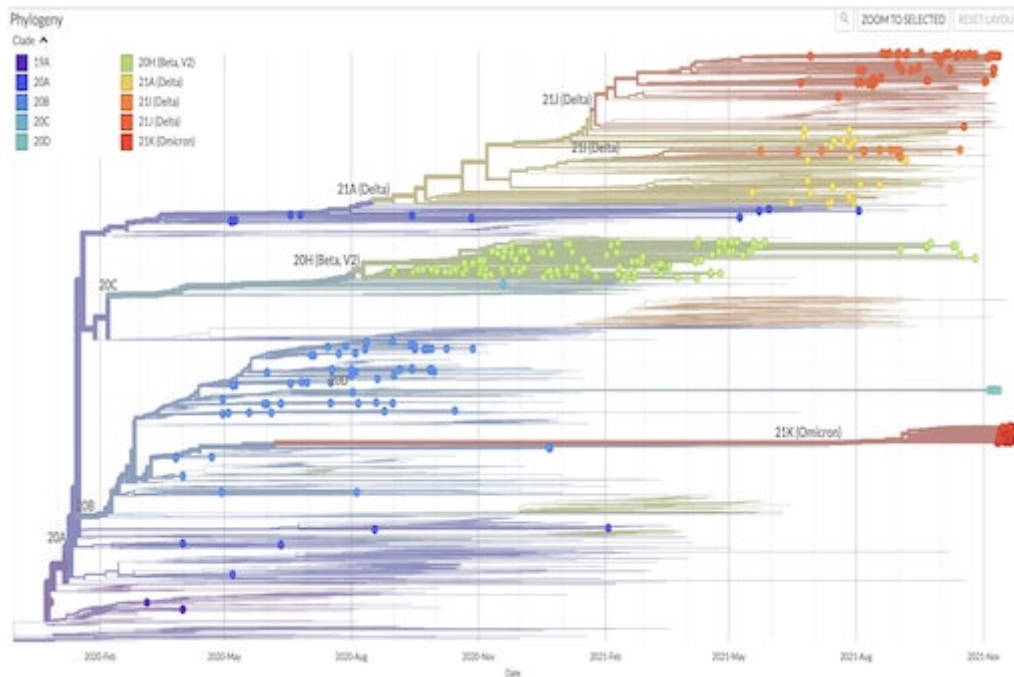


## OMICRON : UN VARIANT EN MARCHÉ ?

Mis à jour : 02 Décembre 2021

**Que sait-on (ou pas) sur le variant Omicron ? Quelles seront les conséquences de ses nombreuses mutations (dont certaines inédites) sur sa transmissibilité et sa virulence ? L'immunité acquise *via* la maladie ou la vaccination parviendra-t-elle à le contenir ?**



Omicron, un nouveau variant de SARS-CoV-2 aux nombreuses mutations (illustration : NextStrain)

### **Résumé**

Depuis le 23 novembre 2021, la chronique de la pandémie de COVID-19 est sous le signe d'une nouvelle lettre grecque, **Omicron**. Ce variant inédit, porteur de **62 mutations par rapport à la souche initiale Wuhan**, est rapidement devenu une ombre menaçante sur nos espoirs de futur insouciant.

Au-delà des prévisions funestes (et désormais habituelles) des experts de l'ultracréditarisme médiatique, **que sait-on vraiment de ce nouveau variant** découvert en Afrique du Sud ? Quelles conséquences hypothétiques de ses nombreuses mutations (dont certaines inédites) sur sa **transmissibilité** et sa **virulence** ? L'immunité acquise **via la maladie ou la vaccination** parviendra-t-elle à contenir cette nouvelle menace ? Les **anticorps monoclonaux** et les **nouveaux antiviraux** en seront-ils moins efficaces ?

Il est bien trop tôt pour donner des réponses définitives à ces questions. Néanmoins, l'analyse génétique d'Omicron permet de **poser des hypothèses qui devront être confirmées dans les semaines qui viennent**, dans le tube à essai ou par les données épidémiologiques.

