

## Réalités Biomédicales

Rien que de la médecine et de la biologie, mais sous un autre angle

Le blog de **Marc Gozlan**,  
journaliste médico-scientifique

08 JUILLET 2021 PAR MARC GOZLAN

# Covid-19 : Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon... l'émergence sans fin des variants

412

Like

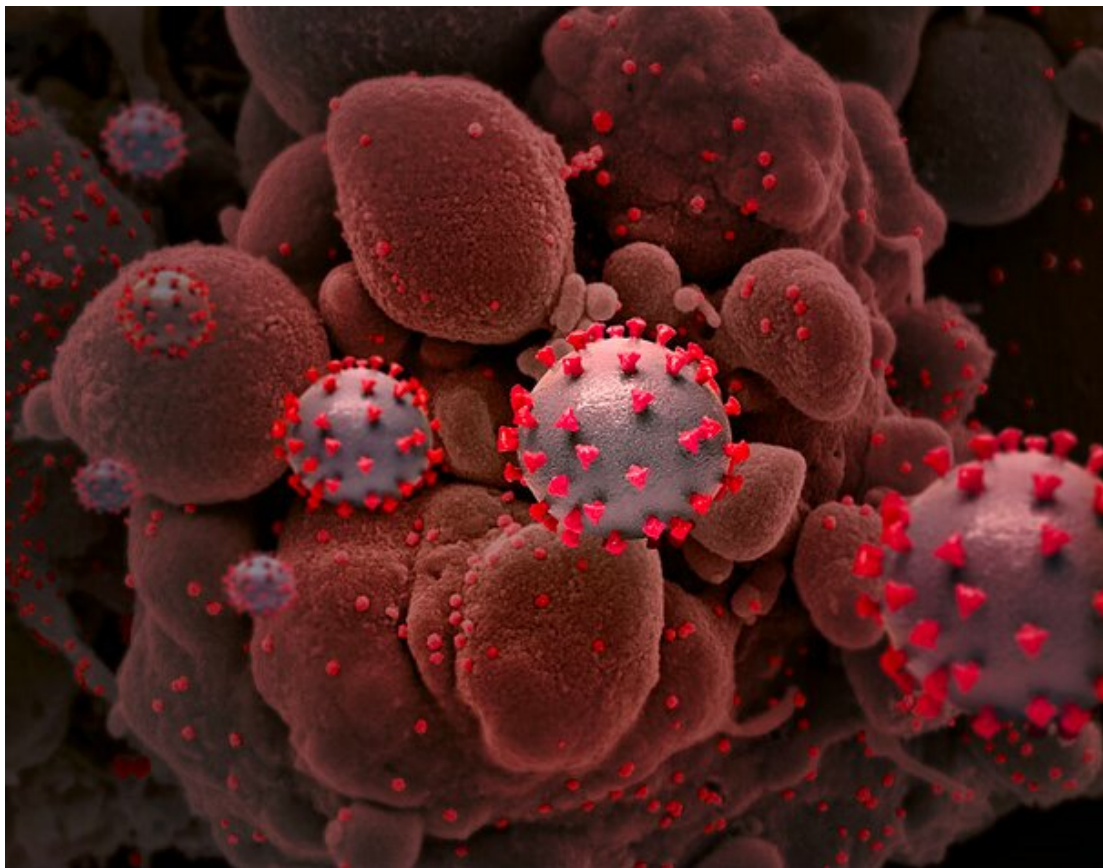


Image NIH via © Flickr

**Il ne se passe plus un jour sans que l'on entende parler du variant Delta**, identifié pour la première fois en Inde. Il est pourtant loin d'être la seule lignée virale à inquiéter les épidémiologistes, médecins et autorités sanitaires nationales et internationales.

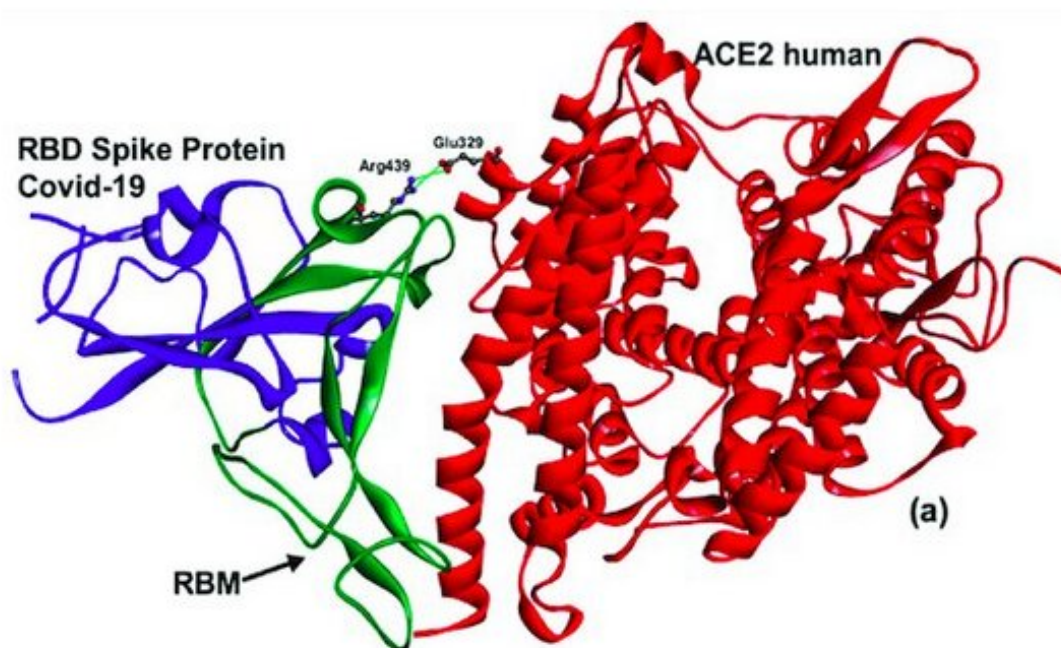
À ce jour, dans le monde, on dénombre une petite vingtaine de variants du coronavirus SARS-CoV-2. Plus précisément, cinq variants sont classés comme variants préoccupants (VOC, *variant of concern*, en anglais), six comme variants

