



institutmondor
de recherche biomédicale

Instituts
thématiques  **Inserm**
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

 **AP-HP.**
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor

 **UPEC**
Connaissance - Action | UNIVERSITÉ
PARIS-EST CRÉTEIL
VAL DE MARNE

Point sur les variants du SARS CoV-2

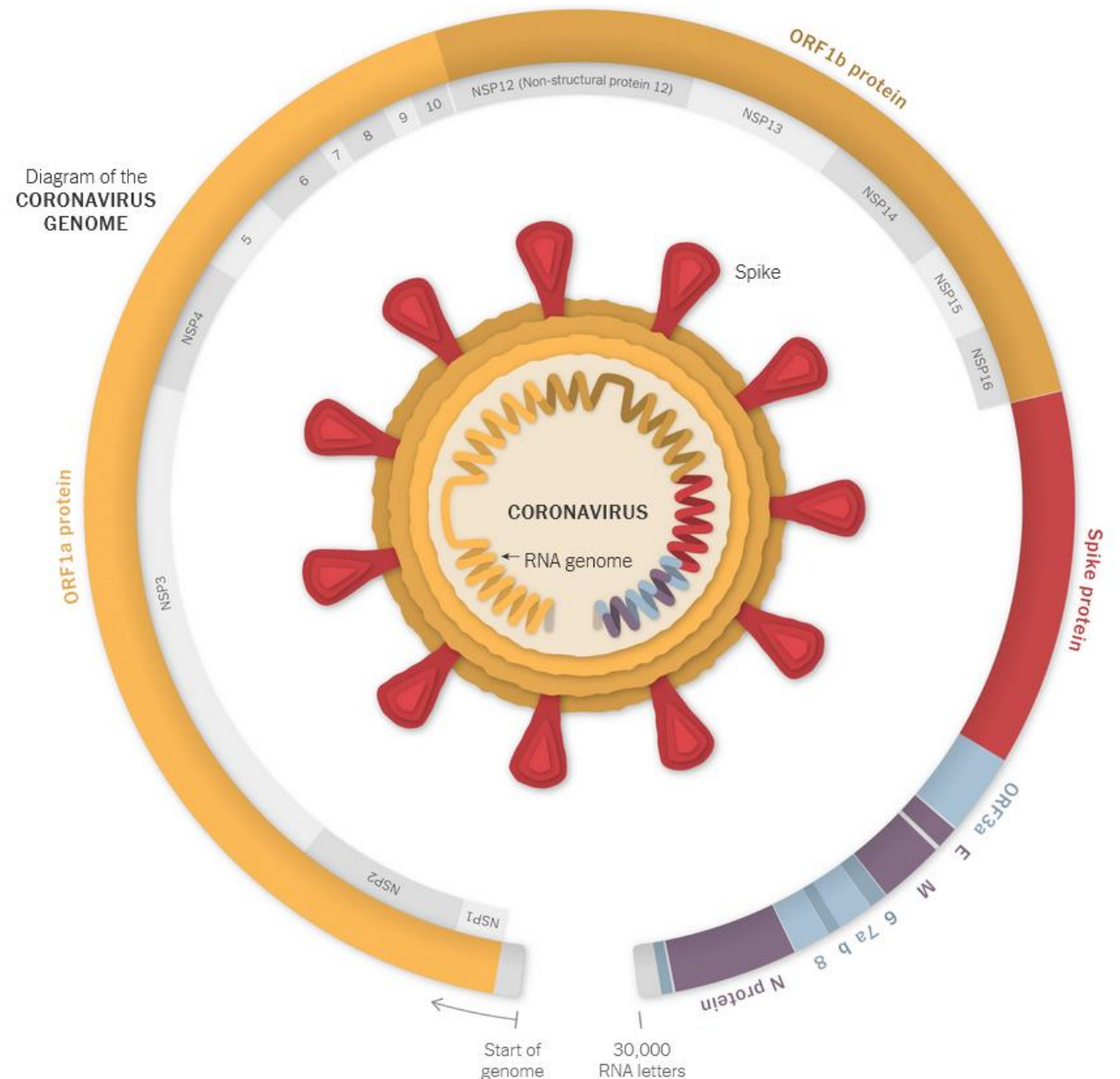
SLIM FOURATI

HÔPITAL HENRI MONDOR
LABORATOIRE DE VIROLOGIE
INSERM U955, ÉQUIPE 18

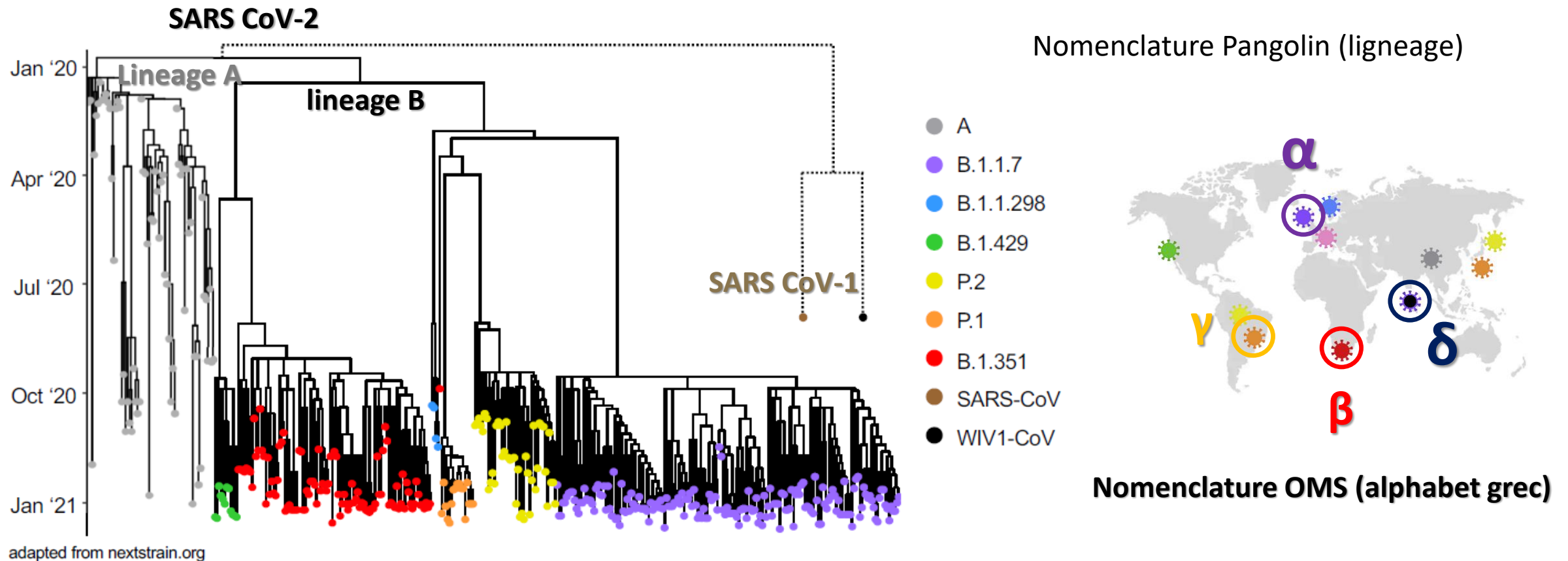
Génome viral

Génome polarité +

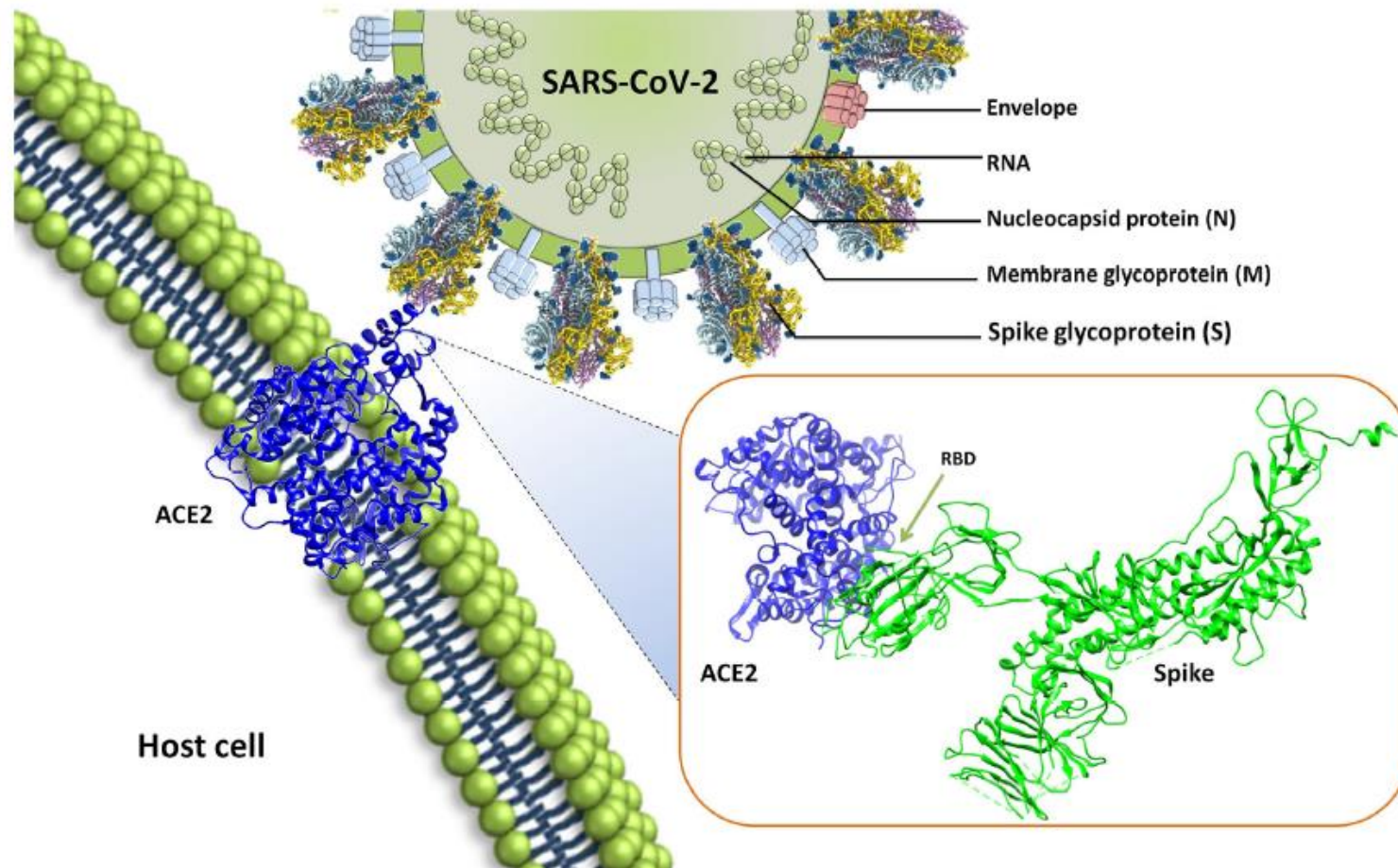