Nous vous proposons un tour d'horizon de ce que l'on sait (et ne sait pas) sur ce nouveau variant, dans l'attente de données plus étayées.

---

**L**e 23 novembre 2021, un nouveau variant portant de nombreuses mutations

a été identifié à partir des données partagées par des virologues sur la base de données internationales GISAID (*Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data*). Un premier nom, **B.1.1.529**, lui a été attribué le 24 novembre. Certains experts l'ont prématurément appelé « Nu », qui aurait été la lettre suivante après « Mu », le dernier variant d'intérêt identifié. Mais, le 26 novembre, **l'Organisation mondiale de la santé (OMS) l'a baptisé « Omicron »**. En effet, l'OMS a décidé d'ignorer « Nu » en raison d'une homophonie avec le mot anglais « new » et « Xi » parce qu'il s'agit d'un nom de famille courant en Chine (et celui du président chinois...). Il est également parfois appelé **21K (Omicron)**.

Depuis le 23 novembre 2021, de (trop ?) nombreux experts se sont exprimés sur ce variant et certains pays, effrayés, ont fermé leurs frontières. Il nous a semblé intéressant de faire **un point documenté** sur ce que l'on sait (et ne sait pas) sur ce nouveau variant, dans l'attente de données plus étayées.

### Comment Omicron a-t-il été détecté ?

Omicron a été signalé pour la première fois en **Afrique du Sud**. En effet, alors que ce pays connaissait une période d'accalmie après une vague de variant Delta, **le nombre de cas a soudainement augmenté dans la province du Gauteng** (centre de la vie économique du pays, qui comprend Pretoria et Johannesburg). Ces cas étaient caractérisés par l'absence, dans les tests PCR, de l'un des 3 gènes systématiquement recherchés (comme observé avec le variant Alpha).

Le séquençage de 8 de ces virus atypiques a montré **une accumulation de mutations inédites à ce jour**.

La première infection confirmée connue d'Omicron concernait un prélèvement effectué le **9 novembre 2021**. Des cas dus au variant Omicron ont rapidement été identifiés au Botswana voisin, puis dans de nombreux autres pays (dont 11 pays de l'Union européenne au jour de la publication de cet article).

### Les tests PCR actuellement utilisés peuvent-ils le détecter ?

Parce que le variant Omicron présente une délétion dans une zone de son génome recherchée par les tests PCR les plus couramment utilisés (**délétion 69-70**), il provoque systématiquement une anomalie de résultats qui justifie une analyse plus poussée (comme cela était le cas pour le variant Alpha). Pour cette raison, **un cas d'infection par Omicron ne provoque pas de faux négatif et déclenche un séquençage**.

Du 15 au 22 novembre 2021, **environ 10 % des cas identifiés en France** (7 190 prélèvements) **ont été séquencés par le consortium Emergen** sans identifier de variants atypiques, ce qui plaide pour **une diffusion limitée d'Omicron en France à ce jour**.

### Quelles sont les mutations présentes sur le variant Omicron ?

La particularité d'Omicron est la présence de **62 mutations sur son génome** (par rapport à la souche originelle Wuhan), dont **11 rarement ou jamais observées jusque-là**. Environ **75 % de ces mutations impactent des protéines structurales** (dont **plus de 50 % concernent la protéine Spike**), les 25 % restant portant sur les protéines non structurales (NSP, de régulation). De plus, **3 délétions et 1 insertion** sont également présentes. Plusieurs de ces mutations peuvent avoir des impacts sur la contagiosité, la virulence ou la résistance à l'immunité de ce variant (voir ci-dessous).

