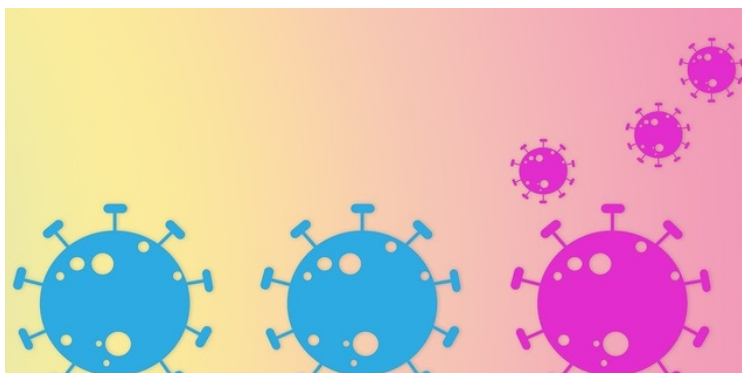




Variant indien, un «double mutant» qui n'en est pas un

par [Yvan Pandelé](#)

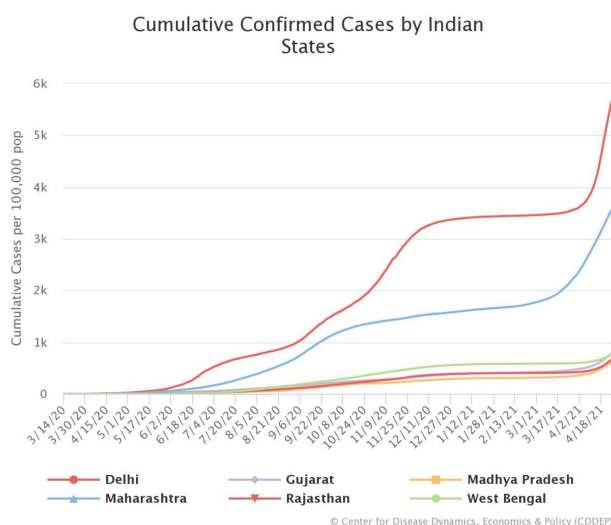


Pixabay / Alexandra Koch

Alors que les crématoriums indiens débordent, beaucoup d'interrogations portent sur le variant dit «indien» (B.1.617), associé à une deuxième vague épidémique qui secoue le pays entier. Objet d'une intense couverture médiatique, ce nouveau variant du coronavirus est encore méconnu et son rôle dans le chaos indien très incertain. Mais une chose est sûre: son sobriquet de «double mutant» a le don d'agacer les spécialistes.

Pourquoi c'est incertain. Il est très difficile de savoir si un variant est responsable d'une nouvelle vague – comme ce fut largement le cas avec B.1.1.7 au Royaume-Uni – ou s'il est simplement «porté» par celle-ci. Il faut pour cela des études épidémiologiques précises, qui viennent à l'appui des résultats des essais de laboratoire. Or l'Inde possède de très faibles capacités de séquençage, d'où une image encore floue de la situation.

Le contexte. Après une première en septembre, l'Inde connaît depuis le mois d'avril une deuxième vague épidémique fulgurante, qui touche essentiellement la région de New Delhi (la capitale, au nord) et celle de Bombay (le Maharashtra, au centre-ouest). Avec plus de 2 millions de nouveaux cas la semaine dernière, le pays est devenu le nouvel épicode de la pandémie. Les capacités sanitaires de certaines régions sont saturées, et plusieurs pays ont commencé à envoyer de l'aide.



Progression de l'épidémie en Inde au 26 avril 2021. Source: Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP, Washington).
<https://resistancemap.cddep.org/Indianstates.php>

Le variant «indien». C'est dans ce contexte qu'a été identifié un nouveau variant viral, associé à la montée fulgurante de l'épidémie dans la région de Bombay et présent dans quelques autres Etats du pays (Delhi, Punjab, Gujarat). Cette découverte a été annoncée le 24 mars par le ministère de la santé indien et le variant s'est vu d'emblée qualifié de «double mutant».

