



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Les variants du SARS-CoV-2 face au dépistage et aux vaccins

SARS-CoV-2 variants in relation to screening and vaccines

C. Rouzioux

Académie nationale de médecine, 16, rue Bonaparte, 75006 Paris, France

Disponible sur Internet le 15 décembre 2021

MOTS CLÉS

SARS-CoV-2 ;
Variants ;
Origine ;
Diagnostic ;
Vaccins

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
Variants;
Origin;
Diagnostic;
Vaccines

Résumé À l'automne 2021, il est bien difficile de prédire comment va évoluer, en France et dans le Monde, la pandémie de SARS-CoV-2. L'objectif de cette revue est d'analyser les récentes études concernant le SARS-CoV-2, en particulier celles recherchant son origine, notamment au sein des virus de diverses populations de chauve-souris. La capacité des variants à échapper aux réponses vaccinales est une réelle préoccupation, d'autant que ces variants montrent un pouvoir pathogène accru. Le dépistage de sujets infectés et le séquençage à large échelle constitue des outils indispensables à renforcer, pour la surveillance du risque d'émergence d'éventuels nouveaux variants et pour le développement de vaccins de deuxième génération.

© 2021 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary As of today, September 2021, it is very difficult to predict how the SARS-CoV-2 pandemic will develop in France and around the world. The objective of this review is to analyze recent studies concerning SARS-CoV-2, especially those looking for its origin, particularly in viruses from various bat populations. The ability of variants to escape vaccine responses is a real concern, as these variants show increased pathogenicity. Screening of infected subjects and large-scale sequencing are essential tools to be strengthened, for monitoring the risk of emergence of possible new variants and for the development of the second generation vaccines.

© 2021 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

En cet automne 2021, la pandémie de SARS-CoV-2 continue de progresser dans plusieurs régions du monde, notamment celles où le dépistage et la vaccination ont pris beaucoup de retard. À titre d'exemple, les chiffres récents de morta-

lité en Russie ont beaucoup progressé ces derniers temps. À l'opposé, dans les régions où la vaccination a été développée, les choses ont évolué vers une circulation virale très basse.

L'évolution de la pandémie, depuis janvier 2020, a été l'objet d'une littérature particulièrement abondante, apportant chaque jour des informations très contributives au

Adresse e-mail : c.rouzioux@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.banm.2021.12.011>

0001-4079/© 2021 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

regard de cette nouvelle infection virale, qu'il a fallu découvrir au cours du temps et qui pose encore de nombreuses questions, quant à son risque d'évolution dans les mois et les prochaines années. Le SARS-CoV-2 se révèle assez différent de ces prédécesseurs le SARS-CoV et le MERS du fait de ses fortes capacités de transmission à l'homme, à l'origine de l'extension très rapide de la pandémie. L'objectif de cette revue est de faire le point des connaissances sur les enjeux liés aux risques d'émergence de variants, alors que l'histoire est loin d'être finie. . .

Le virus et ses variants

Les coronavirus étaient bien connus comme responsables de rhumes chaque hiver et rien ne laissait présager l'extension aussi rapide d'une telle pandémie dans le monde entier, indépendamment de phénomènes de saisonnalité, d'autant que les virus SARS-CoV et MERS n'ont pas provoqué de pandémie. Rapidement, la séquence génomique des premiers isolats de la région de Wuhan a permis la classification phylogénétique de ces virus à ARN au sein du groupe des Beta coronavirus.

Le virus est doté de nombreuses spicules en surface dont la séquence génomique est désormais bien décortiquée, avec des sites extérieurs qui sont la cible d'anticorps neutralisants et avec une autre région essentielle, la partie RBD (*Receptor Binding Domain*).

Celle-ci a pour rôle l'attachement des particules virales aux cellules, initiant notamment l'injection du matériel génétique dans le cytoplasme. Les coronavirus utilisent leur propre enzyme pour la réplication, induisant des erreurs de recopiage de la séquence, malgré leur système de relecture. Toutes les mutations induites n'ont pas d'impact et certaines peuvent être délétères. À l'inverse, certaines peuvent être à l'origine de modifications importantes de la forme de la spicule et donc de son fonctionnement, selon qu'elles modifient les sites de neutralisation et/ou ceux d'attachement aux cellules, facilitant ou, au contraire, diminuant la transmissibilité du virus et/ou la réponse immunitaire à l'infection virale. À titre d'exemple, la mutation P681R, dans la séquence du site de clivage de la furine, rend le clivage plus efficace, facilitant l'entrée du virus dans les cellules.

