

Covid-19 : contagiosité, létalité... des différents variants



Britannique, brésilien, sud-africain, californien... De nouveaux variants du coronavirus ne cessent...

Plus d'un an après son apparition en Chine, le Covid-19 continue d'étonner le monde scientifique, qui ne cesse de détecter de nouveaux variants. Ces derniers font craindre un virus plus transmissible, et donc plus mortel. Qu'en est-il vraiment ?

Quels sont ces nouveaux variants ?

Britannique, sud-africain, brésilien, californien... Repérés aux quatre coins du globe, la plupart de ces variants sont déjà présents sur le sol français. «*Chaque jour, plus de 2000 personnes sont infectés par un variant*», a précisé le ministre de la Santé Olivier Véran jeudi 28 janvier, alors qu'il n'y avait «*que*» 500 début janvier.

- **Le variant «britannique»**

Aussi appelé B.1.1.7, le variant britannique est le premier à avoir fait parler de lui. Détecté le 20 septembre dernier dans le sud-est de l'Angleterre, il a depuis été identifié dans [80 pays différents](#). Alors que le variant britannique avait été mesuré à 3,3% parmi tous les cas positifs les 7 et 8 janvier, il se situait à près de 14% en France au 27 janvier, a indiqué le virologue Bruno Lina, chargé d'une enquête flash. Son taux de transmission serait entre 50% et 70% plus élevé que le virus de base, et sa présence «*augmente petit à petit, de 50% par semaine*», a alerté Olivier Véran.

- **Le variant «sud-africain»**

Le variant B.1.351 est devenu prédominant en Afrique du Sud, où il a émergé en octobre dernier. Il a depuis été identifié dans 41 pays, dont la France. Selon l'épidémiologiste Salim Abdool Karim, coprésident du comité scientifique au ministère de la Santé sud-africain, ce variant «*est 50% plus transmissible*».

- **Le variant «brésilien»**

Le variant brésilien, B.1.1.28, a pour la première fois été détecté en janvier, au Japon, sur deux enfants et deux adultes qui revenaient du pays d'Amérique du Sud. Il serait plus contagieux. Il serait alors responsable de la [multiplication des cas et du nombre de décès au Brésil](#), notamment dans la région de Manaus, au nord-est du pays. Quatre premiers cas ont été détectés en France, a annoncé Olivier Véran jeudi 4 février. L'un de ces cas est «*une femme qui revenait de Manaus au Brésil*» et a transité par Sao Paulo, Francfort, Paris et Marseille, dans le sud de la France. Ce variant a été détecté dans 10 pays.

- **Le variant «californien»**

Découvert mi-janvier [par le Centre médical Cedars-Sinai](#) de Los Angeles, ce variant, baptisé CAL.20C, «*serait en partie responsable de l'augmentation spectaculaire du nombre de cas au cours des deux derniers mois*» en Californie, selon l'établissement. Évoqué pour la première fois en France par le président du Conseil scientifique Jean-François Delfraissy, il est **présent dans plus de 30% des contaminations de la Cité des Anges, l'une des villes les plus peuplées des États-Unis**. La souche CAL.20C a été trouvée dans plus de 15 états américains et dans d'autres pays, dont l'Australie, Singapour, la Nouvelle-Zélande, le Royaume-Uni, le Danemark et Israël, selon l'un des professeurs du laboratoire Cedars-Sinai interrogé par [Marianne](#) . «*Nous ne savons pas encore s'il s'attaque davantage aux enfants*»

