

Les variants «plus transmissibles» du Sars-Cov-2 : pourquoi de nouvelles émergences et comment s'adapter ?

M. Ashman, interne, cabinet de pédiatrie, Saint-Maur-des-Fossés

R. Cohen, pédiatre, infectiologue, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIP, AFPA et ACTIV

INFECTIOLOGIE



De nombreux virus, notamment respiratoires, mutent en permanence : les SARS-CoV-2 n'échappent pas à la règle. Il semble cependant muter moins fréquemment que les virus de la grippe par exemple. Les mutations sont des erreurs de lecture de l'acide nucléique viral lors des très nombreuses répliquations se déroulant dans les cellules. La plupart de ces mutations n'ont aucune conséquence, ou sont même défavorables pour le virus, aboutissant à une disparition de ces virus mutés. Certaines d'entre elles peuvent en revanche donner un avantage «écologique» aux virus par augmentation de leur transmissibilité et/ou de leur pathogénicité, ou encore par échappement à l'immunité acquise par maladie naturelle ou vaccination. Les variants anglais et sud-africain font partie de ceux-là, suscitant une inquiétude croissante et justifiée, et d'autres sont potentiellement aussi inquiétants tels que le variant brésilien, le californien, le japonais...

LE VARIANT ANGLAIS

Appelé VOC 202012/01 (ou B.1.1.7 variant) [1], VOC signifiant «variant of concern», il comporte au moins 17 mutations, dont 8 au niveau de la protéine spike qui ont engendré de nouvelles caractéristiques plutôt bénéfiques pour le virus. Certaines de ces mutations portant sur la spike, notamment au niveau des acides aminés 69 et 70, semblent être à l'origine d'une nouvelle étape majeure dans cette pandémie [2].

Une telle émergence s'explique en partie par le fait que, lorsque le nombre de malades augmente, le nombre de virus circulant et de répliquations augmente également. Le risque d'erreurs, donc de mutations, est forcément plus élevé. A cela s'ajoutent des répliquations plus intenses et plus prolongées chez les immunodéprimés, lesquelles accroissent possible-ment le risque de mutation. Le premier patient chez lequel le nouveau variant a été identifié en septembre 2020, à une période où la circulation du SARS-CoV-2 était en augmentation, était semble-t-il un patient immunodéprimé. Cette émergence a eu pour conséquence une augmentation exponentielle du nombre de cas en Angleterre, qui a débuté dans la région de Londres, où, en quelques semaines, le nouveau variant est devenu largement prédominant (> 80 % des

isolats) [2]. Repéré ensuite dans de nombreux pays, notamment en France et dans d'autres pays d'Europe, il aurait représenté, au début de janvier 2021, 1 % des SARS-CoV-2 séquencés. Fin janvier 2021, il représente plus de 10 % des PCR positives, et les projections de l'Inserm sont très inquiétantes pour les prochaines semaines.

Les propriétés de réplication et de résistance aux anticorps des différents mutants peuvent être étudiées in vitro et dans des modèles animaux [3]. Ainsi, après mise en culture dans des cellules épithéliales pulmonaires humaines des différents mutants, on a pu observer que la réplication du variant G614 est plus importante que celle de la souche chinoise initiale D614. Les caractéristiques de ces différents variants ont également été évaluées dans un modèle reproduisant les voies aériennes humaines. Là encore, non seulement une réplication plus importante du variant G614 a été retrouvée, mais il a également été constaté que cette supériorité de réplication existait quel que soit le ratio de chaque variant introduit initialement dans le modèle.

La réplication virale a enfin été étudiée dans un modèle de hamster auquel on a inoculé l'un ou l'autre des variants (G614 ou D614) ou les deux. La charge virale dans les prélèvements nasaux en

cas d'inoculation d'un seul des variants semblait supérieure pour le variant G614, et les modèles inoculés par les deux variants avaient une tendance à être plus majoritairement infectés par le variant G614.