**En termes de phylogénétique**, Omicron présente une particularité qui soulève la question des modalités de son apparition. Sur **l'arbre phylogénétique des variants de SARS-CoV-2** (voir illustration en tête de cet article, où 21K.Omicron est en rouge au centre de la figure), on voit clairement qu'**Omicron s'est détaché de sa branche d'origine aux environs de juin... 2020** ! Depuis cette date, il est passé sous les radars et a pris le temps d'accumuler des mutations pour commencer à se diversifier en septembre 2021, soit plus d'une année plus tard. Que signifie cette particularité ?

**Deux hypothèses** : soit Omicron est né et a survécu dans une **population isolée et peu testée** avant d'en sortir, soit il a évolué très progressivement chez **un (ou quelques) patient(s) atteint(s) d'une forme chronique, par exemple un patient immunodéprimé** (mais pas suffisamment pour en être gravement malade, ce qui aurait permis une identification plus précoce).

À l'heure actuelle, la seconde hypothèse a la faveur des experts pour deux raisons : la **forte prévalence de l'infection par le VIH/sida en Afrique australe**, mais aussi la **prédominance des mutations structurelles sur les mutations non structurelles** (qui suggère une évolution au long cours).

## **Ces mutations auront-elles un impact sur sa contagiosité et sa virulence ?**

La liste des conséquences éventuelles des mutations d'Omicron est longue. Mais **cela ne signifie pas que toutes ses conséquences sont inéluctables** : les modifications provoquées par ces mutations peuvent interférer les unes avec les autres, et **nos connaissances en termes d'impact des différentes mutations sont souvent hypothétiques** (et obtenues par des études *in vitro*, parfois avec des pseudovirus, bien loin des conditions naturelles).

### **1 - En termes d'affinité avec le récepteur ACE2**

De nombreuses mutations présentes sur la protéine *Spike* d'Omicron peuvent **augmenter son affinité avec le récepteur ACE2** : N501Y (en particulier en lien avec la présence de la mutation Q498R), G339D, T478K, N440K et S477N. Ces deux dernières mutations n'avaient jusque-là jamais été observées chez un variant préoccupant (mais existait chez B.1.628).

Certaines des mutations d'Omicron sont présentes chez des variants plus anciens : N501Y chez Alpha, Bêta et Gamma ; T478K, G142D, T95I ou la délétion 143-145 chez Delta, par exemple.

Au niveau du site de clivage de la furine, 3 mutations pourraient **faciliter la pénétration d'Omicron dans les cellules cibles** : H655Y, N699K et P681H.

### **2 - En termes de multiplication virale**

Deux mutations présentes chez Omicron pourraient améliorer la **capacité du virus à se multiplier** (et **augmenter la charge virale**, donc l'infectiosité) : par exemple les mutations R203K et G204R de la nucléocapside (déjà présentes chez Alpha, Gamma et Lambda).

### **3 – Les données épidémiologiques sur la transmissibilité d'Omicron**

Une fois listées les mutations qui pourraient augmenter la transmissibilité ou la virulence d'Omicron, **il reste à confronter ces hypothèses avec la réalité du terrain**. Seul le temps pourra apporter une réponse et nous n'en sommes pas encore là. En attendant, quelques éléments semblent émerger, à prendre avec beaucoup de recul...

- **L'explosion du nombre de cas dans la province du Gauteng** reflète-t-elle une transmissibilité augmentée ? Impossible à dire car, dès l'identification de tests PCR incomplets, les scientifiques sud-africains ont, fort justement, concentré leurs séquençages sur ces cas atypiques, ce qui a pu **biaisier le paysage virologique** en faveur d'une prépondérance d'Omicron sur Delta.
- De plus, cette explosion pourrait refléter non pas une transmissibilité augmentée, mais **l'existence de quelques événements supercontaminants** dans cette province (« effet fondateur »). Ce scénario a été observé à San Diego (États-Unis) avec un autre variant que l'on a cru plus contagieux mais qui s'est révélé n'être qu'un feu de paille.
- Néanmoins, les épidémiologistes sud-africains ont, au cours des derniers jours, signalé **une augmentation du nombre de cas dans d'autres provinces** (taux de positivité des tests passant de 1 % mi-novembre à 16,5 % début

décembre). Au 1<sup>er</sup> décembre 2021, 74 % des génomes séquencés en Afrique du sud révélait Omicron (mais avec le biais qui fait que les génomes atypiques sont davantage séquencés). Dans ce pays où seulement 36 % des personnes adultes sont vaccinées, les cas d'Omicron concernaient essentiellement les moins de 35 ans, moins vaccinés et plus grégaires que le reste de la population adulte.