Sa présence a depuis été identifiée dans d'autres régions d'Inde, mais aussi dans une vingtaine d'autres pays – notamment au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et à Singapour, ou encore tout récemment en Suisse, mais de façon marginale.

Les capacités de surveillance génomique de l'Inde sont réduites, et le consortium de dix laboratoires chargé de scruter l'apparition de nouveaux variants peine à donner une vue globale à l'échelle du pays. Il semble pour l'heure que le variant «britannique» reste largement dominant dans le nord du pays, mais que son homologue «indien» progresse vite, en particulier dans la région de Bombay.

Dans son bulletin hebdomadaire du 27 avril, l'OMS confirme ce tableau d'ensemble et résume l'état des connaissances:

«Le B.1.617 a un taux de croissance plus élevé que les autres variants en circulation en Inde, ce qui suggère une plus grande contagiosité.»

L'organisation se borne toutefois à qualifier B.1.617 de «variant d'intérêt», ce qui en matière de dangerosité le place un cran en-dessous des variants dit «préoccupants», que sont les variants britannique (B.1.1.7), sud-africain (B.1.351) et brésilien (P.1). (Sans parler du très précipité «variant suisse», dont la carrière s'annonce brève.)

Passager ou conducteur? Il est très difficile de distinguer entre l'influence d'un nouveau variant plus contagieux et les autres facteurs capables de précipiter la survenue d'une nouvelle vague. De sorte qu'on ne peut pas établir un lien de causalité entre l'apparition du variant et la résurgence de l'épidémie en Inde.

Dans un article pré-publié le 21 avril sur [MedRxiv](#), trois modélisateurs de l'Indian Institute of Technology résumant les options:

«La résurgence soudaine du nombre de cas après un temps relativement long de 'détente' est frappante. Elle peut être attribuée au variant double mutant de Sars-CoV-2 (lignée B.1.617), au comportement négligeant de la population ou au relâchement des interventions.»

François Balloux, directeur de l'Institut de génétique de University College London (UCL), interrogé par *Heidi.news*:

«D'un point de vue scientifique, la situation est chaotique, un peu comme au Brésil avec la vague de Manaus. Il y a un mélange d'inquiétudes et de rumeurs, avec des évidences partielles. Je pense qu'il n'y a pas beaucoup de preuves à ce jour que c'est cette lignée qui alimente l'épidémie en Inde. Il est possible qu'elle ait juste été là au bon moment, qu'elle ait fait de 'l'auto-stop' sur la vague.»

Bruno Canard, directeur de recherche CNRS à Aix-Marseille et spécialiste des coronavirus:

«Je pense que d'ici un mois, on devrait avoir des gens qui cernent l'effet en laboratoire de ces mutations pour prédire la trajectoire de l'épidémie. Ce qui est jouable, quand les contaminations sont à un faible niveau. Mais là, vu l'explosivité de la vague en Inde, la réponse viendra probablement des données épidémiologiques, pour peu qu'on soit capable de développer des tests diagnostiques pour détecter plus rapidement le variant.»

Zoom sur le variant. Baptisé B.1.617 selon une [convention de nommage](#) qui a fait florès, le variant «indien» a été identifié pour la toute première fois début octobre 2020, déjà dans la région du Maharashtra. Il est apparu [indépendamment](#) des autres variants connus et englobe déjà trois lignées-filles (B.1.617.1, B.617.2, B.617.3), porteuses de mutations légèrement différentes.

Son sobriquet de «double mutant» vient de la présence chez ce variant de deux mutations affectant des sites connus du domaine de liaison de la protéine S (celle-là même qui se lie aux récepteurs ACE2 des cellules-hôtes et permet au virus d'y entrer). Ces mutations (E484Q et L452R) pourraient accroître l'affinité de la protéine S pour les récepteurs, et donc faciliter l'entrée dans la cellule, ou encore diminuer la reconnaissance par les anticorps.