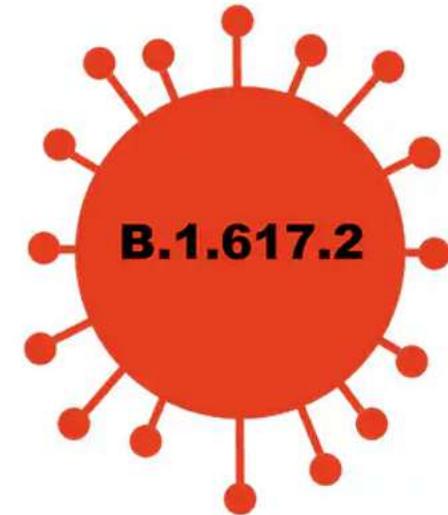
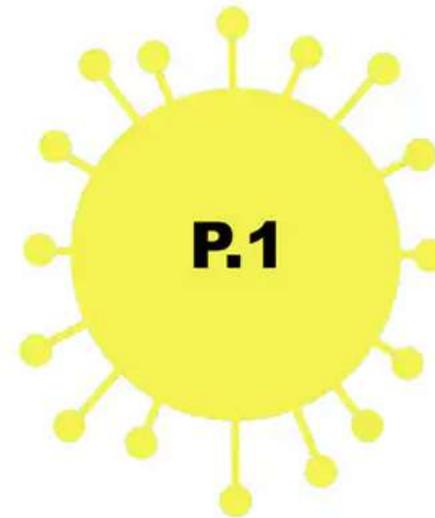
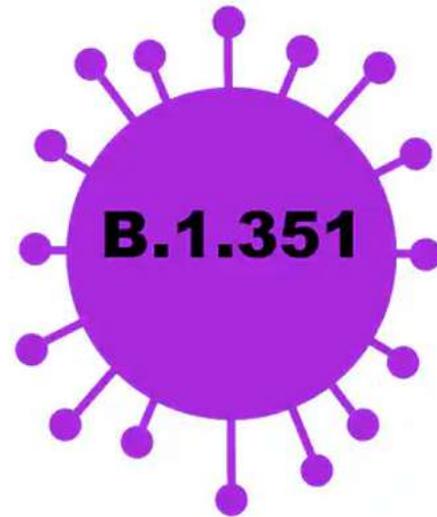
L'Organisation mondiale de la santé a introduit au printemps 2021 un nouveau système de dénomination,

Alpha

Beta

Gamma

Delta



Le variant Delta est un [variant préoccupant](#) également connu sous le nom de B.1.617.2 et constitue l'une des trois sous-lignées connues de B.1.617. Selon les Centres de contrôle et de prévention des maladies des États-Unis, le variant Delta a été détecté pour la première fois en [Inde en décembre 2020](#).

L'une des caractéristiques du variant Delta est sa transmissibilité accrue, avec des [augmentations estimées de 40 à 60 %](#) par rapport au variant Alpha. Des données récentes provenant d'Écosse suggèrent que le [risque d'hospitalisation double](#) à la suite d'une infection par le variant Delta (par rapport au variant Alpha), en particulier **chez les personnes présentant au moins cinq autres problèmes de santé**. Une augmentation du risque d'hospitalisation a été observée [à partir de données recueillies en Angleterre](#).

L'analyse épidémiologique, qui porte sur des éléments tels que la distribution de l'infection et la gravité de la maladie, peut souvent fournir des évaluations rapides des modifications des caractéristiques du virus. L'étude de mutations spécifiques à l'aide de l'analyse de la [relation structure à activité](#), qui examine **comment la structure chimique du virus affecte son activité biologique**, peut également fournir des indices

Qu'est-ce qu'un variant ?

Grâce au séquençage du génome, nous pouvons déterminer l'ordre spécifique des gènes individuels et des nucléotides qui composent l'ADN et l'ARN. Si l'on considère le virus comme un livre, c'est comme si toutes les pages avaient été découpées en morceaux. Le séquençage nous permet de remettre les mots et les phrases dans le bon ordre. Les variants diffèrent les uns des autres en [fonction des mutations](#). Ainsi, deux exemplaires du livre seraient des « variants » si un ou plusieurs des morceaux découpés étaient différents.

