

Les variants : ça n'arrête pas...

Dr Nabil Gastli

Plateforme COVID IDF AP-HP
APHP. Centre – Université de Paris

Dr Josette Raymond

Laboratoire de Microbiologie
AP-HP. Université Paris Saclay



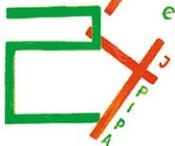
Au fait ...on va voir ce que vous pensez...

La pandémie COVID, du fait des variants, va cesser



- D'ici quelques mois
- D'ici quelques années
- Jamais
- J'sais pas



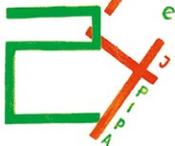


La pandémie COVID, du fait des variants, va cesser



-  D'ici quelques mois
-  D'ici quelques années
-  Jamais
-  **J'sais pas**





- **La survenue de mutations est « inéluctable »** quand les virus (surtout à ARN) se répliquent.
- **Plus l'épidémie est forte, plus il y aura de mutations.**
- Certaines de ces mutations peuvent conférer un **avantage « écologique »** aux virus mutés (transmissibilité-résistance à l'immunité) :

« les virus initiaux n'étaient pas complètement adaptés à l'homme »

- Plusieurs mutations « avantageuses » sur une souche → **VARIANT**



Quel est le 1^{er} variant du SARS-CoV-2 ?

-  Alpha
-  Beta
-  Breton
-  J'sais pas





Quel est le 1^{er} variant du SARS-CoV-2 ?

-  Alpha
-  Beta
-  Breton
-  **J'sais pas**

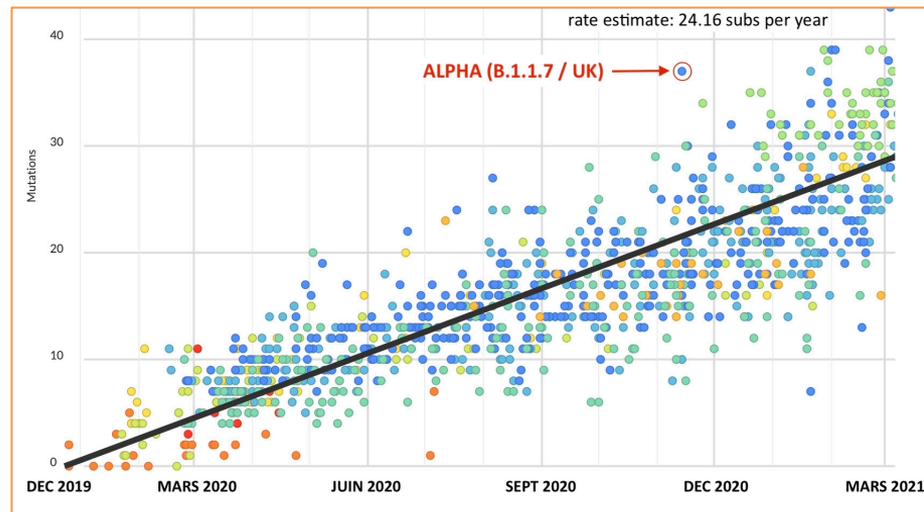




Variant alpha, le 1^{er} variant ?

7

- Depuis le 1^{er} jour de circulation, le virus a accumulé les **mutations**
- Evolution constante dans le temps
- \approx 1 mutation significative / 2 mois



- Son **taux d'évolution reste relativement faible** :
 - 2x moins vite que la grippe
 - 4x moins vite que le VIH



Les variants : trois catégories

1

Variant préoccupant, ou VOC
(*variant of concern*)

- Augmentation de la transmissibilité ou impact défavorable sur l'épidémiologie du COVID-19 (ex. échappement à l'immunité naturelle post-infection) ;
- Augmentation de la gravité ou changement de présentation clinique ;
- Diminution de l'efficacité des mesures de contrôle et de prévention mises en place.



