de dépistage PCR pour la détection des variants préoccupants

Le marché des tests de détection des mutations caractéristiques des variants préoccupants et des variants d'intérêt est et restera dynamique dans la mesure où le virus continue d'évoluer.

Pour être sûr de répondre à ses besoins en matière d'essais et de criblage, il est important de sélectionner des essais adaptés à ses besoins en fonction de son équipement, de l'expertise de son laboratoire et de ses objectifs. Vous trouverez ci-dessous quelques caractéristiques à prendre en compte lors du choix d'un test.

Format utilisé - détection/réaction à mutation unique ou à mutation multiple (multiplex), il convient de tenir compte du nombre de réactions nécessaires à la détection d'un variant préoccupant et du mode de détection.

- Méthode d'analyse pour la détection des mutations — le test nécessite-t-il un logiciel spécialisé ou particulier pour détecter les mutations, s'agit-il d'une simple analyse d'amplification ou d'une analyse sans amplification, le test utilise-t-il l'analyse de la courbe de fusion ?
- Fluorophores utilisés dans le test — il est important que les fluorophores du test puissent être détectés par votre plateforme PCR en temps réel
- Validation sur les plateformes — vérifier si le test a été validé pour la plateforme PCR que vous utilisez ou s'il existe des publications qui valident le test sur votre plateforme

Il convient de noter qu'aucun test de dépistage SNP ou protocole de séquençage actuel n'est destiné à diagnostiquer le SRAS-CoV-2. Il est donc essentiel, dans un premier temps, d'identifier les échantillons positifs pour le SRAS-CoV-2 à l'aide d'un test de diagnostic de qualité (idéalement approuvé par procédure d'évaluation et d'homologation pour les situations d'urgence ou procédure EUL de l'OMS), par exemple le test PCR et/ou le test Ag RDT (voir Algorithme). Tout test PCR retenu pour le dépistage des mutations dans les échantillons doit servir de deuxième étape après la détection des cas positifs au moyen d'un test approuvé pour le diagnostic clinique, par exemple le test PCR de la procédure EUL de l'OMS.

## 6. Mise en œuvre des tests de dépistage par PCR pour les variants préoccupants

Les tests de dépistage par PCR servent principalement à accélérer le processus d'identification des échantillons contenant des mutations caractéristiques des variants d'intérêt et des variants préoccupants dans le pays. Ils permettent de prendre rapidement des mesures de santé publique et des mesures sociales visant à mettre fin à la transmission du virus, à évaluer la prévalence d'une ou de plusieurs mutations caractéristiques d'un variant d'intérêt ou d'un variant préoccupant et à enrichir le corpus de données sur la circulation mondiale des variants préoccupants.



## **Le test PCR pour la détection des variants préoccupants et des variants d'intérêt connus NE REMPLACE PAS la détection par le test PCR ou le test Ag-RDT de la procédure EUL de l'OMS.**

Dans les endroits où le séquençage de l'ADN n'est pas facilement disponible, le dépistage des échantillons positifs de SARS-CoV-2 pour les variants préoccupants à l'aide de la PCR devrait être envisagé et accompagné du séquençage d'une partie des échantillons dans les laboratoires de référence pour confirmation, si cela correspond aux buts et objectifs nationaux.

En pratique, il n'est pas nécessaire de rechercher les variants préoccupants dans tous les échantillons positifs au test SARS-COV-2. Il est possible de sélectionner une proportion d'échantillons représentative de différentes zones géographiques, grappes ou catégories cliniques de patients.

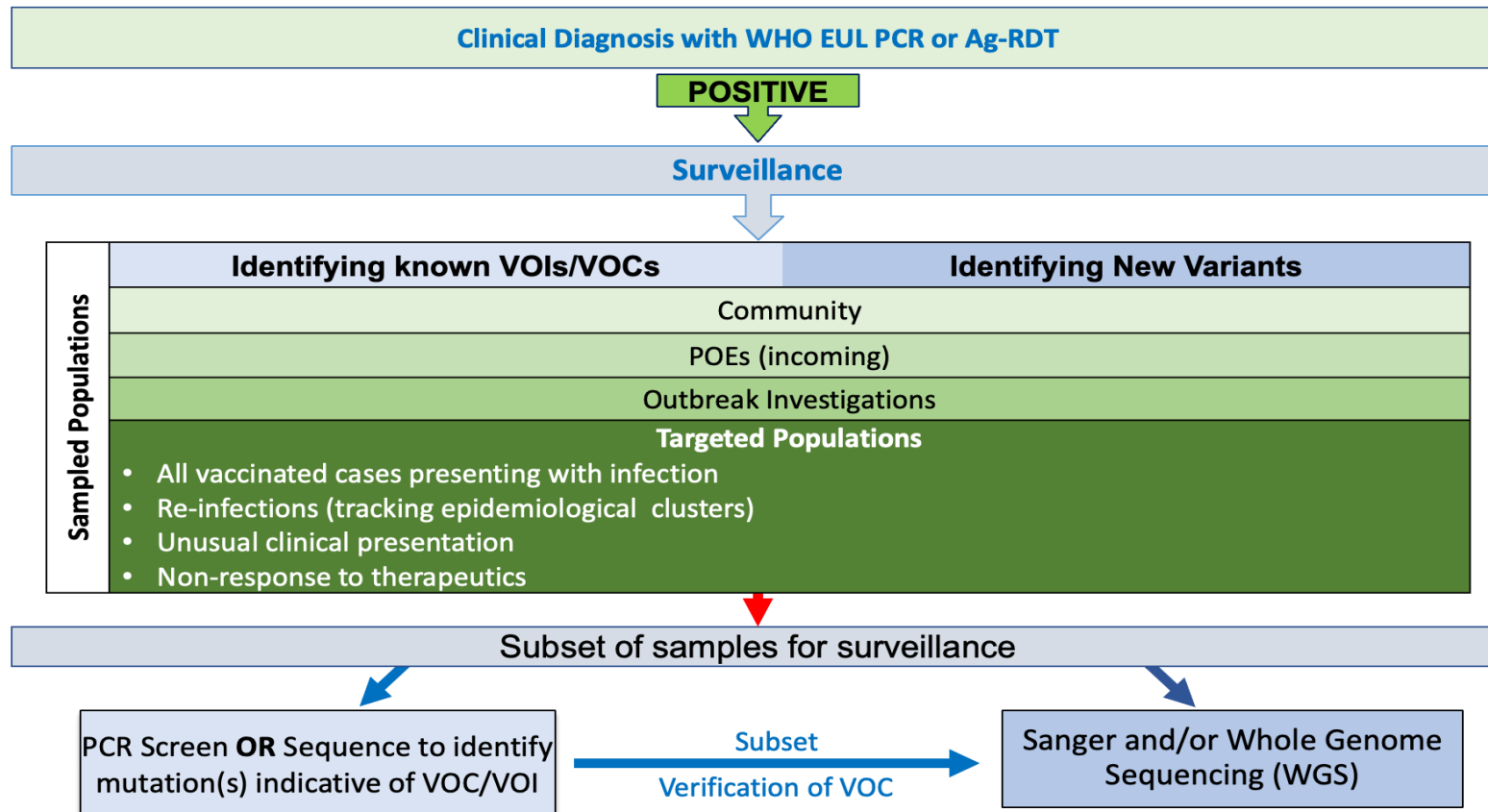
Il est important de séquencer une proportion d'échantillons présentant des mutations caractéristiques des variants préoccupants afin de confirmer et d'identifier les mutations présentes dans le profil de mutation des variants d'intérêt et des variants préoccupants, de détecter toute autre mutation dans le génome qui pourrait renseigner, et de procéder à un contrôle de qualité.