- Aux Pays-Bas, deux cas confirmés d'Omicron ont été identifiés **sur des prélèvements effectués les 19 et 23 novembre** (donc avant le signalement par l'Afrique du Sud) et les séquençages actuels renforcés ne montrent pas (encore ?) de flambée d'Omicron dans ce pays (qui connaît pourtant une vague de cas similaire à celle que nous connaissons aujourd'hui).

#### 4 – Les données épidémiologiques sur la virulence d'Omicron

Les données sur la virulence d'Omicron sont encore plus fragmentaires que celles sur sa transmissibilité. À ce jour :

- Le Dr Andrea Ammon, directrice du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, a déclaré le 1<sup>er</sup> décembre que **les 59 cas confirmés en Europe (11 pays) présentaient des symptômes légers ou n'en présentaient aucun**.
- Les autorités sanitaires sud-africaines ont également affirmé que les cas identifiés avaient été **légers** (mais l'âge moyen en Afrique du Sud est moins élevé qu'en Europe).
- Au Portugal, **13 cas d'Omicron ont été confirmés au sein de l'équipe de football de Belenenses** (après le retour d'Afrique du Sud d'un de ses joueurs), **tous bénins ou asymptomatiques** (les personnes infectées étaient vaccinées).

### Ces mutations auront-elles un impact sur la sensibilité d'Omicron à la réponse immunitaire ?

Le variant Omicron présente des mutations qui pourraient lui permettre **un relatif degré de résistance vis-à-vis de certains segments de l'immunité, innée ou acquise**.

#### 1 - En termes de résistance à l'immunité innée (interférons)

Omicron présente plusieurs mutations qui impactent la **protéase PLPro** (*Papain-like protease*), mutations qui pourraient **permettre à ce variant de mieux résister à la production locale d'interférons** lors de la réponse immunitaire innée. De plus, la **délétion 105-107** (sur la NSP6, déjà observée chez Alpha, Bêta, Gamma et Lambda) pourrait **perturber la capacité des cellules cibles à dégrader les composants viraux**, contribuant ainsi à résister à l'immunité innée.

#### 2 - En termes de résistance aux anticorps neutralisants

Notre système immunitaire produit une multitude d'anticorps qui peuvent neutraliser SRAS-CoV-2, mais la plupart des plus importants sur le plan clinique se répartissent en **4 catégories qui ciblent chacune un site légèrement différent sur la protéine Spike**. On distingue ainsi **des anticorps neutralisants de classe 1, 2, 3 et 4**, selon le site visé. Ainsi, la mutation **E484K**, présente chez Bêta et Gamma, a été associée à une **diminution de la sensibilité du virus aux anticorps de classe 2**. Omicron présente **une mutation de type E484** (E484A), mais également **deux mutations qui pourraient affecter les anticorps de classe 1 (K417N) et de classe 3 (G446S)**. Ces données ont été obtenues par analyse mutationnelle profonde (**données du laboratoire de Jeff Bloom au Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle**) mais elles doivent être confirmées par des tests d'affinité *in vitro*. La mutation G446S, rarement observée, pourrait avoir un effet plus fort que les mutations E484.

Cela étant posé, il est indispensable de rappeler que **les anticorps neutralisants ne ciblent pas que la protéine Spike**, et que les acteurs de **l'immunité cellulaire** reconnaissent également de nombreux épitopes de la protéine Spike : **au moins 23 épitopes pour les lymphocytes CD4 et au moins 52 pour les lymphocytes CD8**. Il est donc peu probable qu'Omicron échappe complètement aux réponses immunitaires.

