



HAL
open science

Transmission et circulation d'un recombinant SARS-CoV-2 Deltacron XD en Normandie

Alice Moisan, Brice Mastrovito, Fabienne de Oliveira, Mélanie Martel, Hugues Hedin, Marie Leoz, Nicolas Nesi, Justine Schaeffer, Meriadeg Ar Gouilh, Jean-Christophe Plantier

► To cite this version:

Alice Moisan, Brice Mastrovito, Fabienne de Oliveira, Mélanie Martel, Hugues Hedin, et al.. Transmission et circulation d'un recombinant SARS-CoV-2 Deltacron XD en Normandie. Journée Normande de Recherche Biomédicale (JNRB 2022), Jun 2022, Rouen, France. hal-03706243

HAL Id: hal-03706243

<https://hal-normandie-univ.archives-ouvertes.fr/hal-03706243>

Submitted on 27 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Transmission et circulation d'un recombinant SARS-CoV-2 Deltacron XD en Normandie

Alice Moisan¹, Brice Mastrovito², Fabienne De Oliveira¹, Mélanie Martel², Hugues Hedin¹, Marie Leoz³, Nicolas Nesi⁴, Justine Schaeffer⁵, Meriadeg Ar Guillh⁴, Jean-Christophe Plantier¹

¹Normandie Univ, UNIROUEN, UNICAEN, Inserm UMR 1311 DYNAMICURE, CHU Rouen, Laboratoire de virologie, F-76000 Rouen, France - ²Santé publique France, Bureau régional, Rouen, France - ³Normandie Univ, UNIROUEN, UNICAEN, Inserm UMR 1311 DYNAMICURE, 76000 Rouen, France - ⁴Normandie Univ, UNICAEN, UNIROUEN, Inserm UMR 1311 DYNAMICURE, CHU Caen Normandie, Département de virologie, 14000 Caen, France - ⁵Santé publique France, Direction des Maladies infectieuses, Saint-Maurice, France.

Contexte

La recombinaison génétique consiste en la formation, au cours de la réplication virale, d'un génome chimérique venant de génomes parentaux d'origine différente. Des événements de recombinaison ont été décrits depuis longtemps chez les coronavirus humains (OC43, HKU1, 229E, NL63, SARS-CoV et MERS-CoV). Le SARS-CoV-2, ayant émergé à la fin de l'année 2019, présente désormais une importante diversité génétique avec de très nombreux variants décrits (Alpha, Beta, Delta, Omicron,...). Etant donné la co-circulation massive de variants dans une même zone géographique avec une probabilité élevée de co-infection d'un patient par deux variants différents, l'émergence d'un recombinant SARS-CoV-2 était suspectée sans que sa diffusion n'ait été démontrée^[1-3].

Fin janvier 2022, des doubles infections Delta + Omicron, sans forme recombinante associée, ont été décrites en France (consortium EMERGEN). Début février 2022, des recombinants Delta-Omicron ont été identifiés au Danemark et aux Pays Bas, sans lien épidémiologique évident, posant la question d'émergences indépendantes simultanées ou d'une forme recombinante transmissible^[4]. En février 2022, les prélèvements de deux patients de la métropole de Rouen, partageant le même foyer, ont montré des discordances moléculaires : la RT-PCR de criblage des variants, ciblant la région Spike, faisait suspecter un variant Omicron, alors que le séquençage complet du génome identifiait un variant Delta. Ces résultats ne permettaient pas de différencier une double infection Delta + Omicron ou un recombinant Delta-Omicron, mais suggéraient une transmissibilité. Des investigations virologiques et épidémiologiques ont été menées, afin d'identifier d'éventuels recombinants Delta-Omicron et chaînes de transmission associées^[5].