L'appellation «double mutant», utilisée dans les communiqués officiels indiens, a été largement reprise dans la presse locale et internationale. Son caractère évocateur, voire anxiogène, n'y est sans doute pas pour rien. Ci-dessous, [l'indicateur Google Trends](#) pour ce sobriquet au mois d'avril:

Intérêt évalué via les requêtes Google pour les mots 'double mutant' (en bleu) et 'indian variant' (en rouge) au mois d'avril 2021. Source: Google Trends.

Mais le terme «double mutant» est loin d'avoir les faveurs des scientifiques. «L'appellation n'est pas très bonne», estime François Balloux. Le spécialiste suisse de phylogénétique, qui suit à la trace les mutations de Sars-CoV-2 depuis le début de la pandémie, n'est pas convaincu de la dangerosité du variant «indien»:

«Du point de vue de la biologie, on n'a pas beaucoup d'évidences que c'est un variant très problématique. En tout cas je ne le vois pas dans le panthéon!»

Bruno Canard juge aussi que le surnom «est complètement incorrect et ne correspond à rien». Sur le fond, il se dit néanmoins convaincu qu'il s'agit d'un variant «à surveiller de près», même si les données sont encore très partielles.

Un nom mal inspiré. Plusieurs raisons expliquent pourquoi le nom de «double mutant» ne trouve pas grâce aux yeux des biologistes et des virologues.

Le variant «indien» embarque de nombreuses mutations

B1.617 se caractérise par un jeu de quinze à vingt mutations, dont une petite moitié concerne la région du génome viral codant pour la protéine S du virus, son principal antigène. Voici ce qu'il en est pour la sous-lignée B1.617.1 (la plus commune):

Julia L. Mullen, Ginger Tsueng, Alaa Abdel Latif, Manar Alkuzweny, Marco Cano, Emily Haag, Jerry Zhou, Mark Zeller, Nate Matteson, Kristian G. Andersen, Chunlei Wu, Andrew I. Su, Karthik Gangavarapu, Laura D. Hughes, et le Center for Viral Systems Biology de l'institut Scripps. [Outbreak.info](https://outbreak.info). <https://outbreak.info/>

Au sens strict, B.1.617 est donc plutôt un «vingtuple mutant». À peu près comme les autres variants d'intérêt ou préoccupants, qui tous embarquent au moins une dizaine de mutations. «Si le variant indien est un double mutant, le variant britannique est un 'super multi-mutant'», s'amuse François Balloux.

On se focalise à tort sur certaines mutations connues

Les recherches sur Sars-CoV-2 ont tendance à se focaliser sur la portion du génome viral codant pour la protéine S, en particulier son domaine de liaison: la partie de la protéine qui se lie aux récepteurs de surface des cellules-hôtes. Mais il est très possible que les autres mutations, plus difficiles à analyser, aient aussi un impact sur le cycle de vie du virus.

François Balloux:

«Il y a des mutations en dehors du domaine de liaison qui peuvent être importantes. Par exemple, la mutation del69-70 (*présente dans les variant 'indien' et 'britannique', ndlr.*) a l'air de changer la conformation de la protéine Spike de façon assez profonde. Ces structures 3D sont assez complexes et peuvent être modifiées par des mutations assez loin de Spike, qui ont l'air de jouer un rôle important qu'on ne comprend pas encore vraiment.»

Bruno Canard:

«L'effet des mutations en-dehors de la Spike est totalement inconnu. Il peut y avoir par exemple des mutations qui augmentent la polymérisation ou la fabrication du virus en-dehors de tout effet sur la Spike et du domaine de réception, et qui *in fine* peut conduire à produire beaucoup plus de particules virales. Donc, à affinité et infectiosité égales, avoir un impact beaucoup plus important. Et ça on n'en sait rien. On n'interprète que les quelques mutations qu'on connaît déjà!»