### 3 - En termes de résistance aux anticorps monoclonaux

Il est par contre fort probable que les mutations d'Omicron aient **un impact fort sur la sensibilité de ce variant aux anticorps monoclonaux** commercialisés ou en développement.

En effet, toujours sur la base d'une **analyse mutationnelle profonde menée par le laboratoire de Jeff Bloom**, la mutation G446S devrait interférer avec l'action de l'anticorps monoclonal REGN10987 (**imdevimab**, l'un des éléments de RONAPREVE, laboratoire Roche). De la même manière, la mutation K417N devrait limiter l'efficacité de l'anticorps monoclonal Ly-CoV16 (**bamlanivimab**) et la mutation E484A celle de l'anticorps Ly-CoV555 (**etesevimab**). Ces deux anticorps sont ceux présents dans le cocktail d'anticorps pour lequel le laboratoire Eli-Lilly vient de **retirer sa demande d'autorisation** auprès de l'Agence européenne du médicament.

### 4 – Les données sur l'efficacité des vaccins contre Omicron

Il est bien évidemment trop tôt pour savoir comment Omicron sera sensible à l'immunité vaccinale.

**Dans le registre de l'anecdote**, le 30 novembre 2021, le ministre de la Santé israélien a déclaré que « *il existe des premiers éléments selon lesquels les personnes vaccinées avec un vaccin encore valide ou avec un rappel 3e dose sont protégées contre ce variant.* » Quelques heures plus tard, un **reportage de la chaîne israélienne Channel 12** a indiqué que « *le vaccin Pfizer est à peine moins efficace pour prévenir l'infection par Omicron que par Delta – 90 % contre 95 % - alors qu'il est aussi efficace - environ 93 % - pour prévenir les symptômes graves, du moins pour les personnes vaccinées avec un rappel.* » On ignore la source et les modalités de ces informations à prendre avec recul.

### Quel impact en termes de sensibilité à LAGEVRIO et à PAXLOVID ?

Omicron sera-t-il sensible aux molécules antivirales spécifiques de SARS-CoV-2 qui sont sur le point d'être commercialisées ? Parce que ces substances agissent sur des protéines non structurales (polymérase pour le **molnupiravir** (LAGEVRIO) des laboratoires Merck, protéase pour le **PF-07321332** (PAXLOVID) des laboratoires Pfizer) et que les mutations d'Omicron sur ces protéines (P323L sur NSP12 pour la première, P132H sur NSP5 pour la seconde) n'affectent pas les zones cibles de ces médicaments, **il serait très étonnant qu'Omicron y soit moins sensible**.

**En conclusion**, les deux semaines qui viennent vont être cruciales pour mieux cerner les conséquences de l'apparition de ce variant très original. Sur le plan de la contagiosité et de la virulence, **des données seront rapidement disponibles sur des cultures cellulaires, mais aussi sur le plan épidémiologique**.

En termes d'immunorésistance, les données d'analyse mutationnelle profonde devront être confirmées et affinées par des **études de neutralisation *in vitro*** puis, sur un temps plus long, par une **analyse épidémiologique en termes de réinfection et d'infection perthérapeutique** (« *breakthrough infections* »).

**Omicron parviendra-t-il à supplanter Delta dans les pays où ce dernier cause actuellement une nouvelle vague ?** Pour l'instant, il est impossible de se prononcer à ce sujet, comme il est impossible de prédire s'il sera à l'origine de formes plus ou moins sévères. Dans le meilleur des scénarios, un variant plus contagieux, mais moins pathogène, pourrait contribuer à **diminuer le réservoir de**

**personnes non immunisées**, sans risquer d'en payer le prix par une flambée d'hospitalisations ou de COVID longs. **Omicron comme oméga de la pandémie ?**