Il faut également savoir que des variants sont apparus tout au long de la pandémie sans que cela n'ait d'effet sur les comportements viraux. »

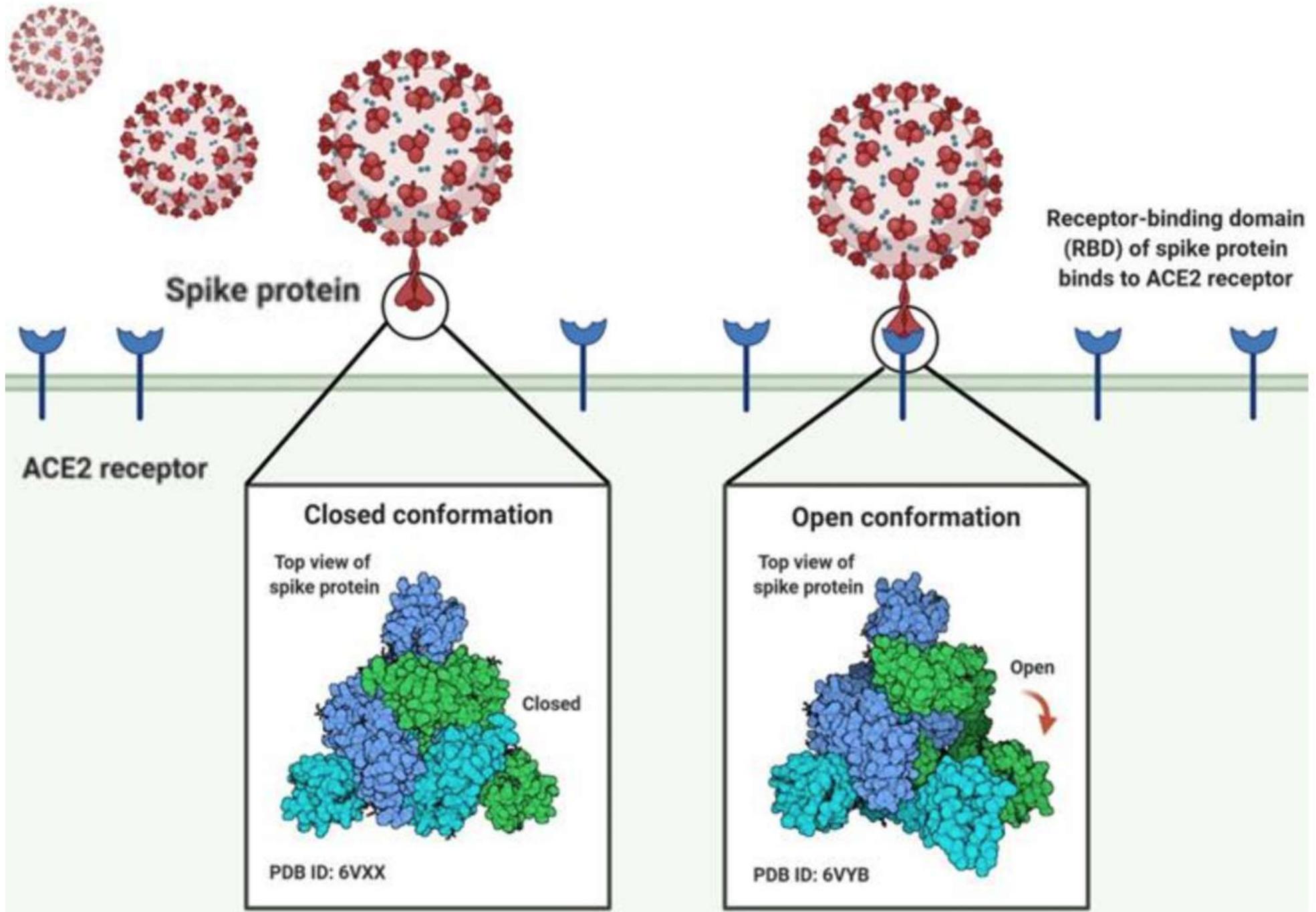
Le Covid-19 est un virus à ARN, composé d'une séquence génétique de 30.000 nucléotides. Il s'oppose ainsi aux virus à ADN, moins susceptibles de muter. Lorsque le coronavirus se réplique pour infecter de nouvelles cellules, son patrimoine génétique est reproduit. Mais quelques erreurs de copie peuvent se glisser dans la nouvelle séquence. Comme si, dans un livre contenant un total de 30.000 caractères, quelques lettres avaient été modifiées ou supprimées lors de sa reproduction. Ces erreurs sont des mutations. La plupart du temps sans conséquences, elles donnent parfois un avantage clé pour la survie du virus, dont une plus grande transmissibilité.