- ARN (30.000 nt)
- Code pour :
 - 16 protéines NS
 - 4 protéines de structure
- Variabilité génétique malgré des mécanismes de correction des erreurs de la polymérase



Emergence des variants SARS COV-2 à partir de l'été 2020 – Expansion à partir de l'automne

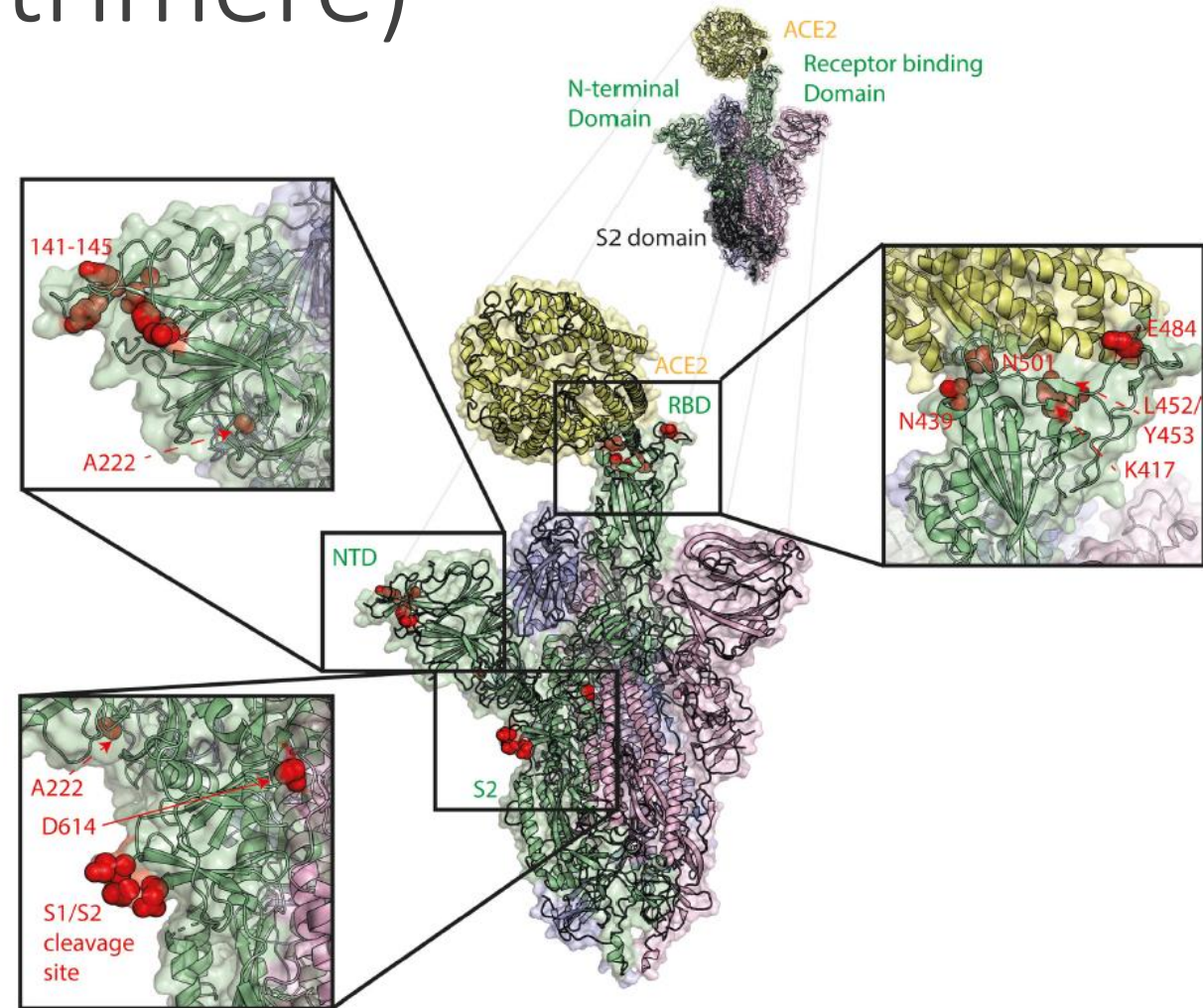


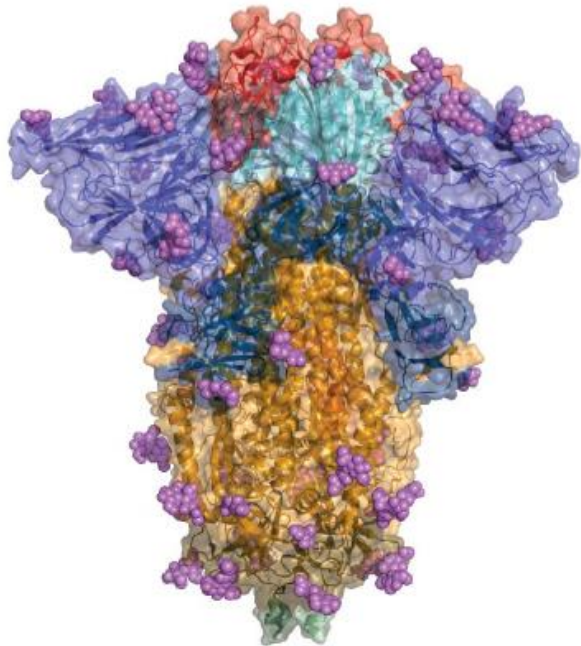
Des variations génétiques concernent le gène codant la protéine **Spike** +++



RBD : Domaine de liaison au récepteur

Représentation schématique de la protéine Spike (trimère)