d'intérêt VOI (*variant of interest*) et huit comme variants en cours d'évaluation (VUM, *variant under monitoring*). Le 31 mai 2021, l'OMS a publié une nouvelle proposition de nomenclature s'appliquant aux variants du SARS-CoV-2 classés VOC et VOI et basée sur l'alphabet grec (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon, Zeta, Eta, Theta, Iota, Kappa, Lambda).

Ces variants diffèrent les uns des autres par les changements génétiques présents dans leur matériel génétique. Il s'agit le plus souvent d'une mutation (substitution d'un nucléotide par un autre (autrement dit du remplacement d'une « lettre » par d'autre), d'une délétion (perte d'un ou plusieurs nucléotides), plus rarement d'insertions (addition d'un ou de plusieurs nucléotides). Au total, plus de 6 200 modifications avaient été répertoriées fin avril 2021. Elles ont été à l'origine de plus de 45 000 séquences génétiques différentes codant pour la seule protéine *spike*. Cependant, seule une petite minorité de ces modifications génétiques a un impact sur les propriétés biologiques du virus. Dans ce cas, les spécialistes parlent de changement phénotypique par rapport à un virus de référence. De telles mutations, aléatoires, peuvent alors conférer un avantage sélectif au SARS-CoV-2.

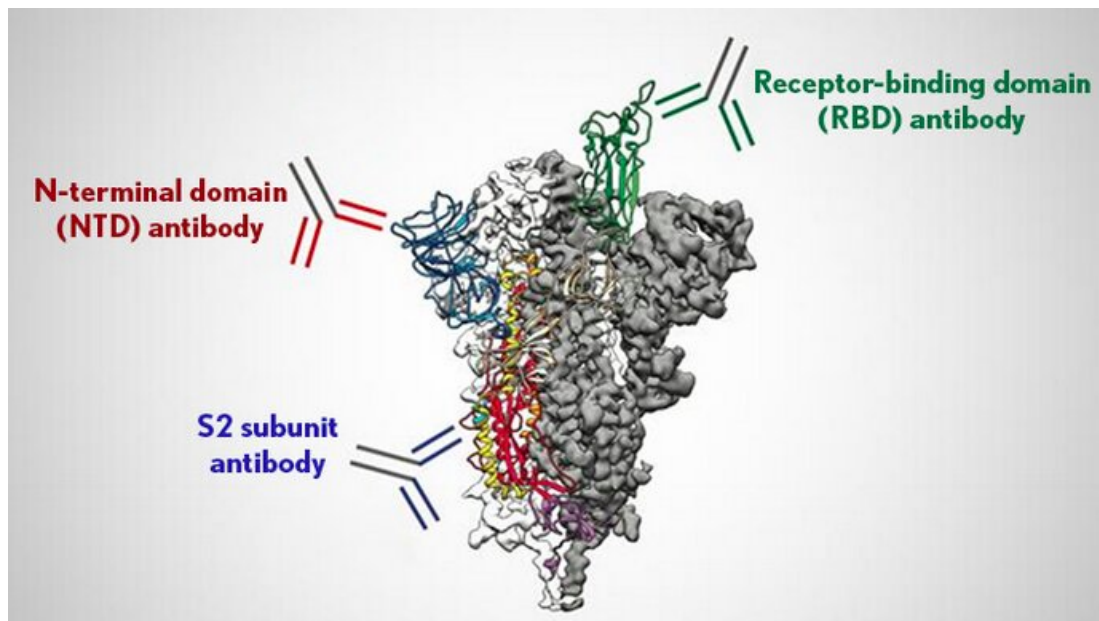
Ces mutations peuvent influencer sur les caractéristiques propres du virus, qu'il s'agisse de son pouvoir pathogène (sa virulence), de son infectiosité (sa capacité à infecter des cellules humaines), de sa transmissibilité (sa contagiosité entre individus), ou encore de son antigénicité (sa capacité à induire la production d'anticorps et/ou une réponse immunitaire cellulaire assurée par les lymphocytes T).

Petit rappel sur la protéine *spike* (encore appelée protéine S ou protéine de spicule) qui sert au virus à se fixer sur le récepteur ACE2 présent sur la membrane des cellules humaines qu'il infecte.



Structure du domaine RBD (receptor-binding domain, en bleu) et du domaine RBM (receptor binding motif, en vert) de la protéine spike du SARS-CoV-2. Le RBM est au contact direct avec le récepteur cellulaire humain ACE2 (en rouge).  
Mohd Gazzali A, et al. *Molecules*. 2020 Sep 1;25(17):3980.

La protéine *spike* est composée de deux sous-unités S1 et S2. La sous-unité S1 interagit directement avec le récepteur ACE2, alors que S2 participe à la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la cellule. La région de la sous-unité S1 qui se fixe au récepteur ACE2 est appelée domaine de liaison au récepteur ou RDB (*receptor binding domain*).