Un virus peut muter à chaque fois qu'il se transmet. C'est sa façon de survivre. Le Covid, à l'instar de la grippe, ne déroge pas à la règle, et aurait déjà subi de très nombreuses mutations depuis son apparition fin 2019.

Les premières analyses de la relation structure à activité ont porté sur la relation entre trois mutations et le comportement de Delta. En particulier, une étude en prépublication, qui n'a pas encore été examinée par des pairs, suggère que trois mutations dans la protéine de pointe du SARS-CoV-2 peuvent rendre le variant plus transmissible en facilitant la liaison de cette protéine au récepteur des cellules humaines (connu sous le nom de récepteur ACE2).

Si nous reprenons l'analogie du livre, cela signifie que trois des morceaux découpés dans la version Delta du livre sont différents de l'original. Chacun de ces trois morceaux peut permettre au virus d'infecter plus facilement les cellules humaines.

Tout porte à croire que Delta a joué un rôle important dans la vague de cas de Covid-19 observée en Inde en 2021. Depuis, ce variant s'est répandu dans le monde entier. Au 14 juin, le variant Delta a été détecté dans 74 pays, a représenté plus de 90 % des nouveaux cas au Royaume-Uni et au moins 6 % du total des cas aux États-Unis, avec des estimations allant jusqu'à 10 %.



RESEARCH ARTICLE

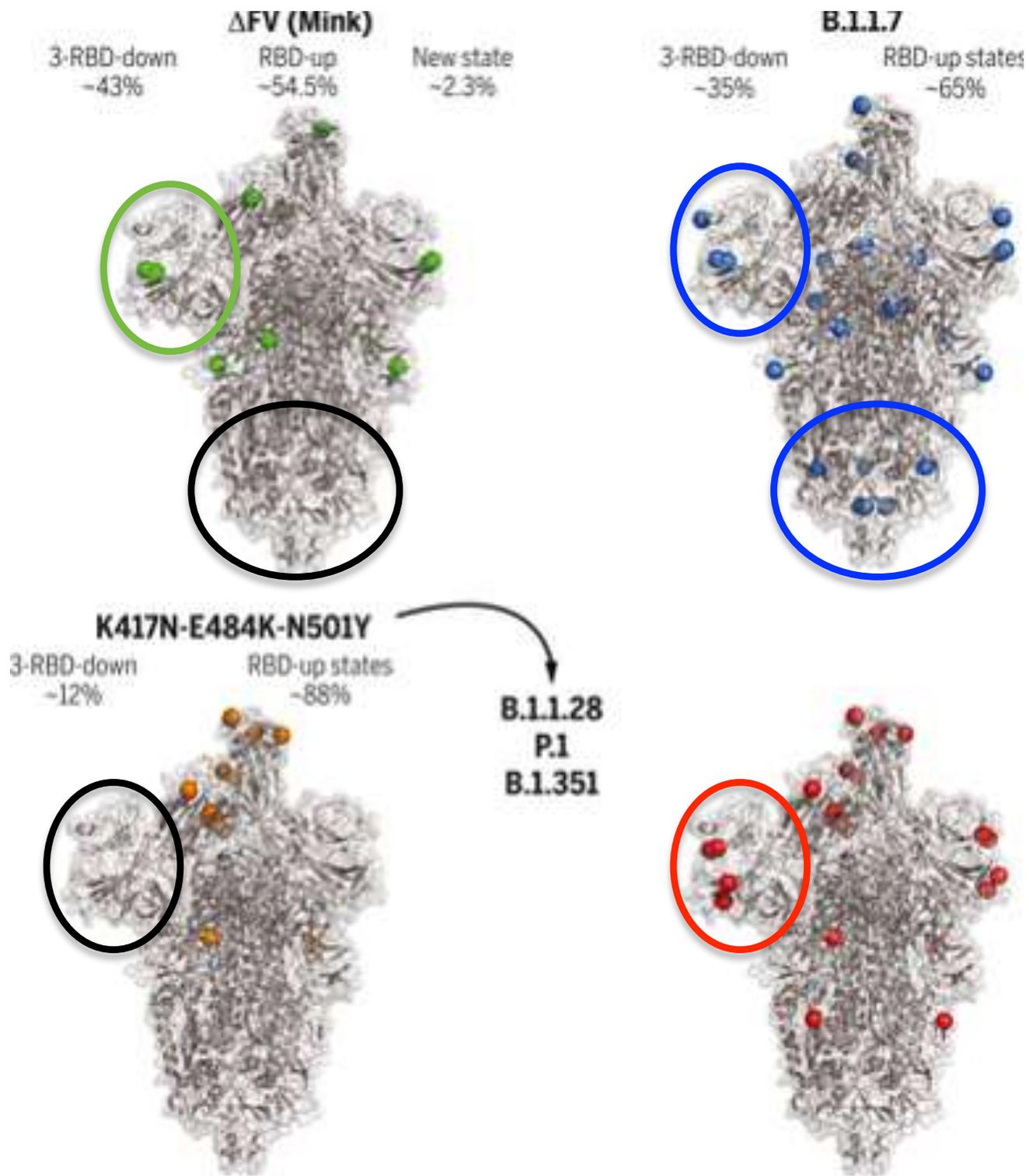
Effect of natural mutations of SARS-CoV-2 on spike structure, conformation, and antigenicity