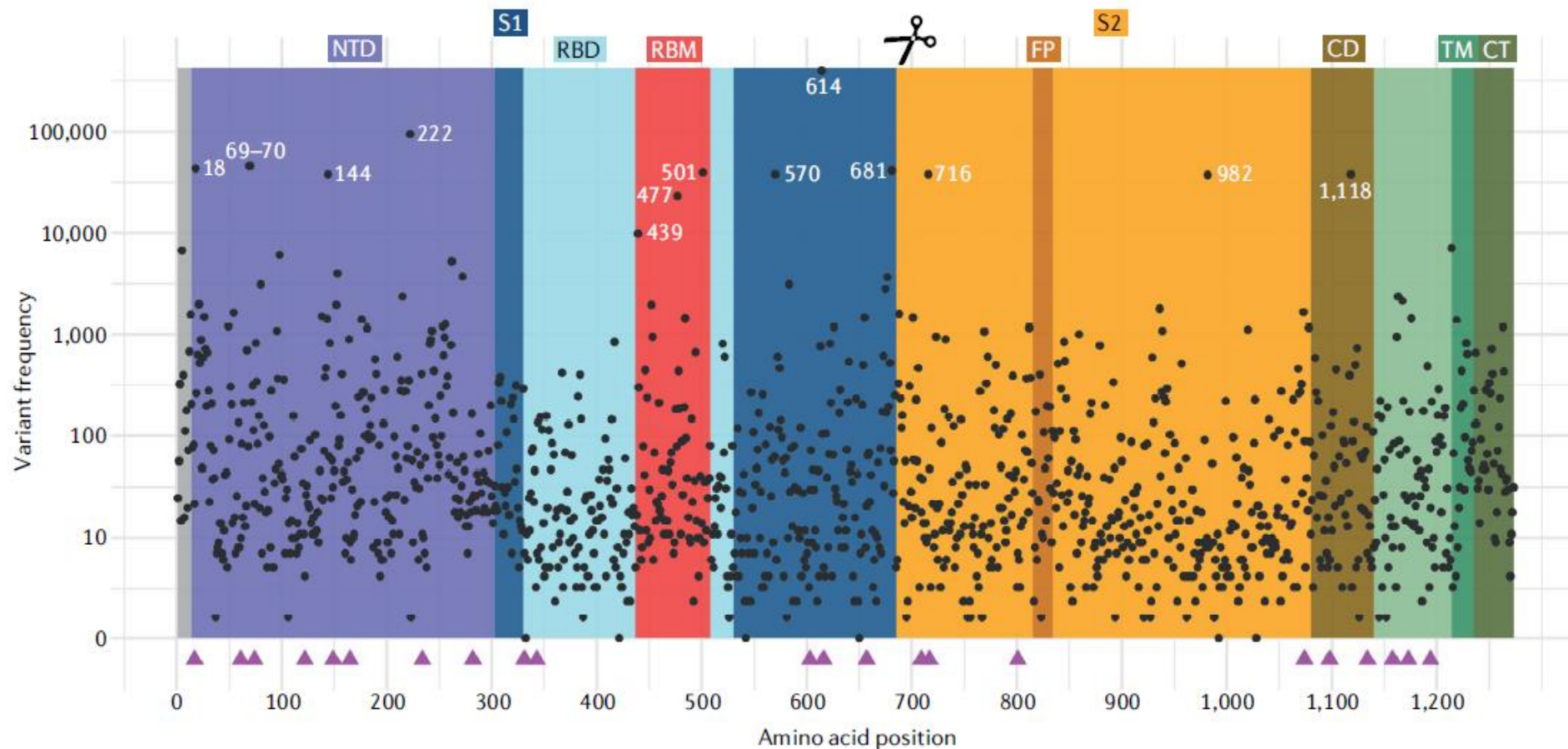




Très nombreux variants

Variabilité de la protéine Spike

≠ AA nombreuses (259 positions / 1267 > 100 séq)

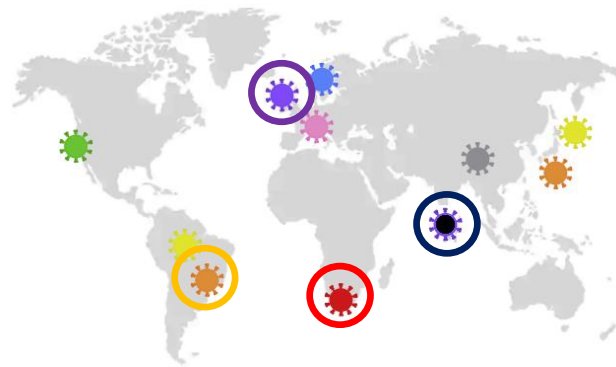


Analyse GISAID février 2021

Comment classer les différents variants ?

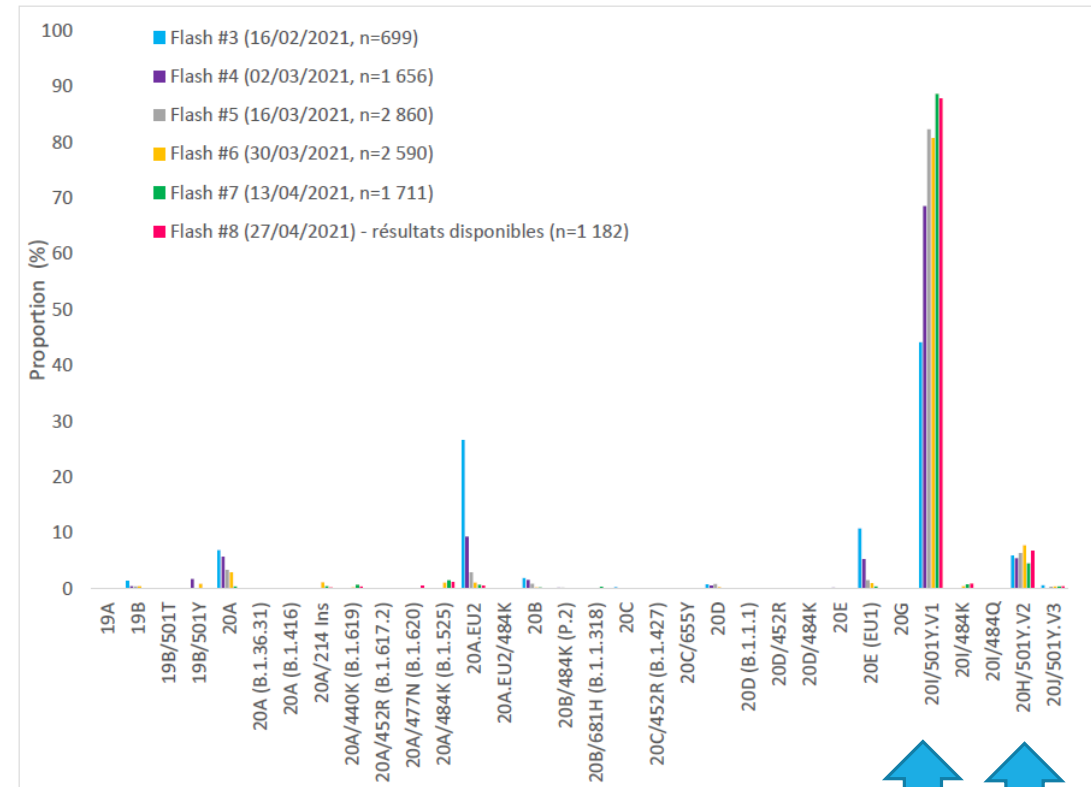
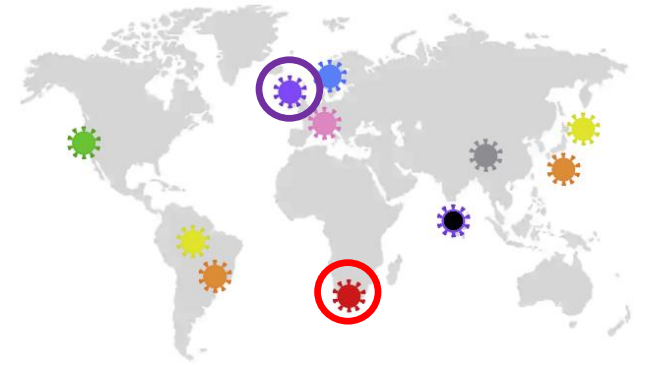
Variant préoccupant, ou VOC (« variant of concern ») : le variant présente

- une augmentation de la transmissibilité ou un impact défavorable sur l'épidémiologie du COVID-19
- une augmentation de la gravité ou un changement de présentation clinique
- une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle mises en place (mesures de prévention, tests diagnostiques, vaccins, molécules thérapeutiques)