*Le domaine RBD est la région de la protéine spike entrant en contact avec le récepteur cellulaire ACE2 qui sert de porte d'entrée au SARS-CoV-2 dans les cellules qu'il infecte. Alors que certains anticorps neutralisants se lient au RBD, d'autres ciblent une autre région de la protéine spike, appelé domaine N-terminal (NTD). La sous-unité S2 de la protéine spike est activée par la liaison entre S1 et le récepteur ACE2 et contient les éléments nécessaires à la fusion avec l'enveloppe du virus et la membrane de la cellule. Des anticorps monoclonaux ont été développés pour cibler la région S2, moins variable que le domaine NTD. © University of Texas at Austin*

La sous-unité S1 contient aussi un domaine N-terminal (NTD, *N-terminal domain*). De par sa localisation à la surface du virus, la protéine *spike* est la principale cible des anticorps neutralisants qu'une personne développe à la suite d'une infection naturelle par le SARS-CoV-2. De même, alors que les vaccins à ARN visent à faire produire la protéine *spike* par l'organisme, les vaccins à adénovirus la présentent d'emblée à l'organisme. Dans les deux cas, l'objectif est que la personne vaccinée développe des anticorps spécifiquement dirigés contre la protéine *spike*, qui seront protecteurs vis-à-vis du virus si l'individu venait à être infecté.

Il a fallu attendre début avril 2020 plusieurs mois après le début de la pandémie Covid-19 pour commencer à détecter l'apparition de mutations témoignant d'une évolution du SARS-CoV-2 dans la population humaine. En effet, le rythme d'évolution de ce coronavirus a été constant plusieurs mois après décembre 2019, avec un taux d'acquisition d'environ deux mutations par mois.

Début avril 2020, les choses changent. Des mutations de la protéine *spike* attirent l'attention des virologistes et généticiens. Des chercheurs américains rapportent alors l'apparition croissante de variants porteurs d'une mutation ponctuelle, baptisée

D614G dans laquelle la lettre A est remplacée par la lettre G en position 23403 dans la région codant la protéine *spike*, ce qui entraîne un changement d'acide aminé. En juillet 2020, ce variant SARS-CoV-2 porteur de la mutation D614G était devenu la souche dominante de la pandémie Covid-19, notamment en France et en Europe. Il représentait alors plus de 95 % des souches de SARS-CoV-2 circulant en France et était devenu le lignage dominant en Europe. Ce variant, parti d'Europe, a ensuite gagné les continents nord et sud-américain.

Un autre variant a considérablement attiré l'attention des chercheurs en novembre 2020. Baptisé « cluster 5 » (puis renommé B.1.1.298), ce variant avait été détecté dans des fermes d'élevage de visons au Danemark. Ce variant est notamment porteur de la délétion H69del/V70del (qui se traduit par la perte de deux acides aminés dans le domaine N-terminal (NTD) de la protéine *spike*. Ce variant avait été transmis par l'homme à des visons d'élevage, puis avait franchi la barrière d'espèce dans le sens inverse, de l'animal à l'homme. Le passage du SARS-CoV-2 du vison à l'homme a également été rapporté aux Pays-Bas, en Espagne, en Italie, aux États-Unis, en Suède et en Grèce.

On a assisté depuis novembre 2020 à l'émergence de variants porteurs d'un grand nombre de mutations par rapport aux souches virales antérieurement circulantes. Ces variants plus transmissibles ont été dénommés variants préoccupants ou VOC. Certains variants VOC, définis par une constellation de mutations différentes, ont probablement émergé chez des patients immunodéprimés qui, de ce fait, ont été infectés de façon prolongée, permettant au virus d'évoluer sur le plan génétique au sein de son hôte. Au Brésil, le variant Gamma (P.1) a été associé à des cas de réinfection, autrement dit identifiés chez des individus qui avaient été déjà infectés.

Tout ne se résume pas à des mutations dans le domaine RBD de la protéine *spike* quand il s'agit de variants. Des délétions dans le domaine NTD de cette même protéine de surface ont été régulièrement observées qui, comme celles présentes dans le RBD, modifient la capacité du virus à être reconnu par des anticorps. De fait, le domaine NTD est doté d'une plasticité structurale qui permet, en particulier à la faveur de délétions (notamment centrées sur les boucles 147-150, N3 et N5), d'adopter une conformation permettant au virus d'être moins bien reconnu par le système immunitaire (moindre capacité de neutralisation par les anticorps).

À ce jour, au moins 5 106 mutations différentes (substitutions) ont été rapportées dans la protéine *spike*, dont 161 ont un impact sur la reconnaissance du virus par les anticorps. Parmi ces dernières, 21 sont les plus fréquentes.

Fin 2020-début 2021 a vu l'émergence et la diffusion de plusieurs variants préoccupants, anglais (Alpha ou B.1.1.7), sud-africain (Beta, B.1.351) et brésilien (Gamma ou P.1). La survenue de mutations identiques chez des variants ayant émergé dans différentes régions du monde montre qu'il existe une évolution convergente et un avantage sélectif conféré par ces mutations qui tendent à rendre le virus plus contagieux ou capable d'échapper au système immunitaire.

La mutation N501Y est ainsi présente dans les variants Alpha, Beta et Gamma. La position 501 se situe dans la région de la protéine *spike* en contact avec le récepteur ACE2. Elle augmente l'affinité du virus pour ce récepteur qui lui sert de porte d'entrée dans les cellules qu'il infecte.

La mutation E484K est, elle, retrouvée chez les variants Beta et Gamma. Elle facilite l'échappement du virus à l'action de plusieurs anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique et d'anticorps provenant de sujets Covid-19 convalescents.

Quant à la délétion  $\Delta$ H69–V70, elle est présente chez le variant B.1.1.298 (identifié chez les visons) et le variant Alpha. Cette mutation a été décrite chez des patients immunodéprimés traités par des anticorps de patients convalescents.