L'évolution au cours du temps a vu l'émergence progressivement de variants dominant ; l'OMS classe les variants en deux groupes : les variants d'intérêt (Eta, Iota, Kappa, Lambda qui se sont peu étendus) et les variants préoccupants (Alpha, Beta, Gamma, Delta) responsables d'infections graves et d'un risque de mortalité élevé, comme cela a été notamment démontré pour le variant Alpha [1]. Les mutations E484K, E484Q et L452R, potentiellement liées à un échappement immunitaire et/ou à une augmentation de transmissibilité, sont retrouvées dans la majorité des variants préoccupants.

Le variant Alpha, détecté initialement en début 2021, au Royaume-Uni, a été progressivement supplanté par le variant Delta, désormais bien présent dans tous les continents, y compris en France, où il prédomine à plus de 98 % à la mi-décembre 2021. Ce variant, apparu en début d'année, a pris le monde par surprise ; il s'est avéré nettement plus transmissible, il induit une charge virale élevée chez

les sujets infectés et a, sans doute, un pouvoir pathogène supérieur à celui des variants précédents, comme le suggère l'épidémie de variant Delta qui s'est rapidement étendue en Inde, où la couverture vaccinale est encore très basse [2]. Le variant Mu apparu très récemment en Colombie, puis aux États-Unis, porte la mutation E484K, mais ne semble pas surpasser le variant Delta qui reste dominant dans le monde, en déplaçant pratiquement tous les autres variants.

Les mesures barrières, le niveau des systèmes sanitaires et celui de la vaccination induisent conjointement des niveaux de pressions de sélection variables selon les pays. De fait, des phénomènes d'émergence de nouveaux variants peuvent encore survenir, sans doute de façon variable, selon les régions du monde, du fait de ces situations épidémiologiques si différentes. L'émergence récente du variant Omicron atteste bien de ces nouveaux risques.

L'origine du virus reste un point majeur à élucider, ne serait-ce que pour essayer d'anticiper et se prémunir de nouvelles épidémies. L'origine animale paraît la plus plausible, même si les doutes sur l'échappement d'un virus des laboratoires chinois ont été l'objet de plusieurs controverses. Les nombreuses interactions humaines avec les chauves-souris, en particulier dans la région Indo-Pacifique [3], où la population s'expose en collectant le guano, en chassant et mangeant les chauve-souris, renforcent bien l'idée qu'il s'agit d'une zoonose.

La filiation avec du SARS-CoV-2 avec des virus de chauve-souris a été récemment confortée par les résultats d'un groupe des Instituts Pasteur montrant que des virus très proches existent dans la nature [4]. Marc Eloit, et ses collègues du Laos, ont collecté des échantillons de salives, de selles et d'urines de 645 chauve-souris dans des grottes au Laos entre juillet 2020 et janvier 2021. Parmi les coronavirus identifiés, ils décrivent la présence de trois virus, nommés BANAL-52, BANAL-103 et BANAL-236, identiques au SARS-CoV-2 à 95 %, dans trois espèces de rhinolophes (en fer à cheval) qui représentent un risque hypothétique de transmission à l'homme. Ces trois souches ne présentent pas un site furine proche de celui du SARS-CoV2, mais ils peuvent être considérés comme les ancêtres les plus proches des souches initiales de SARS-CoV-2 du fait du haut degré de similitudes qu'ils présentent. Les auteurs montrent qu'il existe dans la nature des séquences très proches de celles de premières souches de SARS-CoV-2. De façon intéressante, les nombreuses approches de phylogénie, utilisées dans cette étude, permettent de démontrer que l'origine de plusieurs fragments de SARS-CoV-2 peut être attribuée à plusieurs souches donneuses. Cette étude est particulièrement importante, puisqu'elle démontre combien la famille des coronavirus de chauve-souris est large. Cependant, il manque encore une pièce au puzzle : celle décrivant un virus proche possédant en plus le même site de clivage de la furine que celui du Sars-CoV-2. Le rôle de d'infections chez un hôte intermédiaire est évoqué, mais celui du pangolin s'éloigne de plus en plus, au regard des différences de séquences virales dans des zones fonctionnelles importantes : aucune séquence de virus de pangolin n'a été associée à un évènement de recombinaison à l'origine du SARS-CoV-2.