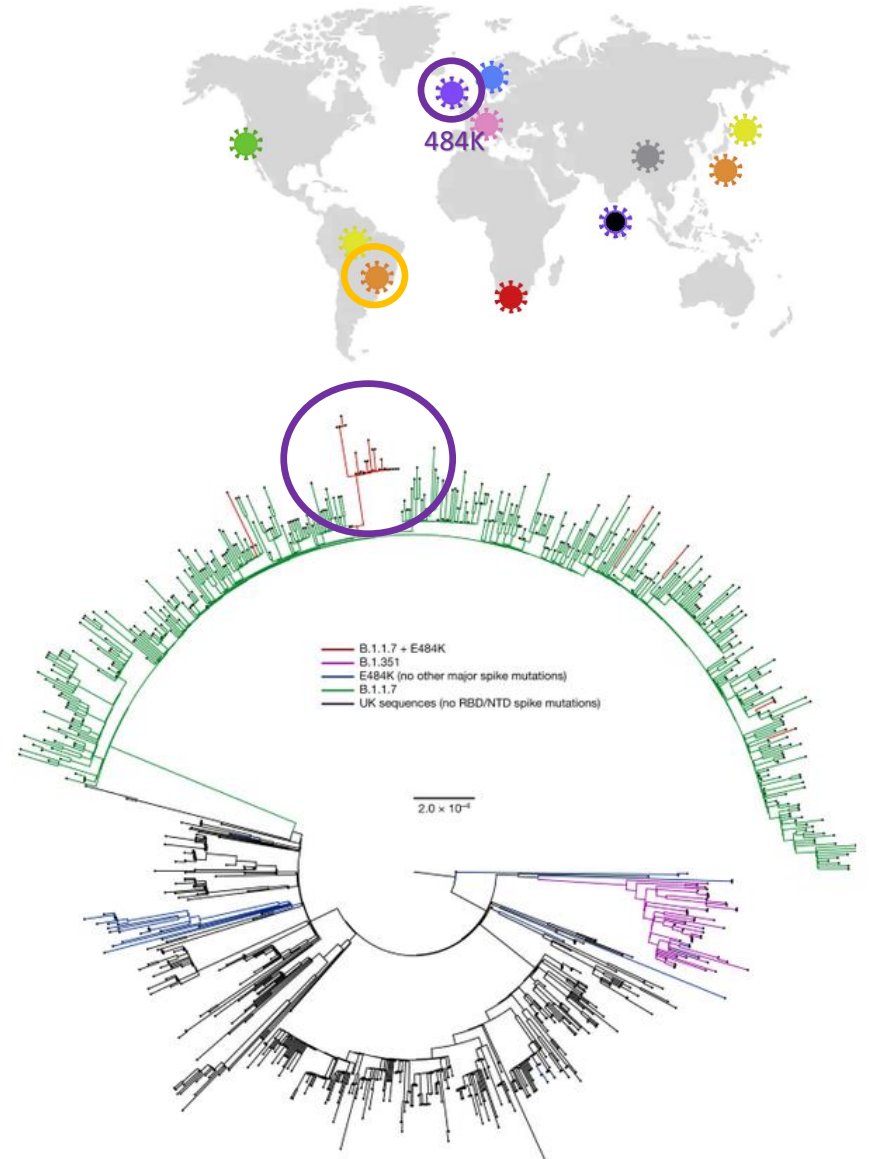
Principales caractéristiques des VOCs

Nom nomenclature Nextstrain (Lineage PANGO)	20I/501Y. V1 (α) (B.1.1.7), dit « anglais »	20H/501Y. V2 (β) (B.1.351), dit « sud africain »
Première détection	Royaume Uni Septembre 2020	Afrique du Sud, Aout 2020
Diffusion dans le monde	139 pays (>500.000 GISAID)	87 pays (>10.000 seq)
Fréquence en France	≈ 85% (Flash 9)	≈ 9% (national) 12,9% en IDF (Flash 9)
Transmissibilité	↑ ↑ (43-90%)	↑ (50%)
Sévérité	Débatte: probable ↑ Risque hospitalisation et de décès (30-70%)	Débatte : ↑ mortalité hospitalière (20%)?
Impact sur l'échappement immunitaire	Non significatif	Significatif +++



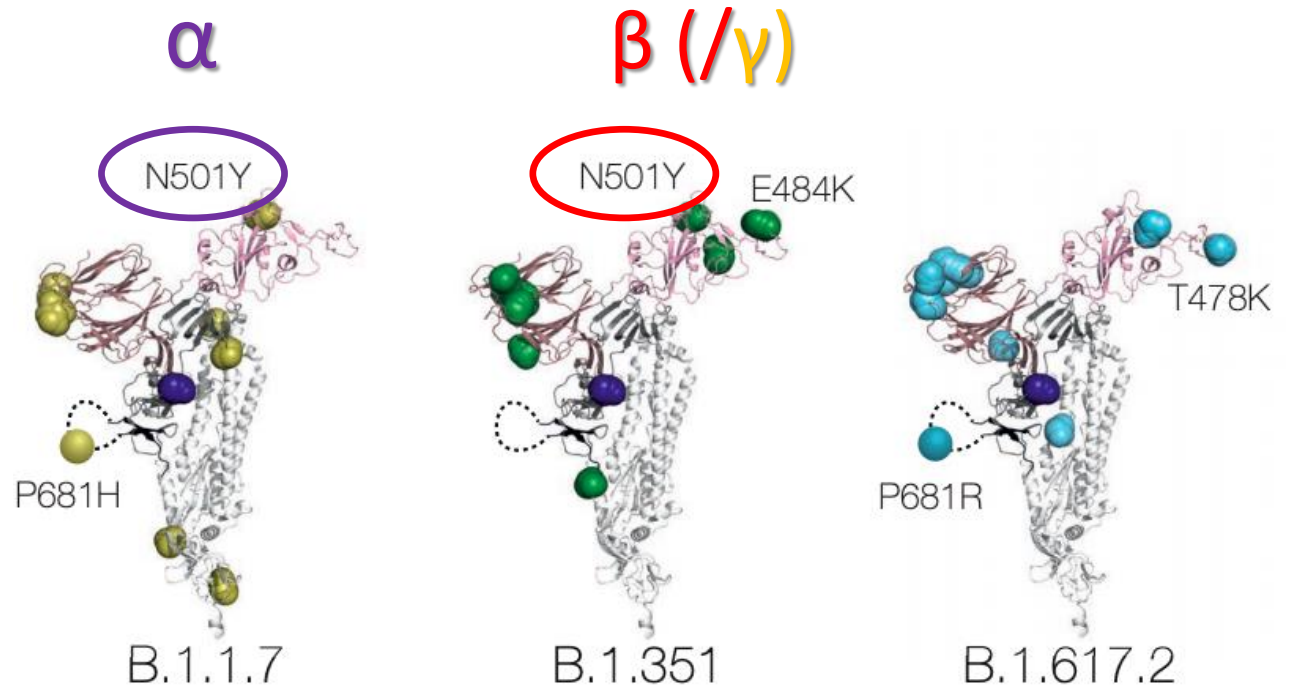
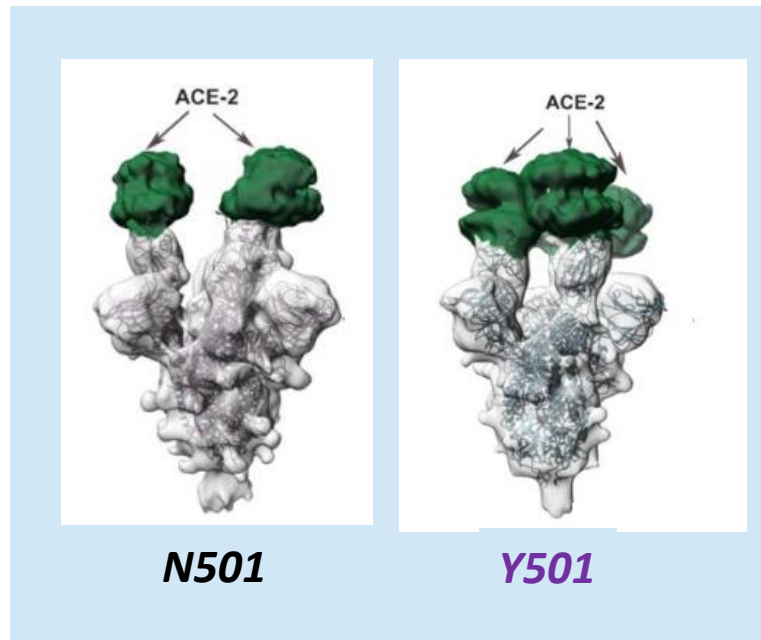
Principales caractéristiques des VOCs

Nom nomenclature Nextstrain (Lineage PANGO)	20J/501Y. V3 (γ) (P.1) « brésilien »	V4 (α.484K/Q) (B.1.1.7+ E484K/Q)
Première détection	Brésil, décembre 2020	Royaume Uni, janvier 2021
Diffusion dans le monde	54 pays (10.000 seq)	25 pays (700 seq)
Fréquence en France (enquête Flash 8)	0,5% (Flash 9)	20I/484K: 2,6 % 5,1% en IDF 20I/484Q (<i>rare</i>): clusters en IDF (EDS Avril) et Bordeaux
Transmissibilité	↑ (à consolider : 40 à 120%)	?
Sévérité	Débatue	?
Impact sur l'échappement immunitaire	Significatif (<V2)	Significatif (<V2)



Caractéristiques moléculaires des principales mutations des VOC

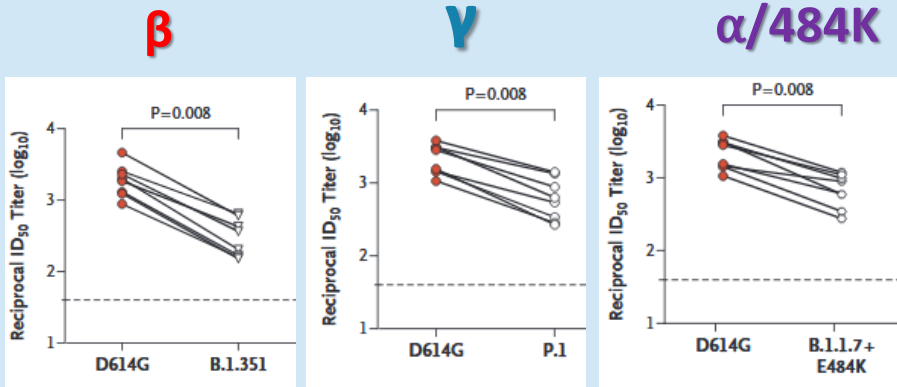
N501Y: affinité d'attachement de RBD-Spike au récepteur ACE2 augmentée