Royaume-Uni
Sept 2020



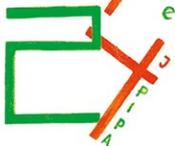
Afrique du Sud
Sept 2020



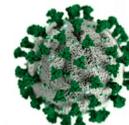
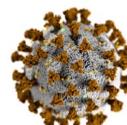
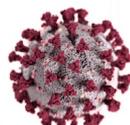
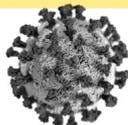
Brésil
Dec 2020



Inde
Dec 2020



Variants of Concern



WHO label	Alpha	Beta	Gamma	Delta
PANGO Lineage	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.2
First detected	United Kingdom	South Africa	Japan / Brazil	India
No. of spike mutations	10-13	10	11	11-15
Receptor binding domain mutations	N501Y	K417N E484K N501Y	K417T E484K N501Y	(K417N*) L452R T478K
Attributes	<ul style="list-style-type: none"> • 50% increased transmission • Minimal impact on neutralization by convalescent or vaccine sera • No impact on antibody therapies 	<ul style="list-style-type: none"> • 50% increased transmission • Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera 	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly reduced efficacy of some antibodies • Reduced neutralization by convalescent or vaccine sera 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased transmission • Potential reduced antibody efficacy • Potential reduced neutralization by vaccine sera

[SARSCoV-2 Variants Classifications & Definitions | CDC](#)

(*) = detected in some sequences but not all



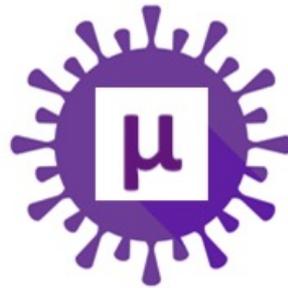
Les variants : trois catégories

10

②

**Variant à suivre
ou VOI**
(*variant of interest*)

- Transmission communautaire ou multiples cas confirmés ou clusters, ou détecté dans de multiples pays.



Colombie
Jan 2021



Peru
Dec 2020



Les variants : trois catégories

11

3

**Variant en cours
d'évaluation,
OU
VUM**

(variant under monitoring)

Absence d'élément virologique, épidémiologique ou clinique probant en faveur d'un impact en santé publique en France ou à l'international, malgré la présence de mutations partagées avec un ou plusieurs variants préoccupant(s) / à suivre.

B.1.620

B.1.1.318

C.1.2

C.36.3



Stratégie de criblage en France



DGS-URGENT

- Février 2021 : PCR + → PCRs complémentaires à la recherche de mutations.
- Déclaration rapide du criblage pour prioriser le contact-tracing.

Fév 2021

Recherche de 2-3 mutations (N501Y, E484K +/- K417N) permettant de détecter les variants **alpha, beta et gamma**

DATE : 07/02/2021 RÉFÉRENCE : DGS-URGENT N°2021_12
 TITRE : STRATEGIE DE FREINAGE DE LA PROPAGATION DES VARIANTES DU SARS-COV-2 : RENFORCEMENT SPECIFIQUE SUR LES VARIANTES D'INTERET 20H/501Y.V2 ET 20J/501Y.V3