Les deux mutations mises en avant ne sont pas les plus inquiétantes

Les deux mutations identifiées de la protéine Spike (E484Q et L452R) sont surtout soupçonnées de limiter l'action des anticorps. Mais un essai de laboratoire conduit par des virologues indiens et rendu public le 23 avril tend à réfuter cette idée. Il montre que le variant indien ne réduit que d'un facteur deux la capacité de neutralisation *in vitro* du vaccin Covaxin (Bharat Biotech) utilisé en Inde.

L'ordre de grandeur est faible, ce qui suggère que le variant indien ne brille pas sa capacité d'échappement immunitaire. Et que la deuxième vague autour de Bombay ne tient sans doute pas à un contournement de l'immunité préexistante, comme cela a été suggéré.

Un constat confirmé par le Pr Ravi Gupta (Cambridge), infectiologue et chercheur de renommée mondiale, évoquant des travaux similaires menés dans son laboratoire dans un tweet en date du 1er mai:

«Les deux mutations NE confèrent PAS de capacité substantielle d'évasion immunitaire et nous pouvons arrêter d'utiliser le terme "double mutant".»

Given the dire situation in India and questions regarding the new variant B.1.617, the so called 'Double Mutant' we are sharing some prelim analyses on viruses with either or both of the mutations E484Q and L452R in the critical receptor binding domain that our antibodies target
– Gupta Lab, Cambridge (@GuptaRlab) May 1, 2021

Une autre possibilité serait que ces deux mutations améliorent l'affinité de la protéine S avec le récepteur ACE2 des cellules-hôtes, avec un gain d'infectiosité à la clé. Mais à ce titre, une troisième mutation – un peu passée sous les radars – pourrait jouer un rôle bien plus critique. Dénommée P681R, elle concerne non pas la protéine S mais un endroit tout aussi stratégique du génome de Sars-CoV-2: le site de clivage par la furine.

Un site critique. Le site de clivage de la protéine S par la furine a beaucoup occupé les virologues depuis le début de la pandémie. C'est une région du génome de Sars-CoV-2 qui comporte plusieurs insertions d'acides aminés ayant pour effet, au contact d'une enzyme

(furine) produite par les cellules humaines, de permettre à la protéine S de se replier. Et d'ainsi activer la fusion des membranes du virus et de son hôte, initiant l'infection.

On pense que ces insertions jouent un rôle clé dans l'adaptation du coronavirus de la chauve-souris à l'homme. Et leur apparition dans le génome de Sars-CoV-2 fait l'objet d'intenses débats – liés à l'origine naturelle ou non du virus.

Toujours est-il que le variant indien présente une mutation (P681R) sur le site de clivage par les furines, ce qui suggère un impact important sur la capacité d'infecter des cellules-hôtes. Le variant britannique, dont la transmissibilité accrue n'est plus à prouver, présente d'ailleurs une mutation (P681H) sur ce même site.

Bruno Canard:

«La mutation P681R ajoute un acide aminé basique dans ce site de clivage, qui est un facteur important de reconnaissance par la furine. On sait que c'est le cas par exemple avec le virus de la grippe et on sait que la virulence est corrélée à cette augmentation de basicité du site de clivage. Les deux autres mutations ne sont pas renversantes, mais à mon avis celle-ci est à surveiller de près. Elle permet probablement de diffuser avec une meilleure infectiosité, et ça c'est préoccupant.»

Or, une infectiosité accrue peut changer la dynamique de l'épidémie:

«Si le virus peut infecter plus facilement les cellules, il est possible qu'il diffuse ailleurs dans l'organisme, avec un impact sur les symptômes. Cela peut aussi, par exemple, conduire à une plus forte sécrétion du virus, donc peut-être une plus forte aérolisation, et faciliter la transmission. Imaginons que les enfants soient plus touchés, ça pourrait avoir un effet boule de neige dans la population. Toutes choses qu'on ne sait pas et qu'on ne pourra observer qu'avec les données épidémiologiques.»

La mise en avant (tardive) de la mutation P681R a d'ailleurs donné lieu à un nouveau sobriquet pour le variant «indien»: celui de «triple mutant». A peine moins incorrect que le précédent.