Pour le variant anglais, qui comporte aussi la mutation G614, une nette augmentation de la transmissibilité du virus (40 à 70 %) est observée à tout âge, y compris, mais pas plus, chez les enfants. Elle est peut-être en rapport avec une charge virale plus élevée (moins de cycles de PCR sont nécessaires pour le détecter). La conséquence directe est que le nombre global d'infections augmente, induisant donc une augmentation du nombre de cas graves [4]. Très récemment, les autorités anglaises ont annoncé que ce variant entraînait probablement une mortalité plus élevée (RR : 1,3). Cela n'est pas étonnant, une charge virale plus élevée ayant potentiellement pour conséquence une plus grande transmissibilité, mais aussi un risque d'aggravation de la maladie chez les patients infectés. De plus, le délai de 7 jours après le début des symptômes pour considérer que les patients ne sont plus contagieux n'a peut-être plus cours.

D'un point de vue épidémiologique, la situation actuelle en Angleterre est très préoccupante, avec une saturation du système de santé, et il est à craindre que la France soit confrontée à ce type de situation dans quelques semaines ou mois. Si, début janvier 2021, le variant anglais représentait seulement 1 à 2 % des isolats en France, il risque, après dix générations de contaminations, de devenir prédominant dans notre pays aussi, et les modèles mathématiques développés par l'Institut Pasteur sont très inquiétants. Cela doit conduire les autorités à prendre des mesures de prévention encore plus restrictives, alors même que l'épidémie apparaît relativement stable en France. Les autorités anglaises ont montré que le taux d'infections secondaires est plus élevé pour ce variant que pour les SARS-CoV-2 initiaux. En effet, le taux d'attaque secondaire moyen à partir d'un cas index a été évalué à 15,1 % pour le variant anglais et à 9,8 % pour les autres variants.

Le R0 habituel est ainsi multiplié par 1,5. Au début de l'épidémie, sans mesure d'hygiène, le R0 estimé se situait entre 2,5 et 3 ; pour le variant anglais, il dépasserait donc 4. Avec les mesures d'hygiène que nous appliquons en France actuellement, le R0 est environ de 1, et serait donc de 1,5 pour le variant anglais. Contrairement à ce que l'on entend régulièrement, on n'observe pas de modification des catégories de population touchées, et la pyramide d'âge des infections à SARS-CoV-2 reste inchangée. Les enfants ne sont pas touchés préférentiellement, ni considérés comme de plus grands contamineurs, ni même atteints par des formes plus graves de la maladie. La population globale est davantage infectée en cette période, et il est donc logique que le nombre de malades augmente dans chaque tranche d'âge, enfants et adolescents compris. Il est aujourd'hui faux de considérer que le variant anglais a pris la place du virus initial : se multipliant plus rapidement, il accroît le nombre de cas et, à terme, occupe une place plus importante parmi les cas positifs.

Les techniques de PCR utilisées actuellement permettent le diagnostic de l'infection sans pour autant identifier le variant. Seules quelques PCR (dont Thermofisher) permettent de suspecter le variant anglais. En effet, les techniques de PCR pour le SARS-CoV-2 amplifient généralement au moins deux gènes spécifiques, mais pas forcément la spike. Pour le Thermofisher, un des deux gènes amplifié est celui de la spike : comme la spike du variant anglais n'est pas amplifiée par cet appareil, l'amplification de l'ARN de l'autre antigène sans amplification du gène de la spike permet de suspecter le variant. Pour l'instant, seul le séquençage permet d'identifier les variants. Du fait de ses capacités de séquençage bien plus élevées que celles de ses voisins, l'Angleterre a été plus à même d'identifier rapidement une mutation significative. Il paraît donc nécessaire que la France suive cette voie et séquence le plus possible, afin de mettre en évidence au plus vite la présence de variants sur le territoire.

Concernant les tests antigéniques, certains (ceux qui recherchaient la spike) peuvent avoir des performances diagnostiques diminuées, mais, à notre connaissance, ils ne sont plus utilisés. Ils permettent toujours, même en cas d'infection due à un variant, de faire le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2, mais, actuellement, aucun ne permet de suspecter le VOC.