Mai 2021

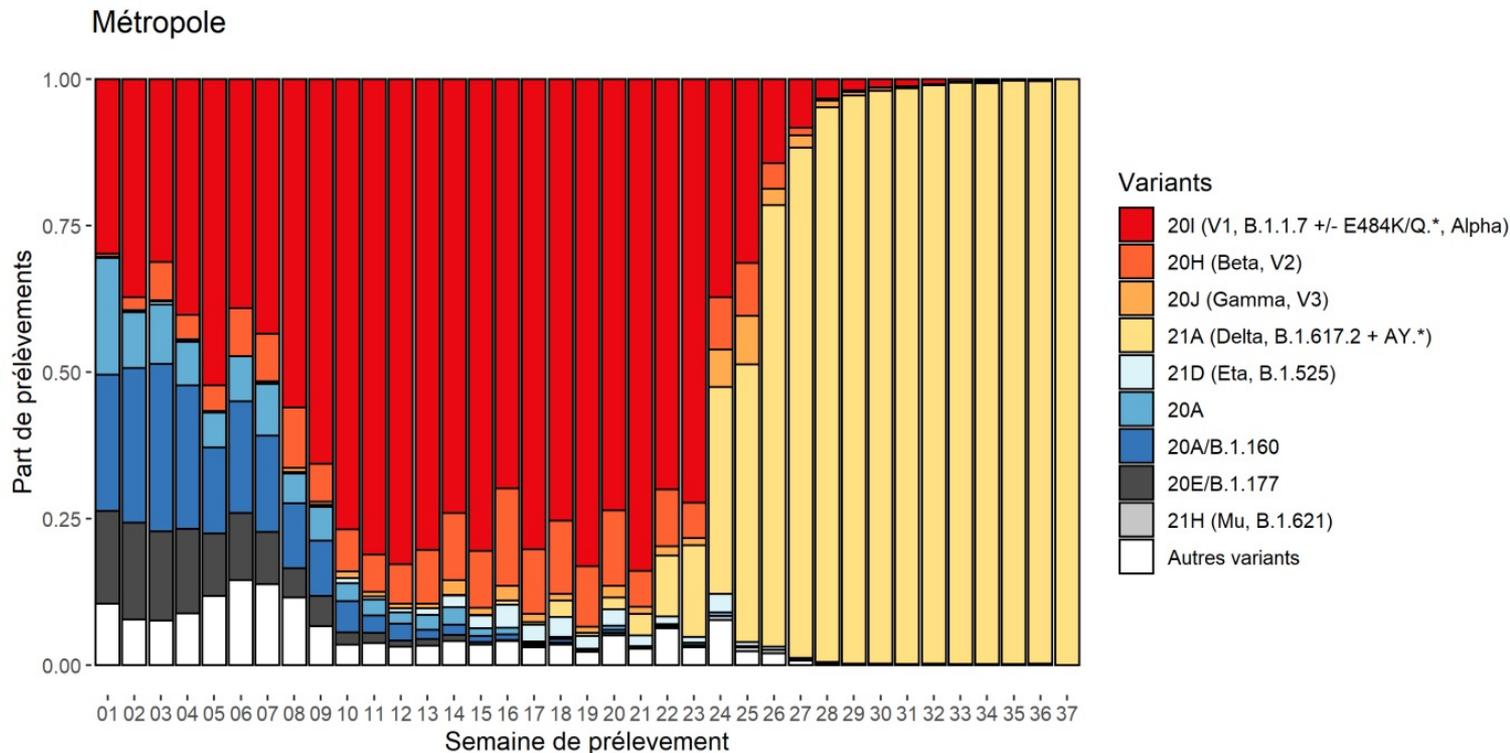
Recherche de 3 mutations (E484K, L452R et E484Q) :

DATE : 26/05/2021 REFERENCE : MINSANTE N°2021-72
 OBJET : EVOLUTION DE LA STRATEGIE DE CRIBLAGE DES TESTS POSITIFS POUR LA RECHERCHE DE MUTATIONS D'INTERET DU SARS-COV2

E484K	Beta, Gamma, Eta, Theta, Iota, Mu	échappement immunitaire
L452R	Delta, Epsilon, Kappa	augmentation de la transmissibilité et échappement immunitaire
E484Q	Kappa	échappement immunitaire



Evolution de la part de chaque variant dans les prélèvements séquencés, par semaine (France métropolitaine)



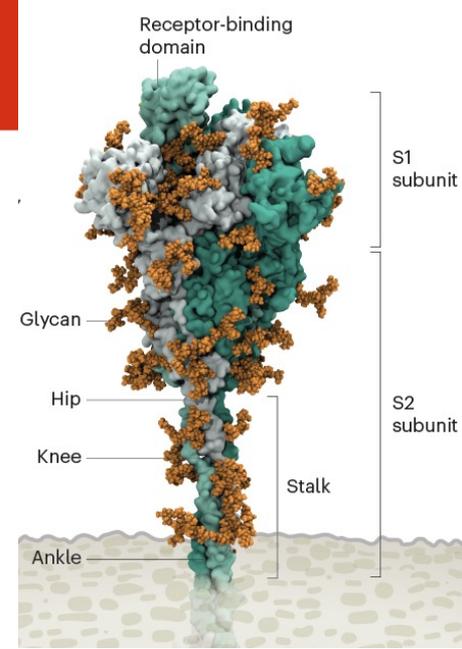
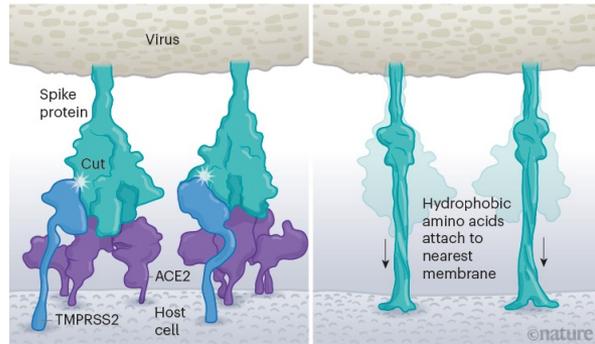