Investigations virologiques

Matériels et méthodes

- Séquençage haut-débit de génome complet (protocole ARTIC LoCost v3 sur MinION, ONT)
- Recherche des mutations signature des variants Delta et Omicron (script maison)
- Analyses des séquences et recherche de points de cassure (IGV, MEGA-X)
- Analyse approfondie de recombinaison : détermination des points de cassure les plus probables par 7 algorithmes de détection de recombinaison (RDP, Geneconv, Bootscan, MaxChi, Chimaera, Siscan et Topal)
- Analyses phylogénétiques (MEGA-X, maximum de vraisemblance)

Analyse de recombinaison :

- ⇒ Identification de 5 cas d'infection par un virus recombinant Delta-Omicron (désormais Deltacron XD) par le CHU de Rouen
- ⇒ Motif de recombinaison et localisation des points de cassure identiques pour tous les recombinants séquencés :
 - Région Spike = **Omicron**
 - Reste du génome = **Delta**
 - Points de cassure : S:22034-22194 et ORF3a:25469-25584
- ⇒ Identification de trois mutations signature de la forme recombinante SARS-CoV-2 Deltacron XD : ORF1a:12820V, S:A27S et S:N764K

Analyses phylogénétiques :

- ⇒ Lien phylogénétique étroit
 - entre les souches normandes
 - avec les souches danoise et néerlandaises