De même, les variants Beta et Gamma renferment une mutation qui, bien que différente, est située au même emplacement (mutation K417N et K417T, respectivement).

### **Variant Epsilon, identifié en Californie**

Rapporté pour la première fois en 2021 en Californie, un autre variant, dénommé CAL.20C (appartenant aux lignages B.1.427 et B.1.429), inquiète les scientifiques. En mai dernier, ce variant « californien » avait été détecté dans plusieurs états aux États-Unis ainsi que dans 34 autres pays.

Ce variant est notamment porteur de trois mutations dans la protéine *spike* : S131 située dans une région codant le peptide signal, W152C au niveau du domaine NTD et L452R dans le domaine RBD. L'analyse de l'horloge moléculaire indique que les lignages B.1.427 et B.1.429 ont émergé en juin-juillet 2020.

Dans un article paru le 1er juillet dans la revue *Science*, des chercheurs américains ont rapporté de nouvelles données sur ce variant B.1.427/B.1.429, récemment rebaptisé Epsilon. Leur étude montre que les trois mutations présentes dans la protéine *spike* réduisent la capacité neutralisante des anticorps induits par l'infection naturelle et de ceux produits après vaccination. Les chercheurs ont utilisé des pseudovirus (un virus différent du SARS-CoV-2 mais porteur à sa surface d'une protéine *spike* renfermant les mêmes mutations que le variant Epsilon).

Il s'avère que, par rapport à la souche classique circulante (D614G), le variant Epsilon est 2,4 fois moins neutralisé par les anticorps produits à la suite d'une vaccination par le vaccin Moderna et 2,3 fois moins par ceux générés par le vaccin Pfizer/BioNtech. De même, la capacité neutralisante des anticorps contenus dans le plasma de patients Covid-19 convalescents exposés au virus début 2020 est 3,4 fois moins importante vis-à-vis du variant Epsilon que vis-à-vis de la souche de référence D614G. Cette réduction de l'activité est du même ordre de grandeur que celle observée avec les variants Beta (4,4 fois inférieure) et Gamma (3,3 fois inférieure).

Par ailleurs, la mutation L452R réduit l'activité neutralisante de nombreux anticorps monoclonaux spécifiques du domaine RBD. Les résultats présentés par Matthew McCallum, Davide Corti, David Veessler et leurs collègues de l'université de Washington à Seattle montrent également que les mutations S131 et W152C sont conjointement responsables de l'échappement immunitaire vis-à-vis d'anticorps spécifiquement dirigés contre le domaine NTD.

Les chercheurs estiment que le variant Epsilon pourrait, à l'instar des variants Beta (sud-africain) et Alpha (anglais), acquérir la mutation supplémentaire E484K. De même, ajoutent-ils, les mutations S131 et W152C présentes dans Epsilon pourraient émerger dans d'autres variants. Et de souligner à ce propos que la mutation S131 a été identifiée dans un nouveau variant, B.1.526, initialement décrit à New York et qu'il convient maintenant d'appeler Iota.

### **Variant « péruvien » Lambda**

Passons maintenant au variant Lambda, majoritaire au Pérou, pays en cinquième position pour le nombre de morts (192 000), après les États-Unis (plus de 600 000), le Brésil (plus de 518 000 morts), l'Inde (399 000) et le Mexique (233 000). Ce variant, jusqu'à présent désigné C.37, a été d'abord détecté en décembre 2020 à Lima (Pérou), avant de diffuser en Argentine, en Equateur, au Chili, au Brésil, en Colombie, ainsi qu'au Mexique, aux États-Unis, en Espagne, Allemagne et Israël.

Ce variant Lambda était présent dans plus de 20,5 % des prélèvements sur la base de données de séquençage en janvier 2021, 36 % en février, 79 % en mars. En avril dernier, il représentait 97 % des séquences génomiques rapportées au Pérou.

Ce variant est caractérisé par une nouvelle délétion ( $\Delta$ 247-253) localisée dans le domaine NTD. Il renferme également six mutations dans le gène codant la protéine *spike*, dont deux mutations (L452Q et F490S) se situent dans le domaine RBD.

La mutation L452Q est quasi exclusivement trouvée dans ce variant Lambda. Elle est associée à une affinité plus importante pour le récepteur cellulaire ACE2. Une mutation différente, L452R, mais située à cette même position 452 est présente dans le variant préoccupant Delta et le variant d'intérêt Epsilon. Ce variant Lambda renferme par ailleurs une délétion ( $\Delta$ 3675-3677 dans le gène ORF1a), également retrouvée dans les variants préoccupants Alpha, Beta et Gamma.

Publiée le 3 juillet sur le site *bioRxiv*, une étude américaine indique que le variant Lambda est, par rapport à la souche de référence D614G, 3,3 fois moins neutralisé par le plasma de sujets Covid-19 convalescents. De même, la capacité neutralisante des anticorps produits après administration du vaccin Pfizer est 3 fois inférieure, alors que celle des anticorps développés est 2,3 fois inférieure. Cette résistance partielle aux vaccins du variant Lambda est due aux mutations L452Q et F490S.

Des résultats similaires ont été obtenus par une équipe chilienne. Mis en ligne le 1er juillet sur le site de prépublication *bioRxiv*, ils indiquent que les mutations présentes dans la protéine *spike* du variant Lambda lui confèrent une capacité d'échappement

aux anticorps neutralisants produits après vaccination avec le vaccin inactivé chinois CoronaVac.

Depuis le 15 juin, le variant Lambda est considéré comme un variant d'intérêt par l'OMS, une classification qui pourrait cependant évoluer d'autant que la propagation de ce variant en Amérique du Sud s'est produite alors que circulent des centaines de lignages viraux différents ainsi que les variants préoccupants Alpha (anglais) et Gamma (brésilien). Il progresse également en Europe où il est détecté dans 9 pays, dont la France.