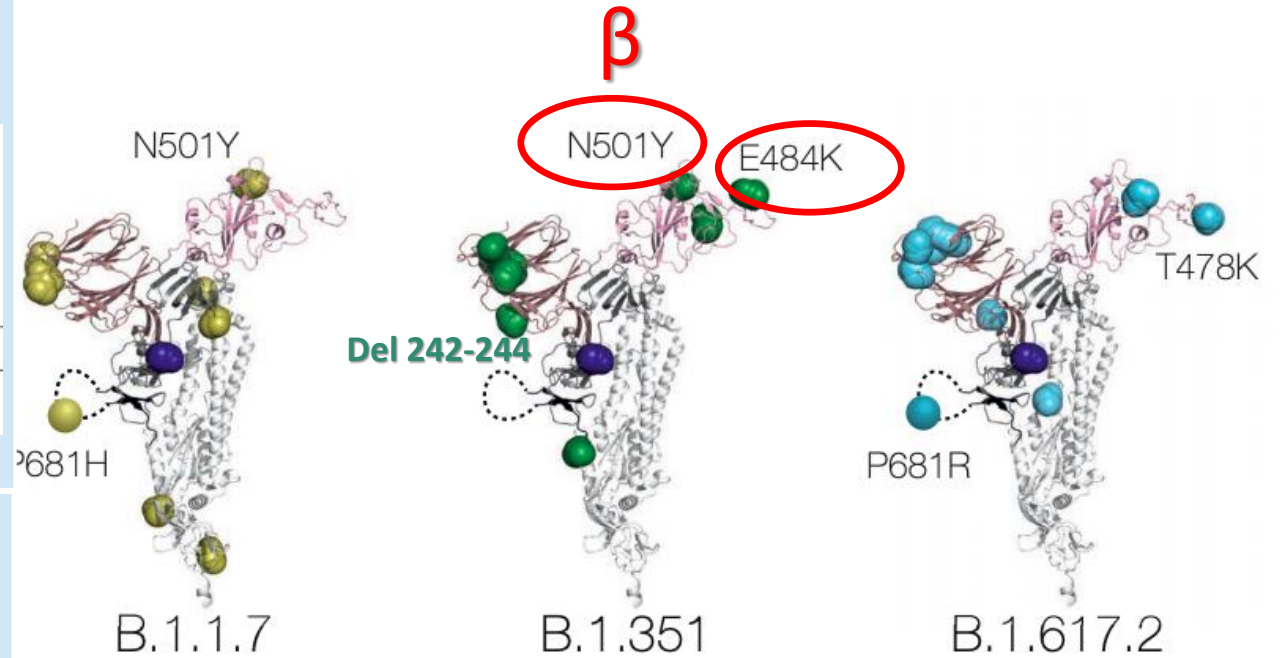
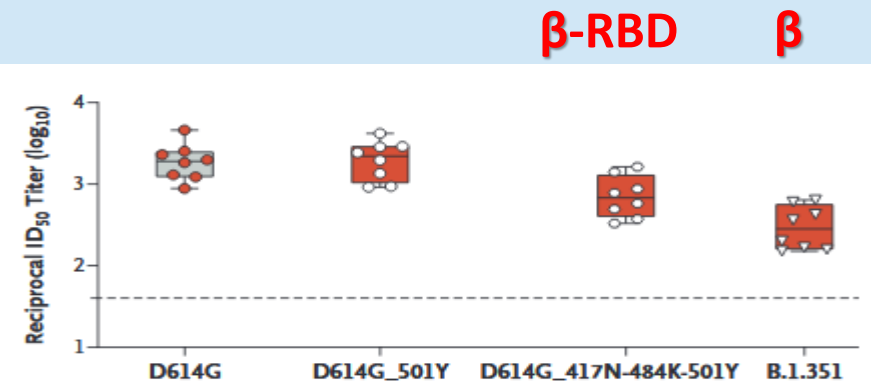
Caractéristiques moléculaires des principales mutations des VOC

E484K -> réduction de la sensibilité au pouvoir neutralisant de sérums immuns

Réduction de la neutralisation

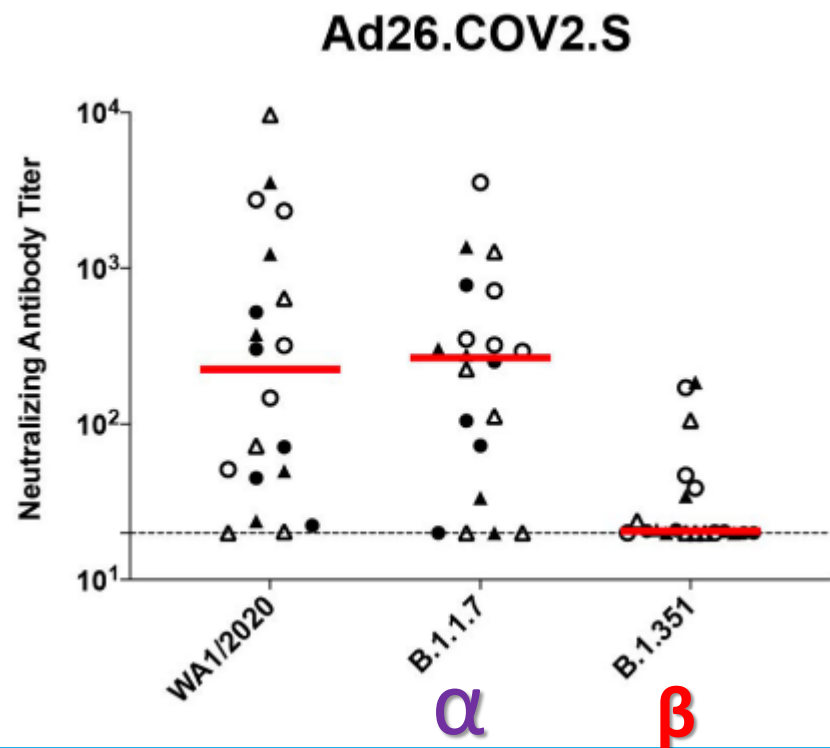


Réduction de la neutralisation

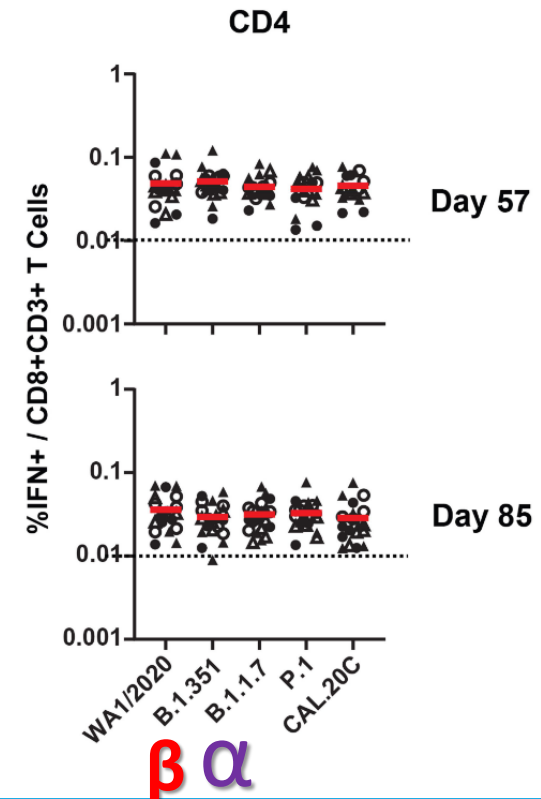


Immunogénicité vaccinale (JnJ) vis-à-vis du variant β (B.1.351)