Résultats

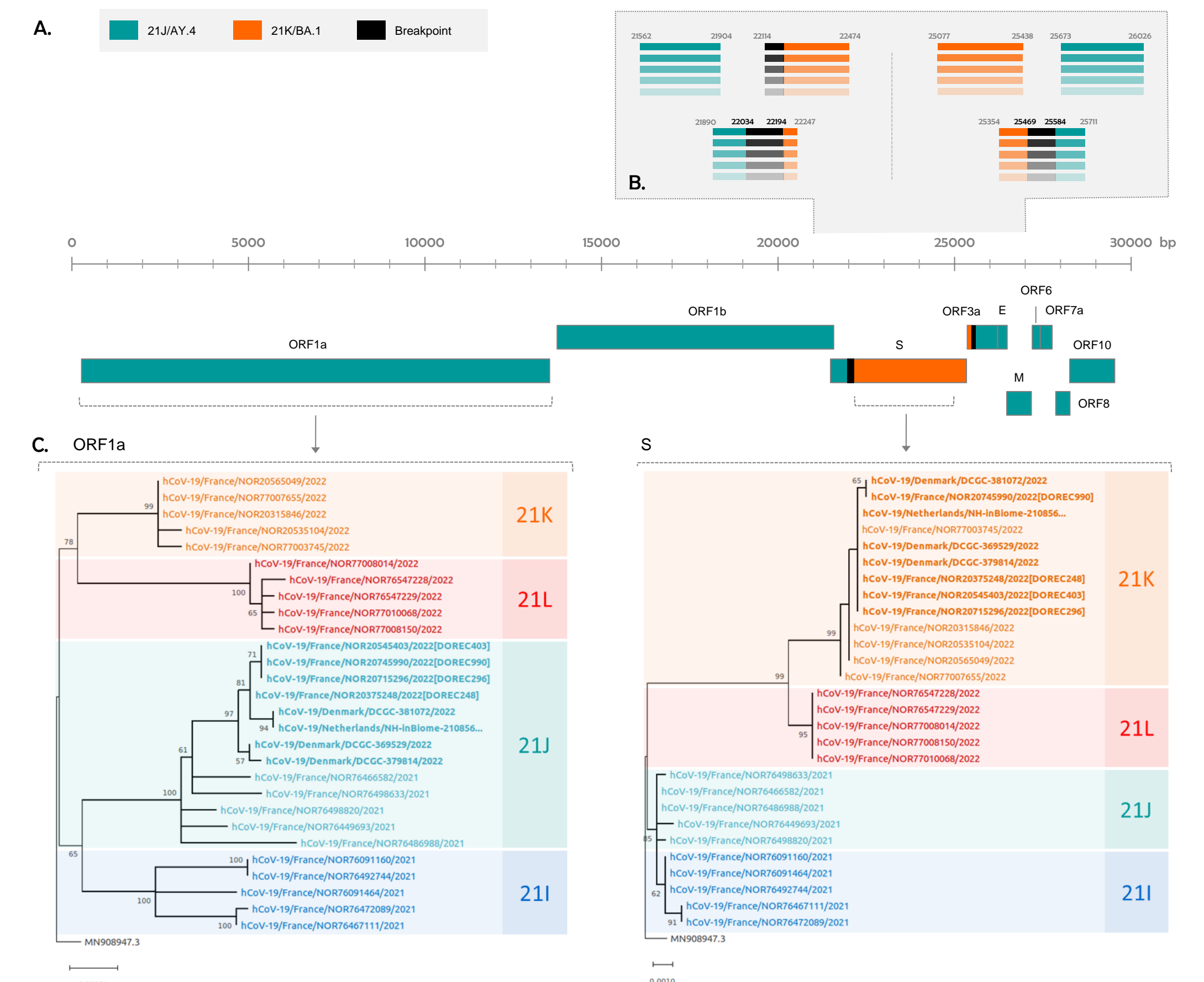


Figure 1 : A. Motif de recombinaison du recombinant SARS-CoV-2 Deltacron XD. B. Visualisation des reads autour des points de cassure. C. Analyses phylogénétiques des régions ORF1a et S de 28 souches de SARS-CoV-2.

Investigations épidémiologiques

Matériels et méthodes

- Enquête épidémiologique menée :
 - par Santé Publique France Normandie
 - par téléphone
 - via un questionnaire standardisé
 - pour recueil d'informations sur les éventuels cas contacts, les antécédents de voyage, les symptômes, les résultats biologiques, les facteurs de risque, les antécédents d'infection à SARS-CoV-2 et le statut vaccinal
- Définition des cas :
 - **Confirmé** : Séquençage de génome complet mettant en évidence la forme recombinante Delta/Omicron
 - **Probable** : PCR de criblage avec profil Omicron-like et contact étroit avec un cas confirmé
 - **Suspect** : PCR diagnostique positive et contact étroit avec un cas confirmé

Exploration des chaînes de transmission :

- ⇒ Identification d'un cluster intrafamilial
- ⇒ Identification d'une chaîne de transmission dans au moins une école maternelle
- ⇒ Description de cas sporadiques sans lien épidémiologique avec ces chaînes de transmission