Contrairement à certains auteurs qui prédisaient que l'évolution virale se ferait vers une diminution du pouvoir pathogène, on observe, au cours des différentes vagues, une contagiosité accrue des variants émergents. Les choses

se passent un peu comme pour la grippe en 1918, où des données obtenues au Danemark ont montré que le virus de la deuxième vague avait été six fois plus meurtrier que la première souche. Beaucoup de chercheurs ont été surpris, car ils n'envisageaient pas de telles capacités de mutations du SARS-CoV-2, impliquant une augmentation de la transmissibilité et/ou un échappement immunitaire face à l'immunité naturelle et celle liée aux différents vaccins. Il est possible que le virus ait des limites dans ses capacités d'échappement. Cependant, des résultats récents, montrant à quel point ces virus sont de véritables mosaïques, révèlent aussi les très bonnes capacités de recombinaisons génétiques entre coronavirus, ce d'autant que ces différents virus sont nombreux au sein d'espèces de chauve-souris, espèces elles-mêmes très diverses et cohabitant dans des grottes de plusieurs régions d'Asie du Sud-Est (Vietnam, Laos, Cambodge), y compris dans des zones proches de la frontière chinoise.

Les enjeux du dépistage

Les politiques de dépistage ont fait l'objet de nombreuses différences d'un pays à l'autre, certains comme la France, ayant rendu l'accès gratuit largement, afin d'être en mesure d'effectuer une surveillance large de la circulation virale. Les tests PCR, effectués à partir de prélèvements nasopharyngés et de salives [5], ont été implantés dans de nombreux laboratoires de ville. Si les tests antigéniques sont moins sensibles, rapides et faciles à mettre en place, ils constituent des outils de surveillance de la circulation virale en population [6]. À ce jour, il n'y a pas de publications ayant étudié et démontré une diminution de la capacité de ces tests à détecter les nouveaux variants. Le fait que les tests soient nécessaires pour avoir un passe valide (permettant de participer à certaines activités) incite à la vaccination du fait qu'ils sont payants. Les tests de dépistage ont un apport important dans la surveillance de l'épidémie sur l'ensemble du territoire. Récemment, une stratégie de criblage, appliquée aux échantillons positifs, a évolué vers la recherche par PCR de mutations ciblant les variants préoccupants Alpha, Beta, Gamma, et Delta, en incluant l'étude plus large et plus représentative des virus présents en France. La collecte et l'analyse des données virologiques, par Santé Publique France, sur l'ensemble du territoire, sont essentielles. Le classement des virus, circulant en France, à chaque période, est suivi systématiquement par une analyse de risques hebdomadaires par Santé Publique France [7]. Les centres de référence des virus respiratoires participent à la surveillance mondiale des souches circulantes via la collecte des séquences dans la base mondiale GISAID (initialement construite pour les séquences des virus grippaux). Celle-ci s'est révélée déterminante durant cette pandémie pour détecter l'émergence des variants en temps réel dans différentes régions du monde.

Pour la première fois en virologie médicale, il est nécessaire de surveiller systématiquement la circulation des virus circulant par séquençage génomique, en temps réel, à l'échelle mondiale. Les études phylogénétiques jouent un rôle majeur dans la surveillance de la circulation des variants. L'extraordinaire mobilisation internationale et la collecte de séquences dans la Base GISAID représentent

un élément majeur pour repérer rapidement les nouveaux variants à divers endroits du monde, l'alerte actuelle concernant le variant Omicron en témoigne bien.