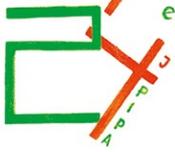
La protéine Spike

- Reconnaissance du récepteur ACE2 des cellules-cibles.
 - Déséquilibre du système SRAA (++) effets négatifs Ang II)
- Cible de la réaction immunitaire, naturelle ou vaccinale.
- Les VOC présentent notamment des mutations dans la sous-unité S1 (
- RBD = domaine de liaison au récepteur)

VIRAL ENTRY UP CLOSE

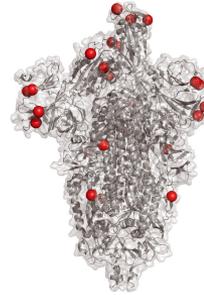
Virus and host-cell membranes fuse after the TMPRSS2 enzyme cuts a SARS-CoV-2 spike protein. This exposes hydrophobic amino acids in the spike that rapidly embed themselves into the nearest membrane — that of the host cell.





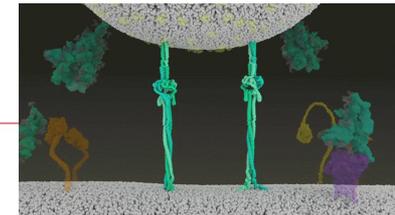
- Meilleure affinité d'attachement au récepteur ACE2 des cellules cibles.

ALPHA



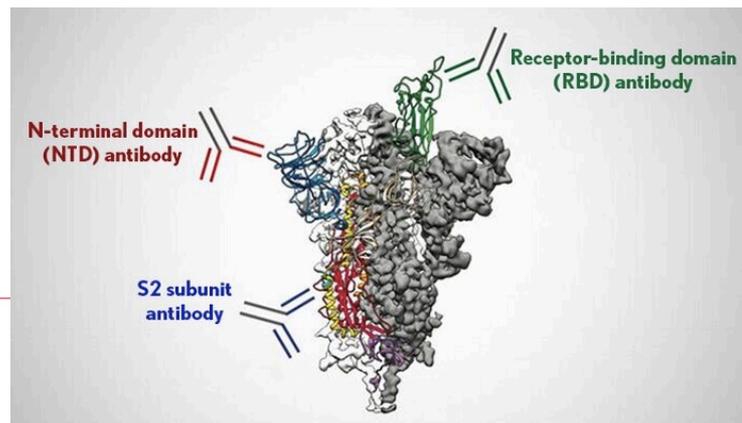
BETA et GAMMA

- Augmentation de la densité de la protéine S à la surface des particules virales.
- Potentiel « **fusogène** » : augmentation du taux de fusion membranaire et d'internalisation du virus (mutation P681R).