## **Pour aller plus loin**

### **Les données génétiques du variant Omicron**

Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA. Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. 26 novembre 2021

### **L'activité de séquençage hebdomadaire en France**

Consortium EMERGEN - Activité hebdomadaire de séquençage, Santé publique France, 29 novembre 2021

### **Sur la place d'Omicron dans l'arbre phylogénétique**

Place du cluster 21K.Omicron dans l'arbre phylogénétique de SARS-CoV-2, NextStrain

### **Sur l'effet des mutations N501Y et Q498R sur l'affinité de SARS-Cov-2 pour ACE2**

Zahradnik J, Marciano S, Shemesh M et al. SARS-CoV-2 variant prediction and antiviral drug design are enabled by RBD in vitro evolution. Nature Microbiology volume 6, pages 1188–1198 (2021)

### **Sur les mutations du site de clivage de la furine**

Gong SY, Chatterjee D, Richard J et al. Contribution of single mutations to selected SARS-CoV-2 emerging variants Spike antigenicity. bioRxiv, 4 août 2021

### **Sur l'influence des mutations des NSP sur la virulence et la charge virale**

Leary S, Gaudieri S, Parker MD et al. Generation of a novel SARS-CoV-2 sub-genomic RNA due to the R203K/G204R variant in nucleocapsid. bioRxiv, 14 avril 2021

Mourier T, Shuaib M, Hala S et al. Saudi Arabian SARS-CoV-2 genomes implicate a mutant Nucleocapsid protein in modulating host interactions and increased viral load in COVID-19 patients. medRxiv, 20 mai 2021

### **Sur les 13 cas confirmés aux Pays-Bas**

Moses C. The Netherlands finds at least 13 Omicron cases and expects more. The New York Times, 28 novembre 2021

### **Le point sur la situation en Europe au 1er décembre 2021**

Epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – data as of 1 December 2021 (12.00). Centre européen de prévention et de contrôle des maladies.

### **Sur les cas au sein de l'équipe de football au Portugal**

Demony C & Khalip A. Portugal finds 13 cases of Omicron variant at Lisbon soccer club. Reuters, 29 novembre 2021

### **Sur la protéase PLPro**

Shin D, Mukherjee R, GRexe D et al. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. Nature volume 587, pages 657–662 (2020)

### **Sur l'effet de la délétion 105-107 sur la résistance à l'immunité innée**

Benvenuto D, Angeletti S, Giovanetti M et al. Evolutionary analysis of SARS-CoV-2: how mutation of Non-Structural Protein 6 (NSP6) could affect viral

**autophagy.** Journal of Infection, Volume 81, Issue 1, July 2020, Pages e24-e27

**Sur les mutations qui perturbent la reconnaissance des épitopes de la protéine S**

Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P et al. **Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition.** Cell Host and Microbe, Volume 29, Issue 1, 13 January 2021, Pages 44-57

Greaney AJ, Starr TN, Barnes CO et al. **Mutational escape from the polyclonal antibody response to SARS-CoV-2 infection is largely shaped by a single class of antibodies.** Nature Communications volume 12, Article number: 4196 (2021)

**Les données de l'analyse mutationnelle profonde du Bloom Lab Sites in SARS-CoV-2 RBD where mutations reduce binding by antibodies / sera,** Bloom Lab, Fred Hutchison Cancer Research Center

**Sur les épitopes reconnus par les lymphocytes CD4 et CD8**

Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA et al. **mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern.** Science, 14 octobre 2021

**Sur l'arrêt du développement des anticorps Eli-Lilly**

Lemarchand M. **Covid-19 : Lilly stoppe la demande d'approbation de ses anticorps en Europe.** Industrie Pharma, 3 novembre 2021

**Les données israéliennes de Channel 12**

Tercatin R, Jaffe-Hoffman M. **COVID: First signs that vaccine protects against Omicron – health minister.** The Jerusalem Post, 30 novembre 2021



L'intelligence médicale  
au service du soin

© Vidal 2021