Alors même que la pandémie n'est pas terminée : Santé Publique France et l'ANRS/Maladies infectieuses émergentes ont construit le consortium EMERGEN pour déployer sur le territoire national un système de surveillance génomique du SARS-CoV-2, à des fins de santé publique et de recherche. EMERGEN réunit l'ensemble des capacités publiques en virologie et séquençage du SARS-CoV-2 et y associe une infrastructure bio-informatique opérationnelle centralisant les résultats de séquençage.

L'épidémie a révélé un des enjeux importants de la bonne utilisation des données générales de dépistage est celui du partage des données avec les chercheurs spécialistes de modélisation mathématique et de phylogénétique virale, intégrant à la fois les données de séquences virales et les données cliniques [8].

Un autre enjeu important du dépistage est lié à l'absence de moyens diagnostiques dans les pays à faibles ressources, dans lesquels les techniques de PCR et de séquençage sont si peu accessibles. De fait, l'absence d'informations régulières et systématiques venant de ces pays ne permet pas de connaître le niveau de la circulation des variants, ni d'envisager un contrôle de la pandémie à court et moyen termes.

Les enjeux de la vaccination

Différents types de vaccins ont été très rapidement développés, allant des virus tués, aux vecteurs viraux, jusqu'aux vaccins à ARN messager [9]. Cette technologie, développée au cours des vingt dernières années, a vu son essor et sa validation au cours de cette pandémie [10] ; elle s'est révélée particulièrement intéressante, car elle induit la production d'une grande quantité d'antigènes vaccinaux par l'organisme. Les réponses immunitaires contre le spicule choisi comme séquence cible se révèlent quantitativement et qualitativement très importantes. Comparativement, les vaccins à virus tués induisent une réponse immunitaire vis-à-vis de l'ensemble des antigènes viraux, mais dans des niveaux inférieurs. La question du rôle de l'immunité locale, notamment au niveau du nez, est encore peu explorée, mais des résultats de cinétique comparative soulignent son importance [11].

Des études d'efficacité vaccinale, réalisées sur de grandes populations doublement vaccinées, montrent que le taux initial de protection de plus de 90 % tend à baisser vers 60 % pour la majorité des vaccins dans les six mois suivant la deuxième dose [12], en particulier chez des sujets immunodéprimés [13]. Cette diminution progressive de l'immunité humorale, observée chez la majorité des sujets vaccinés, est peut-être juste non détectée, alors même que les cellules B compétentes mémoire peuvent répondre à une nouvelle infection [14]. De même, du fait de l'absence de recul, peu de résultats concernant les réponses liées aux lymphocytes T quant à leur fonctionnalité au long cours. Cependant, même si des cas d'infections peuvent survenir chez des sujets vaccinés, il est bien démontré que la protection contre les formes graves persiste bien, y compris chez les personnes âgées.

À ce jour, il n'y a pas de preuves de tendance à l'échappement aux vaccins liés au variant Delta qui circule majoritairement actuellement. Cette tendance à l'échappement est, en partie, liée à la diminution au cours du temps de l'immunité vaccinale encore modeste après deux doses. Les premiers résultats rapportés pour la troisième dose montrent sa forte efficacité pour produire une mémoire immunitaire importante, qui sera, sans doute, plus stable.

En termes de vaccinologie, nous vivons une véritable révolution, et ce, à plusieurs titres : (I) des vaccins sur de nouvelles technologies puissants et efficaces ; (II) une pandémie nécessitant des milliards de doses ; (III) il faut faire face à un modèle infectieux nouveau, très contagieux, induisant une immunité peu stable au cours du temps et une capacité de sélection de variants extrêmement rapide. Cela nécessitera, sans doute, à moyen et long termes, le développement de vaccins de deuxième génération qui devront prendre en compte les séquences virales dominantes et pouvoir être diffusés rapidement. Il est difficile d'anticiper les performances de vaccins en préparation vis-à-vis de nouveaux variants : de nombreux facteurs interviennent : l'immunité collective comprenant, à la fois, l'immunité naturelle liée aux infections et celle vaccinale liée aux vaccins utilisés. La situation sera, sans doute, différente, selon les conditions épidémiques, sanitaires et sociales (mesures barrières imposées ou non), et selon la couverture vaccinale, dans les différents pays et continents.