### **Variant émergent en Ouganda**

En Afrique aussi, des variants ont émergé. C'est le cas du variant A.23.1 identifié en Ouganda et majoritaire depuis janvier 2021. A cette date, ce variant y représentait 90 % des virus séquencés (102 sur 114 génomes SARS-CoV-2).

Dans ce pays enclavé d'Afrique de l'Est, l'infection par le SARS-CoV-2 a été pour la première fois détectée en mars 2020, initialement chez les voyageurs internationaux. Une seconde voie d'entrée du virus dans le pays a été représentée par des chauffeurs routiers en provenance des pays limitrophes. On rappelle que l'Ouganda, de par sa localisation géographique, se situe au carrefour des deux principales routes transafricaines. Le virus est ainsi entré en Ouganda via les voies de transport en provenance et vers le Kenya, le Soudan du Sud, la République démocratique du Congo, le Rwanda et la Tanzanie.

Le variant A.23.1 a été pour la première fois observé fin octobre 2020. Il a émergé à partir des souches virales A.23, initialement détectées lors de deux flambées épidémiques survenues dans des prisons en septembre et novembre 2020.

Les virus de la lignée A.23 sont porteurs des mutations E484K et N501Y, connues pour être associées à un échappement vis-à-vis du système immunitaire. Le variant A.231 est, lui, porteur d'une mutation supplémentaire (P681R) dans la protéine *spike*, également présente dans le variant Alpha. Il renferme également d'autres changements dans d'autres régions du génome viral (notamment nsp3, nsp6, ORF8 et ORF9). Il s'avère que le variant A.23.1 partage plusieurs caractéristiques génétiques observées dans certains variants préoccupants (VOC).

À ce jour, les virus A.23 et le variant A.23.1 ont été détectés dans 26 pays en dehors de l'Ouganda. La lignée parentale A.23 a été observée aux États-Unis en octobre 2020, puis au Kenya et au Rwanda en décembre 2020. Quant au variant A.23.1 lui-même, il a été détecté en Angleterre et au Cambodge fin novembre, et au Rwanda début décembre 2020.

### **Prévoir les façons dont le SARS-CoV-2 pourrait évoluer**

*« De nouveaux variants continueront d'apparaître. Bien qu'il soit important de comprendre les phénotypes [caractéristiques biologiques] des variants émergents en termes d'infectiosité, de transmissibilité, de virulence et d'antigénicité, il importe*

également de quantifier à la fois l'impact individuel de mutations spécifiques et de leur association avec d'autres mutations. Dans la mesure où de nouveaux variants présentant des combinaisons de mutations imprévues continuent d'apparaître, ces connaissances permettront de prédire le phénotype du virus », soulignent William Harvey, David Robertson et leurs collègues des universités de Glasgow, de Cambridge et d'Édimbourg dans un long article paru dans le numéro de juillet de la revue *Nature Reviews Microbiology* et consacré aux variants SARS-CoV-2, aux mutations de la protéine *spike* et à l'échappement immunitaire.

L'évaluation in vitro (en ayant recours aux pseudovirus ou à d'authentiques variants) permettra d'obtenir des informations extrêmement utiles sur l'impact potentiel de mutations individuelles, voire d'associations de mutations qui n'ont peut-être pas encore été observées.

Certaines équipes ont, elles, choisi de développer des modèles visant à prédire quelles seront les trajectoires évolutives des variants émergents. En d'autres termes, il s'agit d'anticiper la nature des mutations qui pourraient être hébergées par de futurs variants à partir des données de séquençage en temps réel.

Prédire quel sera le parcours mutationnel qu'empruntera le virus SARS-CoV-2 pour évoluer est évidemment un énorme défi. Les chercheurs peuvent néanmoins s'appuyer sur la vaste base de connaissances existante (et qui ne cesse de s'enrichir) sur l'impact des mutations de la protéine *spike*.

« L'intégration des données obtenues et celles issues des séquences émergentes du SARS-CoV-2 pourrait faciliter la détection automatisée de variants potentiellement préoccupants à faible fréquence (c'est-à-dire avant qu'ils ne se propagent largement) », estiment les virologistes moléculaires et microbiologistes évolutionnistes des universités de Glasgow, de Cambridge et d'Édimbourg. L'objectif serait donc de détecter l'émergence de virus possiblement capables d'échapper à la réponse anticorps neutralisants, ou plus transmissibles, afin de rapidement mettre en œuvre des mesures de contrôle ciblées, tout en orientant la poursuite des recherches en laboratoire. Une partie importante de ce processus consistera éventuellement à préparer des vaccins actualisés, adaptés aux variants émergents.

Une équipe américaine, composée de généticiens, virologues, mathématiciens et spécialistes en intelligence artificielle, assure dans un preprint paru le 22 juin 2021 sur le site *medRxiv* (article non relu par les pairs) avoir développé une méthodologie qui aurait pu permettre d'identifier, avec précision et avec quatre mois d'avance, les mutations qui ont finalement diffusé au cours des différentes phases de la pandémie.