Science 06 Aug 2021:
Vol. 373, Issue 6555, eabi6226
DOI: 10.1126/science.abi6226

 Sophie M.-C. Gobeil¹,  Katarzyna Janowska¹,  Shana McDowell¹,  Katayoun Mansouri¹,  Robert Parks¹,  Victoria St...

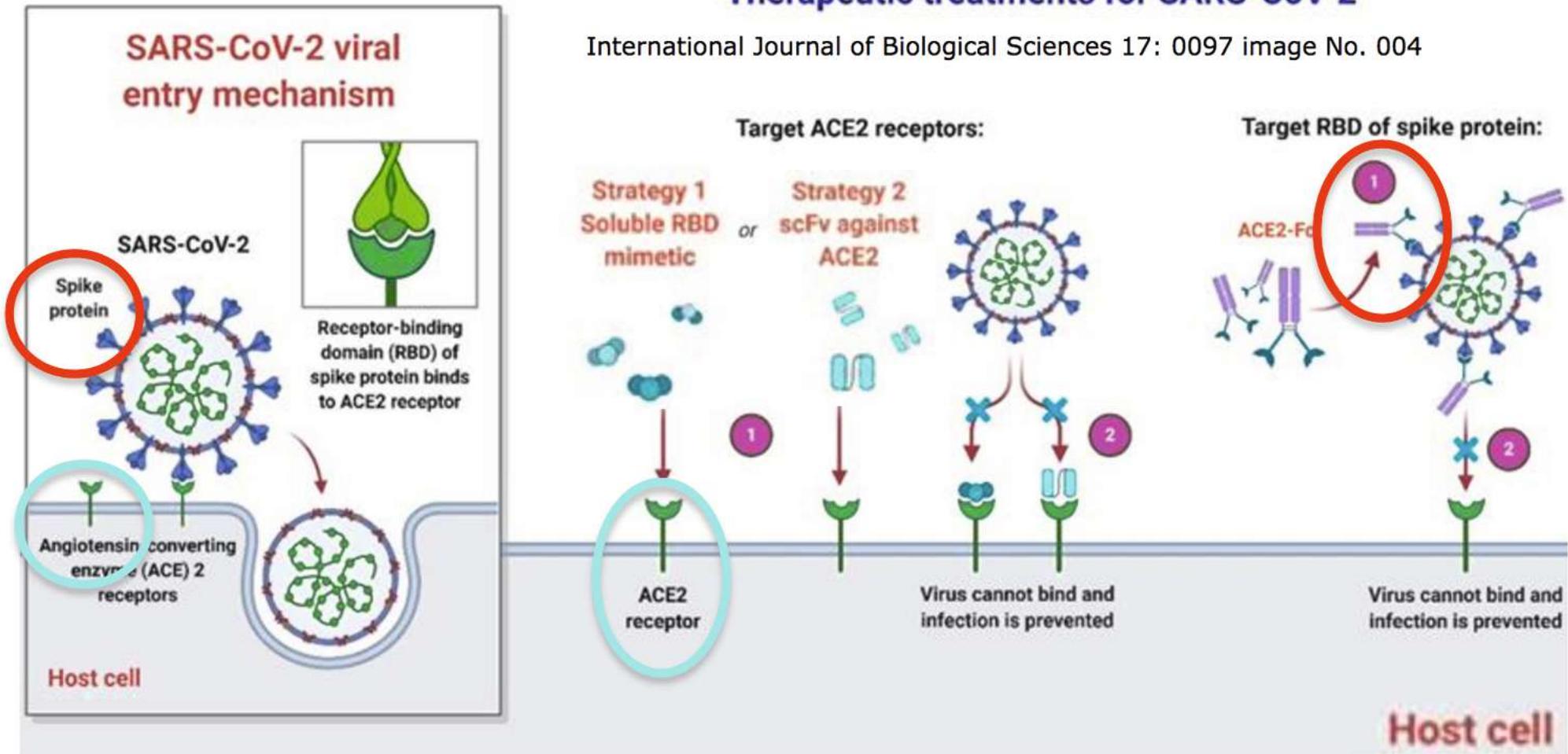
SARS-CoV-2 from alpha to epsilon

As battles to contain the COVID-19 pandemic continue, attention is focused on emerging variants of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus that have been deemed variants of concern because they are resistant to antibodies elicited by infection or vaccination or they increase transmissibility or disease severity. Three papers used functional and structural studies to explore how mutations in the viral spike protein affect its ability to infect host cells and to evade host immunity. Gobeil *et al.* looked at a variant spike protein involved in transmission between minks and humans, as well as the B.1.1.7 (alpha), B.1.351 (beta), and P.1 (gamma) spike variants; Cai *et al.* focused on the alpha and beta variants; and McCallum *et al.* discuss the properties of the spike protein from the B.1.1.427/B.1.429 (epsilon) variant. Together, these papers show a balance among mutations that enhance stability, those that increase binding to the human receptor ACE2, and those that confer resistance to neutralizing antibodies.



Therapeutic treatments for SARS-CoV-2