Conclusions

À ce jour, s'il est impossible de prédire comment la pandémie va évoluer au regard de la diversité des situations épidémiologiques, sanitaires, diagnostiques et vaccinales dans les différentes régions du monde, l'émergence récente du variant Omicron pose de nouvelles questions, du fait qu'il présente de nombreuses mutations, y compris dans le génome de la spicule. Cependant, plusieurs leçons de la COVID peuvent déjà être tirées pour la construction d'un nouveau « Plan pandémie ».

Le diagnostic et la surveillance de la circulation des virus doivent être renforcés, afin de détecter, en temps réel, d'éventuels nouveaux variants de SARS-CoV-2 ; il apparaît indispensable de concevoir de nouveaux réseaux de surveillance virologique à l'échelle mondiale, tant celle des virus à l'origine d'épidémies émergentes chez l'homme, que celle des virus présents dans de nombreuses espèces animales et à l'origine de zoonoses.

L'absence de partage des outils de production des vaccins est, sans doute, un problème majeur pour les pays du sud, laissant la porte ouverte à de nouveaux variants. Une coopération internationale forte, scientifique, sanitaire et politique s'avère indispensable, pour aller vers le contrôle thérapeutique et vaccinal de cette pandémie, dans les prochaines années.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19). 2021 Jul 18. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [PMID : 34033342].
- [2] Yang W, Shaman J. Dynamics of the COVID-19 pandemic in India: the variante SARS-CoV-2 Delta, implications for vaccination. medRxiv 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.21.21259268> [2021.06.21.21259268. PMID: 34845460; PMCID: PMC8629204].
- [3] Sánchez CA, Li H, Phelps KL, Carlos Zambrana-Torrel C, et al. A strategy to assess spillover risk of bat SARS-related coronaviruses in Southeast Asia 2. medRxiv 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.09.21263359>.
- [4] Temmam S, Vongphayloth K, Baquero Salazar, Munier, Bonomi M, Régnault B, et al. Coronaviruses with a SARS-CoV-2-like receptor-binding domain allowing ACE2-mediated entry into human cells isolated from bats of Indochinese peninsula; 2021, <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-871965/v1> [Preprint at Research Square].
- [5] Rao M, Rashid FA, Sabri FSAH, et al. COVID-19 screening test by using random oropharyngeal saliva. J Med Virol 2021;93:2461–6, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.2677>.
- [6] Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, Hornef MW, Imöhl M, Kleines M. Comparison of the SARS-CoV-2 rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. J Virol Methods 2021;288:114024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.114024>.
- [7] <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>.
- [8] Pullano G, Di Domenico L, Sabbatini CE, Valdano E, Turbelin C, Debin M, et al. Underdetection of cases of COVID-19 in France threatens epidemic control. Nature 2021;590(7844):134–9, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-03095-6> [Epub 2020 Dec 21. PMID: 33348340].
- [9] Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. Nature 2021;597:318–24, <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-021-02483-w>.
- [10] Khoury D, Reynaldi A, Schulb TE, Wheatley AK, Juno JA, Subbarao K, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2021;27(7):1205–11, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8> [Epub 2021 May 17].
- [11] Fröberg J, Gillard J, Philipsen R, Lanke K, Rust J, van Tuijl D, et al. SARS-CoV-2 mucosal antibody development and persistence and their relation to viral load and COVID-19 symptoms. Nat Commun 2021;12:5621, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-25949-x> [PMID: 34556667; PMCID: PMC8460778].
- [12] Goldberg Y, Mandel M, Yinon M, Bodenheimer O, Freedman L, Eric V, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. Preprint at medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>.
- [13] Erice, et al. Decline of antibody titres, 3 months after two doses of BNT162b2 in non immunocomprised adults. Clinical Microbiology and Infection. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.08.023>.
- [14] Markewitz R, Pauli D, Dargvainiene J, Steinhagen K, Engel S, Herbst V, Zapf D, Krüger C, Sharifzadeh S, Schomburg B, Leyboldt F, Rupp J, Görg S, Junker R, Wandinger K-P. The temporal course of T- and B-cell-responses to vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273, Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.006>.