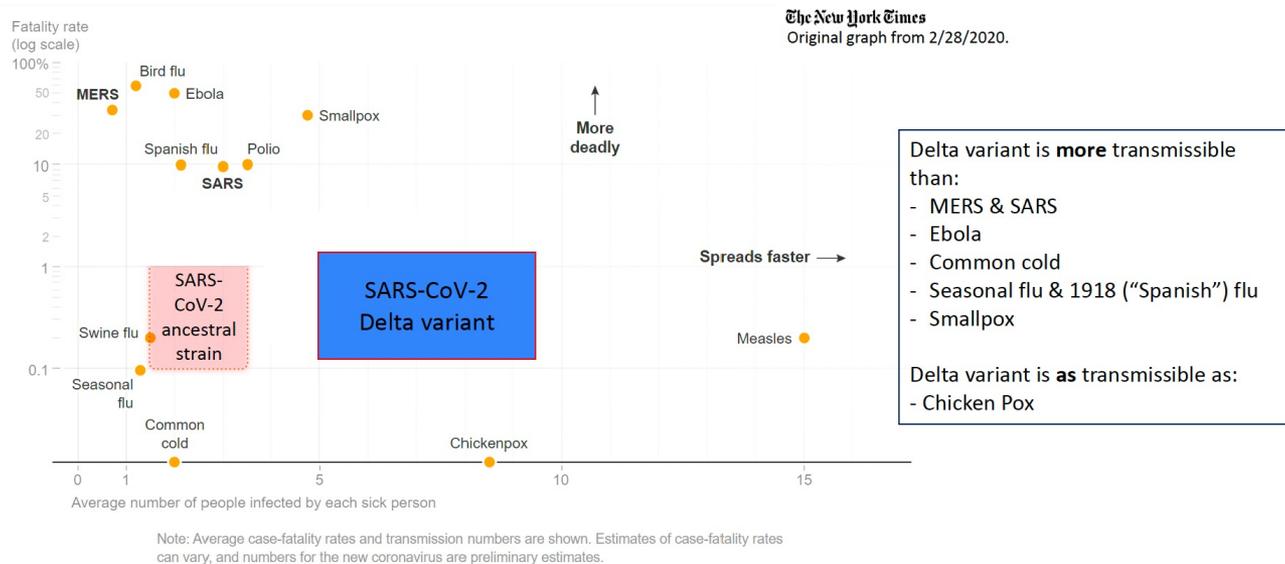


- Sites de fixation des anticorps : RBD et NTD +
 - Plusieurs mutations touchant ces 2 zones chez les VOC
- Réduction de la capacité neutralisante des anticorps induits par l'infection naturelle et de ceux produits après vaccination.
- Diminution de neutralisation +/- prononcée chez des sujets vaccinés





Transmission of Delta variant vs. ancestral strain and other infectious diseases



CDC 29 Juillet 2021



- Le nombre de Ct en PCR est plus faible pour le δ (16,5) comparée aux autres (19) témoignant d'une charge virale plus élevée
Une étude chinoise retrouve 1000 fois plus de virus dans les prélèvements que dans les souches ancestrales de Wuhan il y a d'un an, mais la méthodologie est discutée

De toute façon → charge virale ↑↑

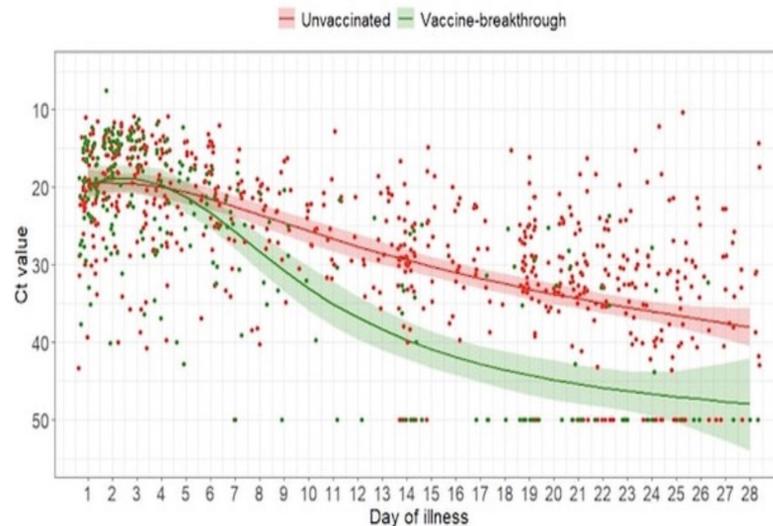
- La **durée de positivité** de la PCR avec le variant δ (ct > 30) est plus longue : 18 jours contre 13 jours ; elle serait plus courte chez les vaccinés
- Les **clusters** ont une taille > importante pour le δ
- Le **risque de réinfection** plus élevé :
aOR 1,46 (IC 1,03-2,05) // au variant α si ... l'infection antérieure est \geq 6 mois