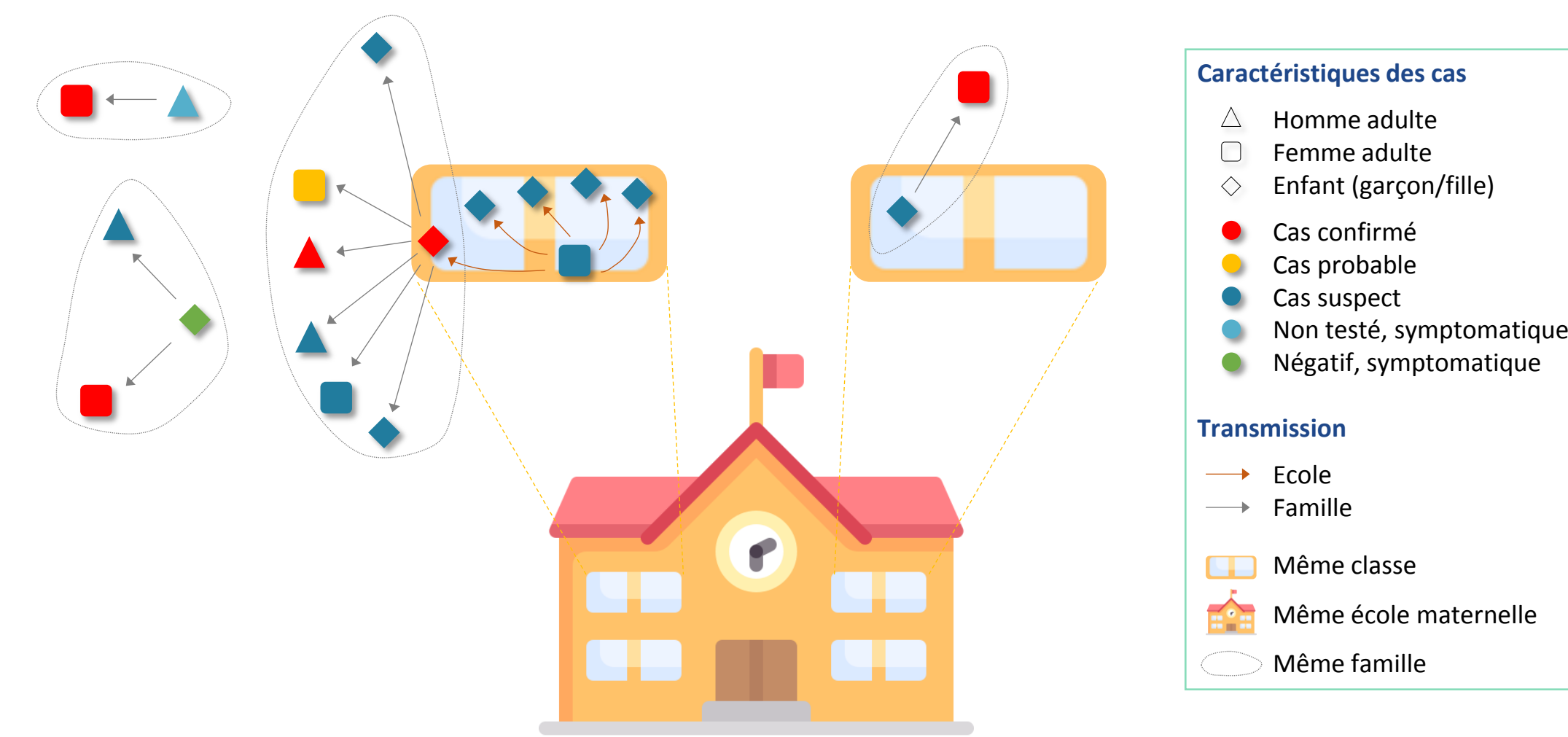


Figure 2 : Chaînes de transmission probables des cas de recombinant SARS-CoV-2 Deltacron XD recensés entre janvier et février 2022 en Normandie.

Résultats

Données cliniques

- ⇒ Âge :
 - Moins de 12 ans : n=8 dont 6 avaient 5 ans
 - Médiane = 35 ans [min : 5, max : 67]
- ⇒ Symptômes :
 - Formes asymptomatiques : n=2
 - Formes symptomatiques : n=15
 - fièvre (n=9), rhinorrhée(n=8), mal de gorge (n=8), fatigue (n=8), céphalées (n=7), agueusie (n=1)
 - Médiane de durée des symptômes : 3,5 j [min : 1, max : 20]
- ⇒ Gravité :
 - Aucune admission en soins intensifs
 - Aucun décès
- ⇒ Vaccination :
 - 9 des 10 cas éligibles étaient vaccinés
 - dose de rappel faite pour ceux éligibles à cette recommandation

Conclusion

Au total, les investigations virologiques et épidémiologiques ont permis :

- d'identifier 5 cas confirmés d'infection à recombinant SARS-CoV-2 Deltacron XD, un cas probable et 11 cas suspects, prouvant le caractère transmissible de cette forme recombinante.
- de mettre en évidence sa circulation en Normandie depuis, au moins, le 19 janvier 2022 et jusqu'au 31 mars 2022
- de conclure à l'absence de sévérité clinique.

Certaines souches ont été isolées en culture, ouvrant des perspectives d'étude sur l'impact éventuel de ce recombinant Deltacron XD sur la vaccination, les traitements et la virulence.

Remerciements

Nous remercions les membres du consortium EMERGEN, les membres de Santé publique France en charge des investigations de clusters, le personnel du laboratoire de virologie du CHU de Rouen (notamment Elodie Alessandri-Gradt pour l'isolement des souches) et les personnels des Agences régionales de santé pour l'extraction des données sur les cas positifs. Nous tenons à remercier nos collègues danois et néerlandais le partage de leurs données de séquençage sur GISAID. Enfin, nous remercions toutes les personnes interrogées au cours de cette enquête.

Références bibliographiques

1. Turkahia Y, et al. **Pandemic-Scale Phylogenomics Reveals Elevated Recombination Rates in the SARS-CoV-2 Spike Region.** bioRxiv 2021:2021.2008.2004.455157.
2. Kin N, et al. **Genomic Analysis of 15 Human Coronaviruses OC43 (HCoV-OC43s) Circulating in France from 2001 to 2013 Reveals a High Intra-Specific Diversity with New Recombinant Genotypes.** Viruses 2015;7:2358-2377.
3. Su S, et al. **Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses.** Trends Microbiol 2016;24:490-502.
4. GISAID. Tracking of variants. <https://www.gisaid.org/hcov19-variants>.
5. Alice Moisan, et al. **Evidence of transmission and circulation of Deltacron XD recombinant SARS-CoV-2 in Northwest France,** Clinical Infectious Diseases, 2022; ciac360