Il est difficile de déterminer le nombre d'échantillons positifs pour le SARS-CoV-2 à dépister par PCR pour les variants d'intérêts et les variants préoccupants ou à séquencer pour suivre l'évolution du virus. Le Bureau régional OMS de l'Afrique a élaboré un guide disponible à [cette adresse](#) (8) pour vous aider à résoudre ce problème. Toutefois, lors de la sélection de la stratégie ou de la taille d'échantillonnage, en particulier pour le dépistage par PCR, il convient de tenir compte de la capacité du laboratoire à effectuer des tests supplémentaires et d'avoir à l'esprit un plan prévoyant le moment où il faudra réduire le dépistage des variants d'intérêt et les variants préoccupants par test PCR, car une fois qu'un variant plus adapté du SARS-CoV-2 aura pénétré dans une population, il ne tardera pas à y remplacer les variants existants. En cas de réduction du dépistage, la poursuite du séquençage des proportions de cas positifs reste importante pour suivre l'évolution du virus et la détection de nouvelles mutations. Dans le cadre de la mise en œuvre, il convient également d'envisager la mise en place de systèmes de contrôle de la qualité tels que des comparaisons entre laboratoires, en plus de la confirmation régulière de petits sous-ensembles de chaque variant préoccupant identifié par séquençage.

## 7. Références bibliographiques

1. *Tracking SARS-CoV-2 variants*. Genève (Suisse), Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>, consulté le 10 août 2021)
2. *WHO Emergency Use Listing for in vitro diagnostics (IVD) Detection SARS-CoV-2*, Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2021 ([https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/210430\\_EUL\\_SARS-CoV-2\\_product\\_list.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/210430_EUL_SARS-CoV-2_product_list.pdf), consulté le 10 août 2021).
3. Farrar, JS., Reed GH and Wittwer, CT, 2010, High-Resolution Melting Curve Analysis for Molecular Diagnostics, in Patrinos, GP and Ansoorge, WJ, (eds.), *Molecular Diagnostics*. 2nd ed., Elsevier Press; Cambridge, Massachusetts, États-Unis.
4. SARS RT-PCR test kits, VirSNIp Assays, Berlin, Germany, TIB Molbiol, (<https://www.tib-molbiol.de/covid-19#nav-644>, consulté le 16 juin 2021)
5. Naveca, F.G., Nascimento, V., de Souza, V.C. *et al.* COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nat Med* (27). <https://doi.org/1230/s41591-1238>
6. *Séquençage génomique du SARS-Co-2 : guide de mise en œuvre pour un impact maximal sur la santé publique*. Genève (Suisse) Organisation mondiale de la Santé ; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440>, consulté le 1<sup>er</sup> août 2021).
7. *Methods for the detection and identification of SARS-CoV-2 variants*. Copenhague (Danemark). Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, mars 2021 (disponible en anglais uniquement à l'adresse <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340067>, consulté le 11 juillet 2021).
8. *Variant Surveillance Guidance : Executive Summary*, Brazzaville, Congo. Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'Afrique, 2021 (<https://www.afro.who.int/sites/default/files/Covid-19/Technical%20documents/Variant%20surveillance%20guidance%20-%20Executive%20summary.pdf>, consulté le 30 juillet 2021)

## Stratégie d'utilisation du séquençage de l'ADN et des tests de dépistage par PCR pour identifier la ou les mutations caractéristiques des variants préoccupants et suivre l'évolution du virus.



\* Les groupes spéciaux peuvent englober les patients présentant un tableau ou une maladie inhabituels, les personnes immunodéprimées, etc. Ces groupes doivent cependant être déterminés par le pays en fonction de sa situation épidémiologique.