Pouvoir neutralisant du sérum de sujets vaccinés



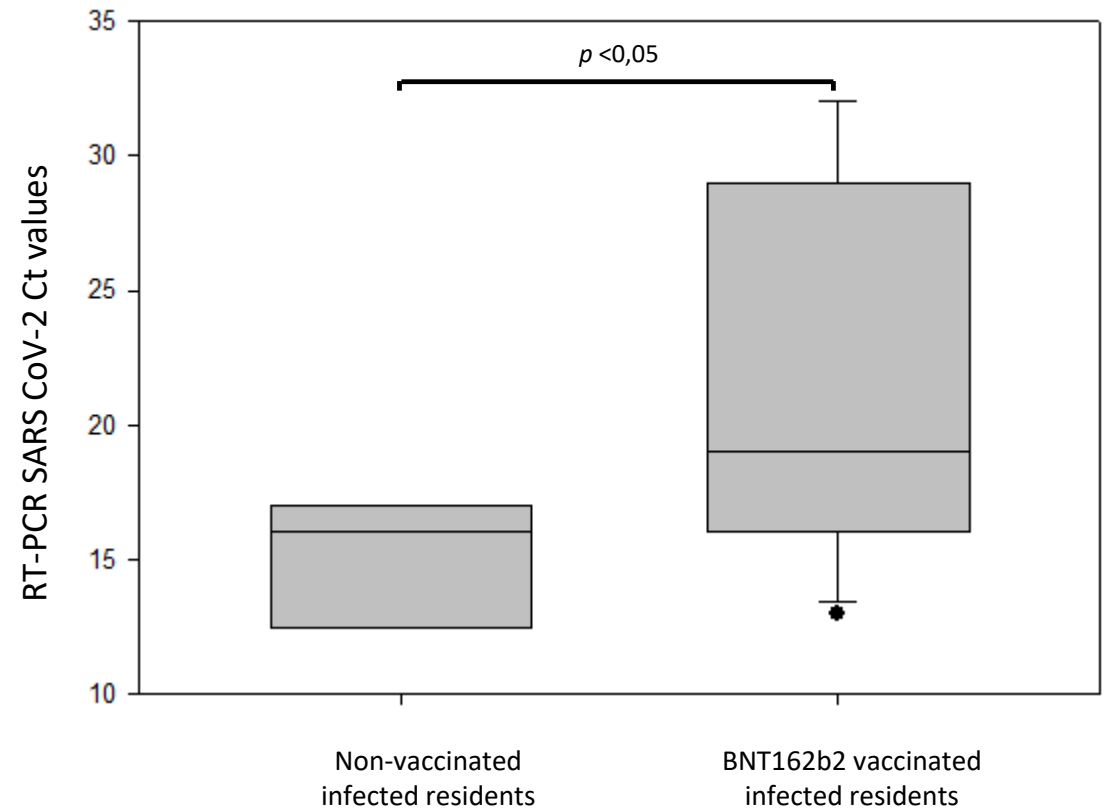
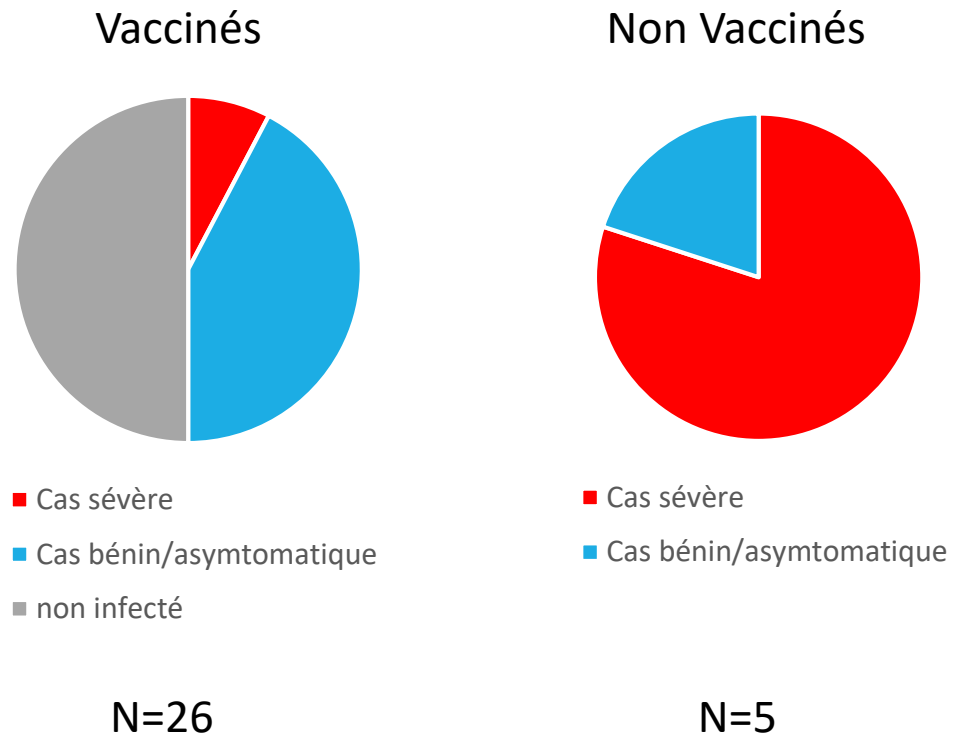
Réponse cellulaire T CD4 et CD8 préservés



Effacité vaccinale réduite vis-à-vis du variant β (B.1.351) chez les sujets âgés – moins de cas sévères

EHPAD (Jura), 31 résidents

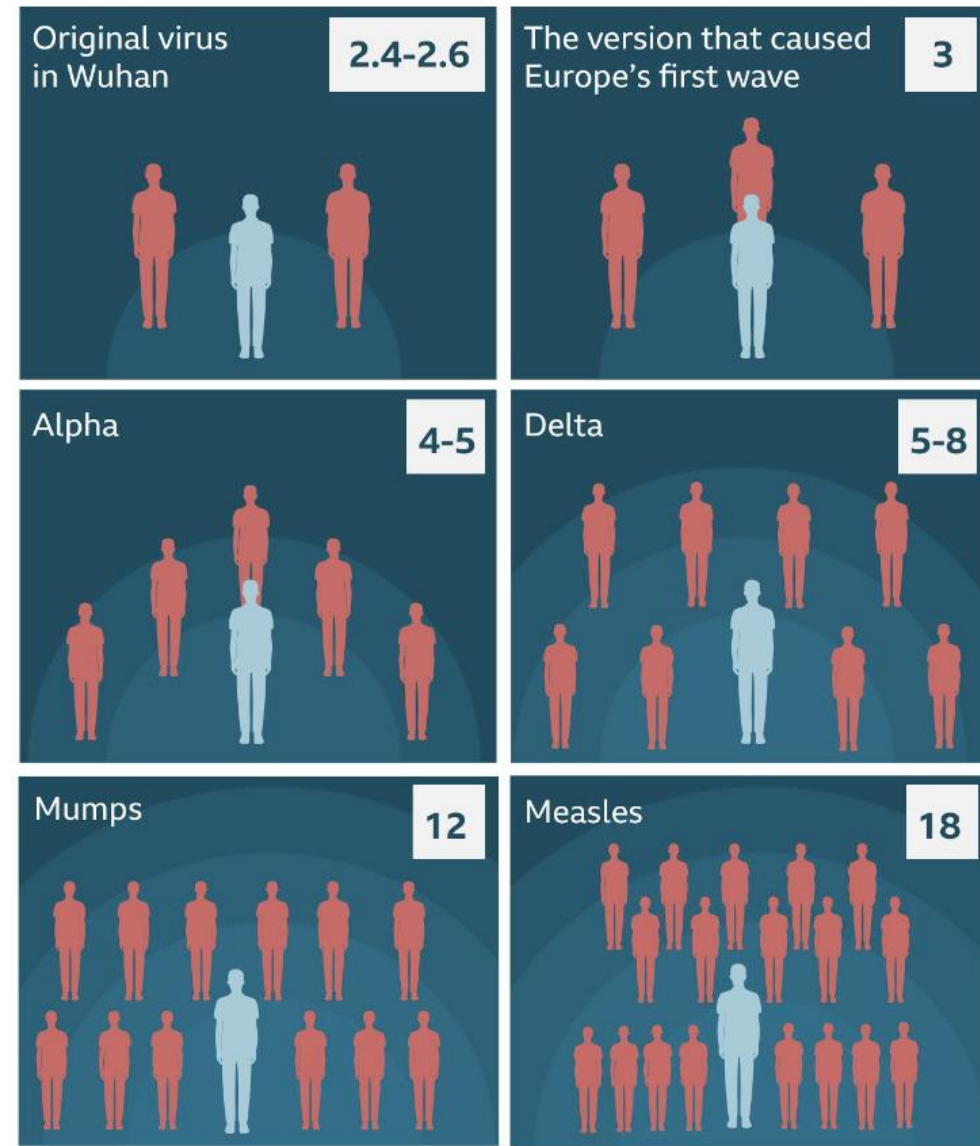
Epidémie variant β



Principales caractéristiques

How the R0 numbers of Covid-19 variants and other diseases compare

The more contagious, the higher the R0 number

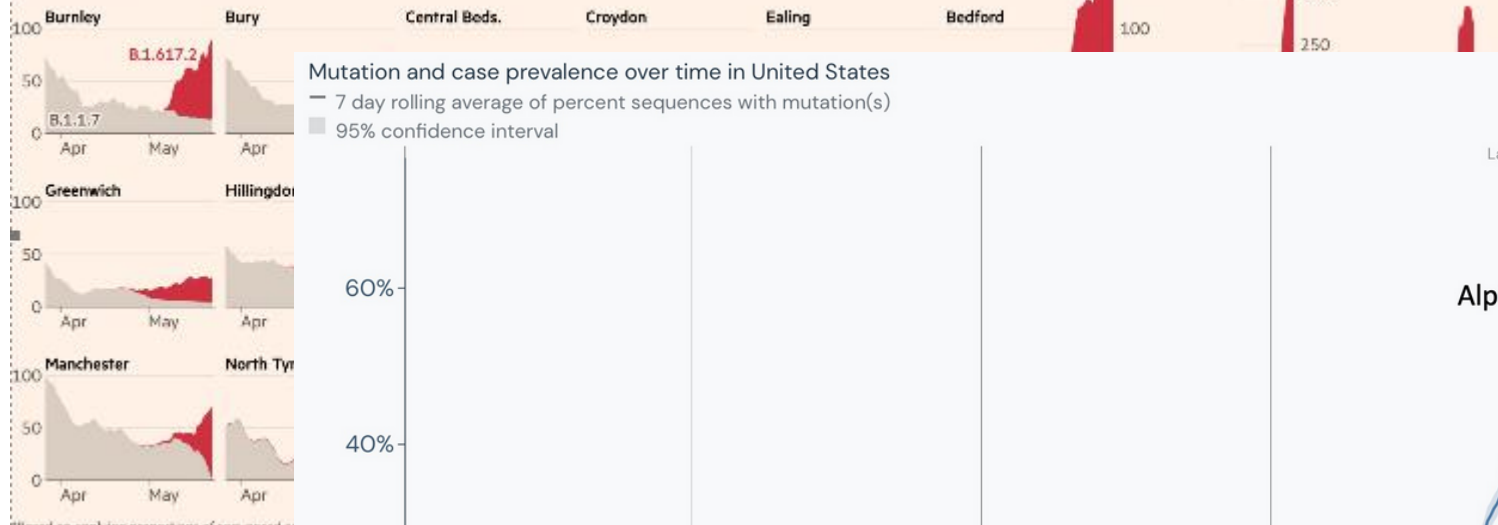


Nom nomenclature Nextstrain (Lineage PANGO)	21A/478K (δ) B.1.617.2
Première détection	Inde décembre 2020
Diffusion dans le monde	>70 pays (>17 000 seq) 3 sous-lignées
Fréquence en France	03/06/21 : 55 épisodes dont 6 clusters (9 régions); 21 épisodes en IDF Voyageurs de retour d'Inde, 4 clusters familiaux tr. Locale
Transmissibilité	↑↑ (≈50% > B.1.1.7)
Sévérité	possible augmentation du risque d'hospitalisation (versus B.1.1.7)
Impact sur l'échappement immunitaire	++