Les chercheurs de la société Vir Biotechnology (San Francisco), en association avec des scientifiques du Massachusetts Institute of Technology (MIT), rapportent avoir déterminé sur une période donnée que la fréquence de la mutation R346K avait augmenté de 7 fois en Suisse, de 8 fois en Autriche et de 21 fois au Chili. De même, ils ont établi que la diffusion géographique la plus large concernait la mutation P681K, qui a augmenté de plus de 5 fois dans quinze pays et de plus de 20 fois dans sept pays. Cette mutation se situe dans la protéine *spike* à proximité du site de

clivage de la furine, qui joue un rôle majeur dans la fusion entre les membranes virale et cellulaire. Cette mutation P681K est aujourd'hui présente dans les trois variants identifiés en Inde, à savoir Delta (B.1.617.2), Kappa (B.1.617.1) et B.1.617.3. À en croire les chercheurs californiens, ils auraient détecté ces augmentations de la fréquence de cette mutation « bien avant la vague actuelle » due au variant préoccupant (VOC) qui sévit en Inde.

Leur méthodologie repose sur des variables épidémiologiques, des données immunologiques, de même que sur la dynamique évolutive du virus et sur la nature des modifications en acides aminés induites par les mutations présentes dans le génome viral.

Les chercheurs ont également analysé la diffusion de mutations à travers les États-Unis. C'est ainsi que la plupart des mutations présentes dans les variants Alpha et Epsilon ont diffusé dans 14 États, en particulier dans le Michigan, la Floride et le Texas. La mutation T478K a notamment augmenté sur la période considérée de plus de 60 fois au Texas et d'au moins 10 fois dans l'Etat de Washington, en Californie et en Oregon. Cette mutation augmente l'expression de la protéine *spike* et la liaison au récepteur cellulaire ACE2.

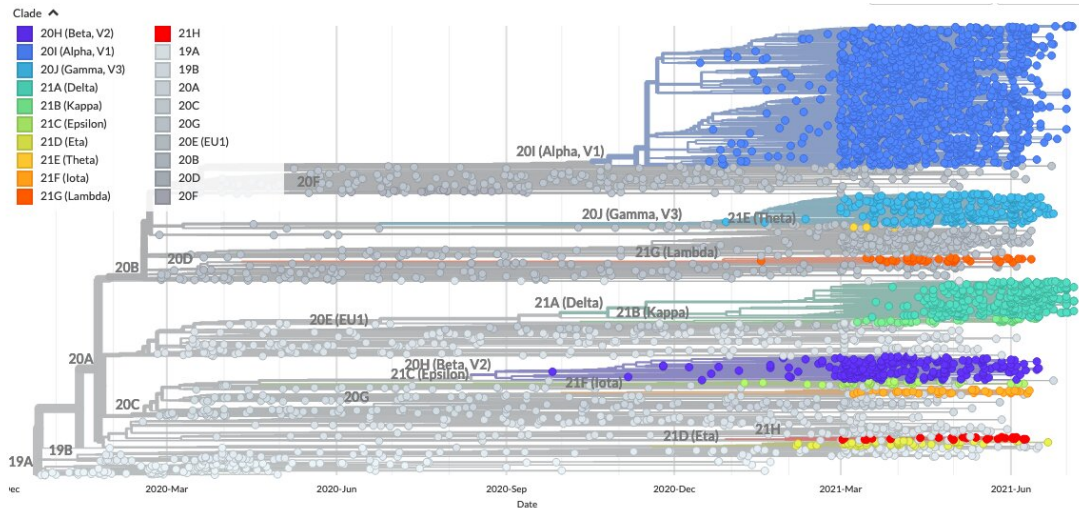
Surtout, Cyrus Maher, Amalio Telenti et leurs collègues indiquent qu'il aurait été possible de prévoir l'apparition de mutations lors de la deuxième vague et de la troisième vague. Selon eux, concernant les variants indiens Delta, Kappa (B.1.617.1) et B.1.617.3, on aurait pu prévoir dès juillet 2020 que la mutation L452R allait gagner en fréquence. Même chose, pour la mutation P618R qui, selon eux, aurait pu être prévisible en octobre 2020. En revanche, concernant la mutation E484Q, présente dans le variant Kappa et B.1.617.3, elle n'aurait pas pu être prévue avant mars 2021.

Selon ces chercheurs, leur approche est donc, rétrospectivement, « assez robuste pour prédire, plusieurs mois à l'avance, des mutations clés lors de la deuxième et troisième vague de la pandémie ». Ils en concluent qu'il aurait été possible d'alerter précocement sur la montée en puissance de ces mutations avant qu'elles n'atteignent des niveaux inquiétants à l'échelle globale.

Les chercheurs ont listé une série de 22 mutations (absentes chez les variants préoccupants Alpha, Beta, Gamma, Epsilon) dont ils estiment qu'elles devraient faire l'objet d'une analyse approfondie quant à leur impact en termes de transmissibilité accrue ou d'échappement immunitaire. Parmi les mutations prédites, ils attirent l'attention sur la mutation S494P qui renforce la liaison de la protéine *spike* avec le récepteur ACE2 et réduit de 3,5 fois le pouvoir neutralisant des anticorps du plasma de patients Covid-19 convalescents, mais également celui d'anticorps monoclonaux à usage thérapeutique.

Les virologistes moléculaires insistent sur l'importance des mutations situées en dehors du RBD, le domaine de liaison avec le récepteur. Ils soulignent qu'une proportion importante (39 %) des mutations prédites se situent dans les régions du génome viral codant le peptide signal et le domaine N-terminal (NTD). Les mutations

du peptide signal ont un impact sur la maturation de la protéine *spike* et entraînent des altérations du domaine NTD.



Arbre phylogénétique du SARS-CoV-2 avec emplacement des variants Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon, Zeta, Eta, Theta, Iota, Kappa, Lambda. © Nextstrain

## Suivre l'évolution moléculaire d'un virus : une première dans l'histoire de la médecine

À l'évidence, en se propageant rapidement, certains variants menacent d'amplifier et de prolonger, pour encore très longtemps, une pandémie qui a déjà eu d'immenses répercussions sur les plans sanitaire, économique et sociétal.