VOC Variant δ : charge virale

Au début de l'infection par δ , les patients vaccinés **symptomatiques** semblent présenter des charges virales = à celles des non vaccinés → **possibilité de contagiosité aussi forte chez les vaccinés en échec, mais :**

- Lorsque les sujets vaccinés asymptomatiques sont pris en compte, les vaccinés ont des charges virales \searrow
- **Les échecs « clinique » de vaccination sont l'exception et pas la règle**



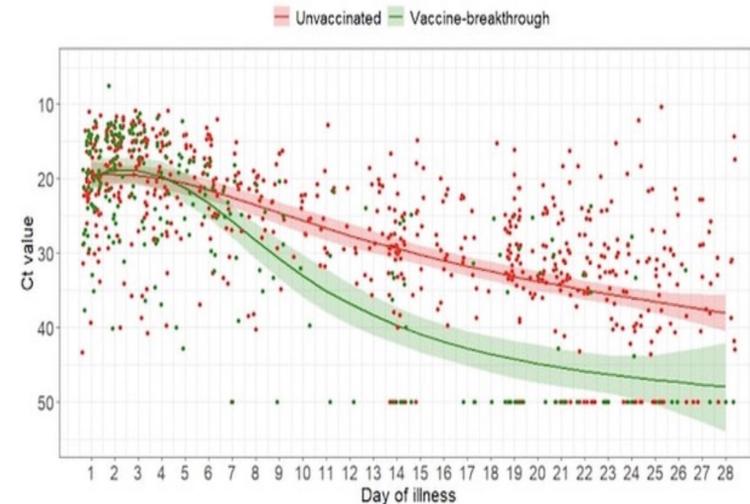
Chia PY, Ong SWX, Chiew CJ et al.]



VOC Variant δ : charge virale

20

- La charge virale des vaccinés semble \searrow plus rapidement que celle des non vaccinés
- La charge virale des vaccinés « infectés » \uparrow avec l'ancienneté de la vaccination, avec une \searrow après le rappel
- La capacité infectante des particules produites lors d'infections **reste en suspens** à Ct égale :
 - 2 études ne trouvent pas de \neq entre vaccinés et non vaccinés
 - une autre retrouve une moindre probabilité d'isoler du virus infectieux chez les vaccinés





- La **charge virale élevée** et les modèles animaux le laissent craindre...
- Certaines **études cliniques** semblent le confirmer:
 - ✓ Canada : Risque plus élevé
 - d'hospitalisation [aOR 2,20 (IC 1,93-2,53)],
 - d'admission en réanimation aOR 3,87 (IC 2,98-4,99)]
 - de décès [aOR 2,37 (IC 1,50-3,30)]
 - ✓ Singapour : probabilité plus élevée de besoin en oxygène, d'admission en USI ou de décès
[* aOR 4,90 (IC 1,43-30,78)] et pneumonie [aOR 1,88 (IC 0,95-3,76)]
 - ✓ Écosse : Risque plus élevé d'hospitalisation [HR 1,85 (IC 1,39-2,47)]



VOI : le variant μ



En Europe, détection sporadique (0,1%)

- **France** : circulation à très bas bruit, 161 détections depuis mai 2021.
- En Amérique du Sud : globalement détection en baisse au profit du delta, MAIS **Colombie, Equateur** : **circulation active** même si le Delta y progresse actuellement.
- Dans les pays où Delta prédomine, il ne semble pas diffuser de façon significative, malgré des introductions répétées.

Initialement détecté en **Colombie** (janvier 2021)

- Partage **3 mutations de la Spike**, présentes chez plusieurs VOC (alpha, beta, delta)
- **Propriétés d'évasion vis-à-vis de la réponse neutralisante \approx VOC Beta**
- Compétitivité relative vis-à-vis de Delta demeure inconnue
- Pas de données disponibles concernant l'impact sur la sévérité.