Circulation des variants en Angleterre et USA

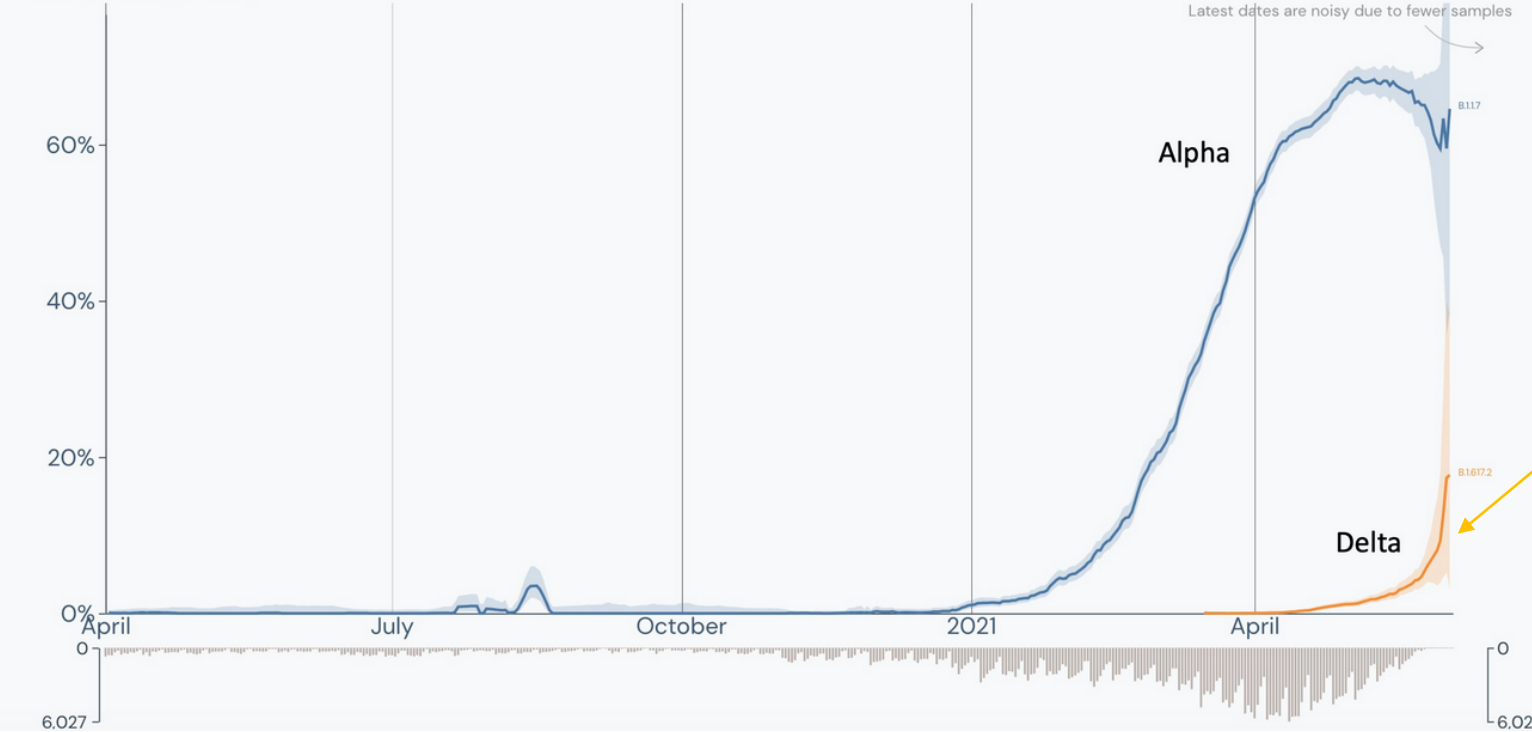
Many areas of England are now seeing resurgences driven by B.1.617.2

Weekly cases per 100k people, by variant*



Mutation and case prevalence over time in United States

— 7 day rolling average of percent sequences with mutation(s)
■ 95% confidence interval

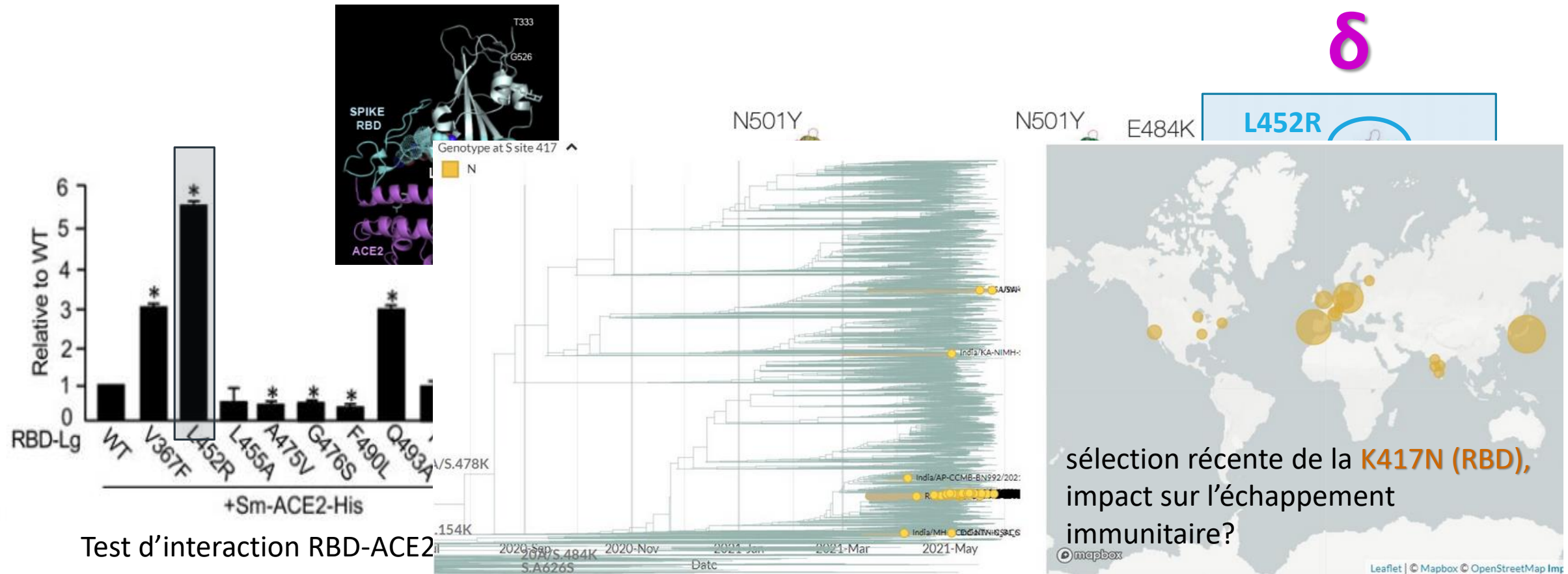


Dans les zones d'incidence CC

≈ 10% total séquences
48% non vaccinés
52% une dose vaccinale
(CDC 09/06/2021)