International Journal of Biological Sciences 17: 0097 image No. 004





Products

Spike (S) and S-derived Coding Sequences

SARS-CoV-2 full Spike, S1, and RBD coding sequences

COVID-19-Related Cell Lines

ACE2-(TMPRSS2) expressing cells – Cytokine reporter cells

SARS-CoV-2 Spike RBD Proteins

Recombinant fusion proteins produced in CHO cells

SARS-CoV-2 Spike S1 Proteins

Recombinant fusion proteins produced in CHO or HEK293 cells

COVID-19- Related Antibodies

Recombinant monoclonal antibodies – multiple isotypes

To help you study the impact of SARS-CoV-2 variants, InvivoGen offers:

- **Plasmids** harboring the genes encoding SARS-CoV-2 Spike. These ready-to-go vectors have been designed for mammalian **cell expression** or **protein production and secretion**.
- **Cell lines** derived from the human embryonic kidney 293 (**HEK-293**) or the human **A549** lung carcinoma cell lines. They have been specifically designed to study **SARS-CoV-2 infection**, as well as for the **development of novel therapeutics**.
- **Fusion proteins** consisting of **Spike fragments** with a **C-terminal poly-histidine** or human **IgG1 Fc** tag.
- **Antibodies** targeting the **SARS-CoV-2 Spike RBD**. These antibodies are available with **different immunoglobulin isotypes**, either **native** or **engineered**.