L'émergence des variants SARS-CoV-2 permet à la communauté scientifique de suivre, pour la première fois dans l'histoire de la médecine, l'évolution naturelle du virus au fur et à mesure qu'elle se déroule, quasiment au jour le jour. Cela est aujourd'hui possible grâce aux techniques de séquençage génomique qui permettent d'identifier les mutations potentiellement associées à une transmissibilité accrue et/ou à un échappement immunitaire. Il est par ailleurs été montré qu'un virus peut héberger des mutations différentes lui conférant à la fois un avantage en termes de transmissibilité et d'échappement immunitaire. C'est le cas du variant Alpha lorsqu'il présente en plus la mutation E484K (B.1.1.7+E484K). Un variant préoccupant peut donc conduire à un variant de variant, comme cela a été observé avec Delta. Celui-ci peut acquérir une nouvelle mutation, comme la délétion Y144 détectée notamment en Vietnam et retrouvée chez d'autres variants VOC (dont Alpha) ou encore la substitution K417N, également présente chez le VOC Beta. Ce dernier variant est également désigné AY.1.

Fin juin, Public Health England indiquait que 41 cas d'infection par le variant Delta-AY.1 ont été identifiés dans sept régions différentes en Angleterre. Ce variant, rapidement surnommé « Delta plus » par la presse indienne, a également été détecté dans 161 génomes en Inde, aux Etats-Unis, au Portugal, au Canada, au Japon, au Népal, en Pologne, en Suisse, en Russie et en Turquie.

Selon Santé publique France, ce variant AY.1 a sporadiquement été détecté en France. Huit séquences ont été déposées dans la base de données génomiques GISAID.

L'apparition de ces variants montre que des mutations aléatoires peuvent améliorer la capacité du virus à se répliquer et à se propager, ce que les virologistes désignent sous le terme de *fitness*. Dès lors, une question se pose : le SARS-CoV-2 aurait-il aujourd'hui atteint le niveau maximum de fitness ? Si sa capacité à muter au niveau du RBD, domaine de liaison avec le récepteur, semble avoir peut-être atteint une certaine limite, on peut douter que le virus ait pleinement exploré son potentiel mutationnel dans d'autres régions de son génome, en particulier au niveau du domaine N-terminal NTD de la protéine *spike*.

### **Risque de la recombinaison entre variants**

Un autre risque mérite d'être évoqué : la possibilité d'une recombinaison entre différents génomes de SARS-CoV-2. Ce phénomène pourrait se produire chez un individu infecté par des variants différents. Il pourrait alors entraîner la production de virus composites. Or, la capacité de recombinaison génétique est une caractéristique fréquente et bien documentée de l'évolution moléculaire des coronavirus. Cette éventualité dépend de la fréquence des co-infections, qui elle-même est fonction de l'incidence de l'infection dans la population générale et de la co-circulation de différents variants dans une même région.

Afin de limiter au maximum à la fois le risque d'émergence de nouveaux variants et la perspective de formation de virus hybrides, possiblement plus dangereux, il importe donc de réduire, massivement et rapidement, le nombre des infections par le SARS-CoV-2 dans le monde. Ceci passe par la vaccination et un très large déploiement des vaccins à l'échelle mondiale. En conséquence, il importe de très rapidement rendre accessibles les vaccins à l'ensemble de la population, notamment en Afrique et dans d'autres pays à faibles revenus.

Mais pas seulement. « *Sachant que la mutation propose, la sélection dispose, il importe, dans un contexte de taux de vaccination incomplète en France comme ailleurs, de minimiser le risque d'émergence de variants partiellement résistants aux vaccins en rajoutant des gestes barrières qui permettent de diminuer la diversité du virus. La vaccination est certes efficace et constitue un rempart, mais la diversité de mutations peut passer à travers ce filtre. Dans la mesure où cette diversité est d'autant plus grande que le nombre d'infections est importante, vous ne pouvez agir, au niveau populationnel, que sur l'autre levier que représente l'incidence* », souligne Mircea Sofonea, spécialiste en épidémiologie et évolution des maladies infectieuses à l'université de Montpellier.

Il apparaît donc que la situation actuelle, caractérisée par une couverture vaccinale encore largement insuffisante dans les pays qui vaccinent, favorise l'émergence de variants dont on ne sait pas s'ils seront toujours sensibles aux vaccins actuels. En effet, on ne peut totalement exclure la possibilité, dans un futur plus ou moins proche, de survenue d'infections post-vaccinales (*breakthrough infections*)

imputables à des variants devenus capables de contourner l'immunité vaccinale. Des cas d'infections post-vaccinales liées au variant Delta ont été rapportés dans un article paru le 4 juillet 2021 sur le site *medXriv*, en chez six personnes qui avaient assisté à un mariage à Houston (Texas) et qui étaient complètement vaccinés (Pfizer, Moderna, Coxavin).

Les données actuellement disponibles semblent néanmoins montrer que le risque d'un échappement immunitaire post-vaccinal total est bien moins important que celui d'une transmissibilité accrue. Pour autant, certains virologues évolutionnistes estiment qu'une résistance, au moins partielle, aux vaccins actuels est inévitable, une prédiction qui ne peut être négligée ou ignorée, rappellent Roberto Burioni (Università Vita-Salute San Raffaele, Milan) et Eric Topol (Scripps Research Institute, La Jolla, Californie) dans un éditorial paru le 21 juin dans la revue *Nature Medicine*. « *En tout état de cause, une chose est sûre : l'émergence de variants capables d'échapper aux vaccins, si cela a lieu, sera rendu plus probable si le virus diffuse et se réplique* », ajoutent ces chercheurs.