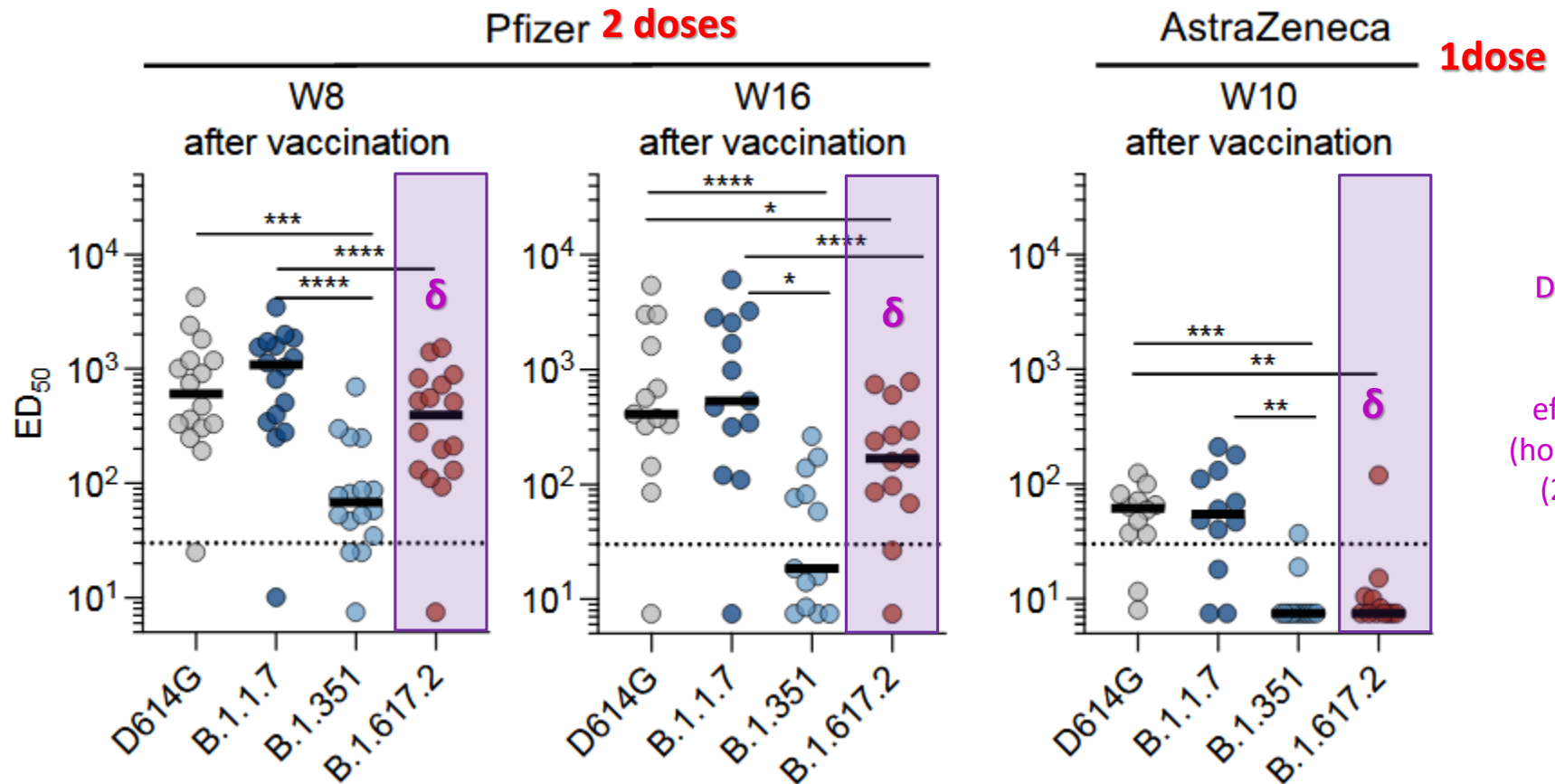
Caractéristiques virologiques δ

Affinité d'attachement de RBD-**L452R**, potentiel « fusogène » de S-**P681R**:
transmissibilité accrue ?



δ

Pouvoir neutralisant de sérums après une dose versus 2 doses vaccinales vis-à-vis du δ



Données anglaises
(14/06)

efficacité vaccinale
(hospitalisation) >90%
(2doses, Pfizer ou
AstraZ)

Variants à suivre (VOI)

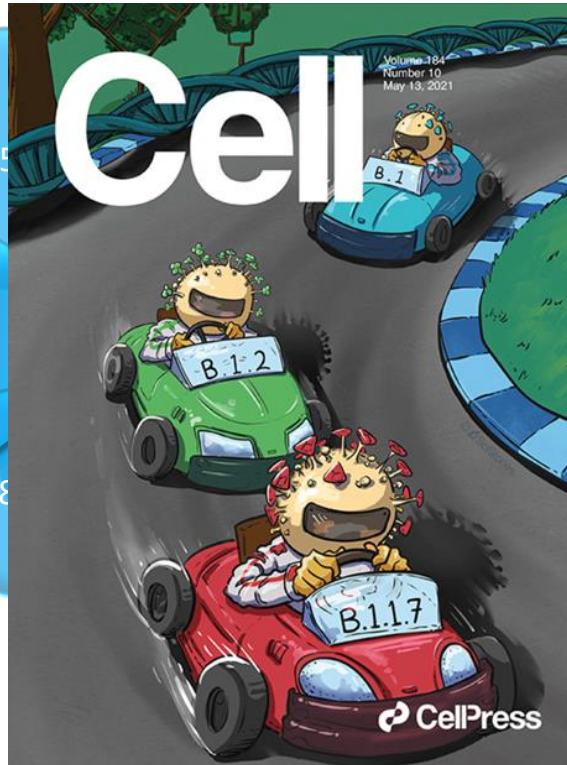
Variants en cours d'évaluation (VUM)



20C/452R
(B.1.427/B.1.429)
S13I, W152C
L452R

19B/501Y
(A27)
L18F, L452R
N501Y, H655Y

20B/501Y
(B.1.1.28/P.3)
Del 141-143, Del
243-244, E484K,
N501Y, P681H



20A/484K
(B.1.525)
Q52R, Del69/70
Del144/145
E484K, F888L..

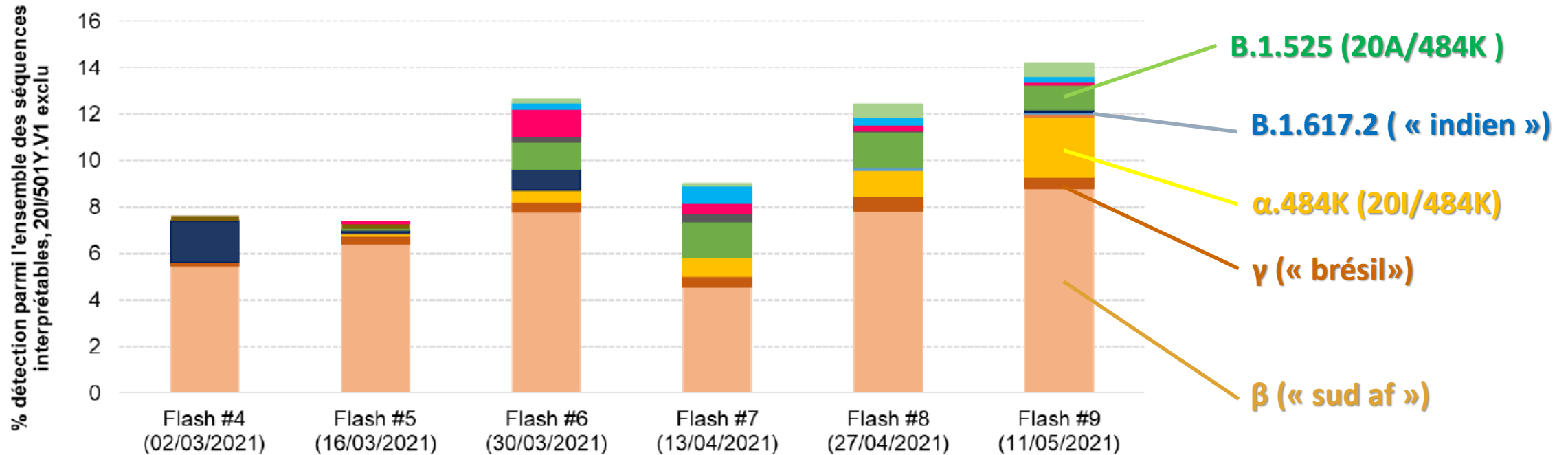
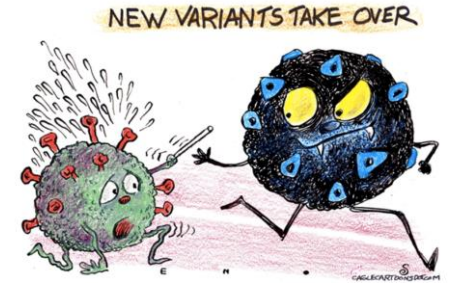


20C/655Y (B.1.616)
H66D, D215G V483A,
H655Y, G669S



Convergence évolutive E484K

Séquençage consortium EMERGEN



Prévalence E484K ≈ 14% (Flash 9)

Conclusion

- Emergence de nouveaux variants SARS CoV-2 depuis l'été, dissémination accélérée à partir de l'hiver 2020:
 - L'immunodépression profonde représente un « réservoir » pour générer de nouveaux variants : participe à la complexité de prise en charge des sujets immunodéprimés.
 - VOC: réplication virale plus élevée, transmissibilité accrue, sévérité accrue?
 - D'autres variants émergent : **convergence évolutive** en réponse à la pression immunitaire et à une transmissibilité accrue : **adaptation « limitée » du virus**

Conclusion

- Diminution de la sensibilité de certains variants (E484K++) aux anticorps neutralisants mais
 - Taux et diversité des Ac produits lors d'une infection naturelle /vaccination
 - La réponse lymphocytaire T cible d'autres épitopes : immunité robuste vis-à-vis des variants; impact protecteur sur la sévérité? *

-> nécessité d'un suivi régulier et systématique de la variabilité génétique des variants circulants par séquençage viral.