Avoir été infecté par un SARS-CoV-2 initial confère-t-il une immunité cellulaire nous protégeant malgré tout du VOC 202012/01 ? La réponse est très probablement oui. In vitro, il semblerait que l'exposition au variant anglais d'un sérum de hamster n'ayant jamais développé d'anticorps contre un SARS-CoV-2 déclenche une répllication virale intense, alors que cette répllication n'a pas lieu lorsque le sérum de hamster comporte des anticorps dirigés contre la spike non mutée. De plus, les autorités anglaises ont montré que le taux de réinfections reste toujours très faible malgré l'émergence du variant.

LE VARIANT SUD-AFRICAIN

Ce variant (501.V2) est peut-être encore plus inquiétant que le précédent. Il comporte au moins 9 mutations au niveau de la spike, qui lui confèrent des charges virales plus élevées et une plus grande transmissibilité [5]. Du fait de son émergence en plein été austral, il semble que le pic épidémique en Afrique du Sud soit aussi élevé en décembre 2020 (été austral) que pendant l'hiver austral (juillet). Une hypothèse a été avancée pour tenter d'expliquer l'émergence de ce variant pendant l'été dans ce pays : le taux d'immunodéprimés plus élevé dans ce pays du fait de l'incidence du VIH. Deux études suggèrent qu'une des mutations (E484K) pourrait rendre le virus moins sensible à l'immunité induite par une première maladie due aux premiers coronavirus [6].

VACCINS ET VARIANTS

Il est envisageable que des mutations puissent à un moment ou à un autre

toucher des régions de la spike et compromettre ainsi l'immunité postvaccinale. Cela ne semble pas être le cas pour le variant anglais, mais les données pour les autres variants sont plus inquiétantes [7, 8]. Les laboratoires développant les vaccins ont aussi communiqué pour préciser qu'ils avaient la possibilité de modifier en quelques semaines les ARNm de leurs vaccins en incluant les variants. L'émergence de cette mutation aboutit donc à une course dont l'issue est aujourd'hui incertaine : d'un côté, la progression des nouveaux variants et, de l'autre, la rapidité d'implémentation de la vaccination. Pour ralentir la progression des nouveaux variants, nous dispo-

sions des mesures barrières, qui doivent être renforcées (distanciation physique de deux mètres au lieu d'un, port de masques chirurgicaux uniquement, en abandonnant les masques artisanaux), du dépistage et de l'isolement allant jusqu'au confinement. Pour accélérer la vaccination, toute dose de vaccin disponible doit être administrée en suivant le plus possible les ordres de priorité définis par les autorités. □

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec la rédaction de cet article.

Références

- [1] WISE J. : « Covid-19 : new coronavirus variant is identified in UK », *BMJ*, 2020 ; 371 : m4857.
- [2] « Investigation of novel SARS-CoV-2 variant : Variant of

Concern 202012/01 », www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201.

[3] BARIC R.S. : « Emergence of a highly fit SARS-CoV-2 variant », *N. Engl. J. Med.*, 2020 ; 383 : 2684-6.

[4] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL : « Risk Assessment : risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA », www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-sars-cov-2-variants-eueea, 29/12/2020, cité 11/01/2021.

[5] FINK S. : « South Africa announces a new coronavirus variant », *The New York Times*, 21/12/2020.

[6] GREANEY A.J., LOES A.N., CRAWFORD K.H. et al. : « Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies », *bioRxiv*, 2020.12.31.425021.

[7] « An in vitro study shows Pfizer-BioNTech Covid-19 vaccine elicits antibodies that neutralize SARS-CoV-2 with a mutation associated with rapid transmission », www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/vitro-study-shows-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-elicits.

[8] MUIK A., WALLISCH A.K., SÄNGER B. et al. : « Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera », *bioRxiv*, 2021.01.18.426984.