Il importe donc de rester en alerte afin d'être en mesure de détecter une éventuelle émergence de variants résistants à la vaccination et, le cas échéant, d'y faire face en développant rapidement des vaccins conçus en tenant en compte des mutations problématiques observées.

On l'a compris, il est donc crucial de maintenir le nombre d'infections au plus bas niveau possible partout dans le monde, pas seulement dans les pays riches mais également dans les pays en voie de développement. En effet, l'histoire de ce virus nous a vite appris qu'il ne connaît aucune frontière. Enfin, dans ce contexte pandémique, il n'est absolument pas souhaitable que chacun d'entre nous apprenne la totalité des 24 lettres de l'alphabet grec.

**Marc Gozlan** (Suivez-moi sur [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#))

### **Pour en savoir plus :**

Farinholt T, Doddapaneni H, Qin X, et al. [Transmission event of SARS-CoV-2 Delta variant reveals multiple vaccine breakthrough infections](#). medXriv. Posted July 04, 2021. doi: 10.1101/2021.06.28.21258780

Romero PEr, Dávila-Barclay A, Salvatierra G, et al. [The Emergence of SARS-CoV-2 Variant Lambda \(C.37\) in South America](#). meRxiv. Posted July 03, 2021. doi: 10.1101/2021.06.26.21259487

Tada T, Zhou H, Dcosta BM, et al. [SARS-CoV-2 Lambda Variant Remains Susceptible to Neutralization by mRNA Vaccine-elicited Antibodies and Convalescent Serum](#). bioRxiv. Posted July 03, 2021. doi:10.1101/2021.07.02.450959

Acevedo ML, Alonso-Palomare L, Bustamante A, et al. [Infectivity and immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of interest Lambda](#). medXriv. Posted July 01, 2021. doi: 10.1101/2021.06.28.21259673

McCallum M, Bassi J, Marco A, et al. [SARS-CoV-2 immune evasion by variant B.1.427/B.1.429](#). Science. 01 Jul 2021: eabi7994. doi: 10.1126/science.abi7994

Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, et al; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Peacock SJ, Robertson DL. [SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape](#). Nat Rev Microbiol. 2021 Jul;19(7):409-424. doi: 10.1038/s41579-021-00573-0

Gobeil SM, Janowska K, McDowell S, et al. [Effect of natural mutations of SARS-CoV-2 on spike structure, conformation, and antigenicity](#). Science. 2021 Jun 24:eabi6226. doi: 10.1126/science.abi6226

Cai Y, Zhang J, Xiao T, Lavine CL, et al. [Structural basis for enhanced infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 variants](#). Science. 2021 Jun 24:eabi9745. doi: 10.1126/science.abi9745

Maher CM, Bartha I, Weaver S. [Predicting the mutational drivers of future SARS-CoV-2 variants of concern](#). medRxiv. Posted June 22, 2021. doi: 10.1101/2021.06.21.21259286

Burioni R, Topol EJ. [Has SARS-CoV-2 reached peak fitness?](#) Nat Med. 2021 Jun 21. doi: 10.1038/s41591-021-01421-7

### **Sur le web :**

[Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2 réalisée conjointement par le CNR des virus des infections respiratoires et Santé publique France](#) (30/06/2021)

[SARS-CoV-2 variants of concern as of 1 July 2021](#) (ECDC). Tableaux des différents variants et de leurs mutations.

**[Sur ce blog, plusieurs billets sur l'actualité des variants du SARS-CoV-2](#)**

**Contenus sponsorisés par [Outbrain](#)**

PUBLICITÉ CATALOGUE LIDL DE LA SEMAINE

Dès le 08/07, retrouvez l'aspirateur eau et poussière à 29,99 € !

PUBLICITÉ FORGE OF EMPIRES

Si tu dois tuer du temps sur ton ordi, ce jeu de Civilization est incontournable. Pas d'installation

412

Like



## EPIDÉMIOLOGIE, VIROLOGIE

# AFRIQUE, ALPHA, BETA, CORONAVIRUS, COVID-19, DÉLÉTION, DELTA, EPSILON, FITNESS, GAMMA, INSERTION, IOTA, KAPPA, LAMBD, MUTATIONS, NOUVEAUX VARIANTS, NTD, OUGANDA, PROTÉINE SPIKE, RDB, SARS-COV-2, SÉQUENÇAGE GÉNOMIQUE, SUSBTITUTION, THETA, VACCIN, VACCINATION, VARIANT, VARIANT OF CONCERN, VARIANT OF INTEREST, VARIANT UNDER MONITORING, VARIANTS, VARIANTS PRÉOCCUPANTS, VOC, VOI, VUM

## Une réponse sur “Covid-19 : Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon... l'émergence sans fin des variants”



**Nicolas**

08 JUILLET 2021 À 17:55

Je ne suis pas spécialiste, mais je suis tombé sur des vidéos expliquant la différence entre mutation et recombinaison. Cette dernière particulièrement est une caractéristique des coronavirus. Et elle arrive surtout lorsque une cellule infectée par un coronavirus s'infecte une deuxième fois par un second coronavirus. Superbe article par ailleurs merci.

Les rubriques du Monde.fr

+

Les services du Monde

+

Sur le web

+

Les sites du Groupe

+

Partenaires Le Monde

+

Suivez-nous

Recevez nos newsletters

Index actualités A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

Journal d'information en ligne, Le Monde.fr offre à ses visiteurs un panorama complet de l'actualité. Découvrez chaque jour toute l'info en direct (de la politique à l'économie en passant par le sport et la météo) sur Le Monde.fr, le site de news leader de la presse française en ligne.