▼ Filter

○ Please enter keyword, product

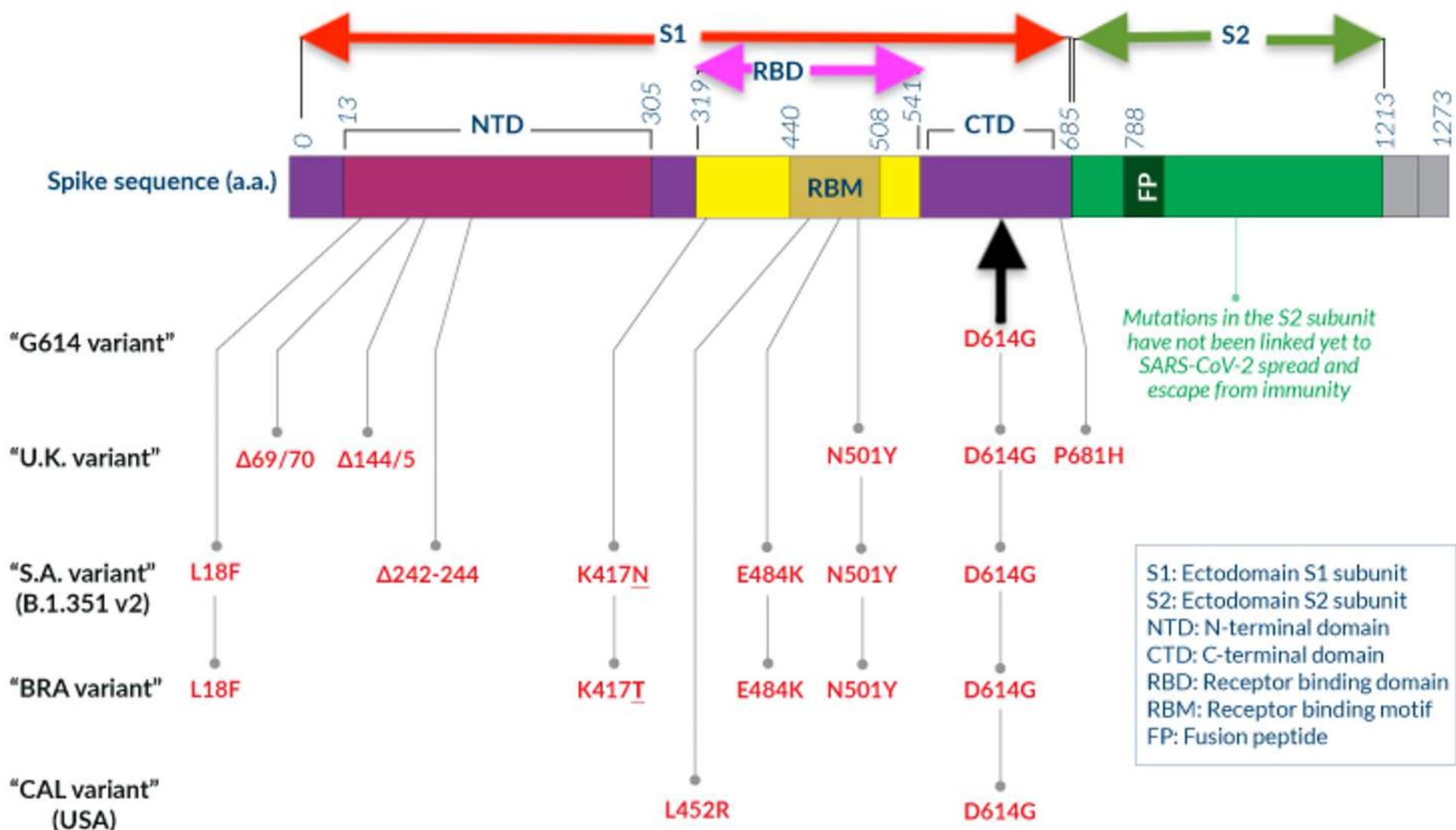
Human Coronavirus 2019-nCoV Variants

Last updated: March 2021

SARS-CoV-2 Variants

SARS-CoV-2 Spike protein is assembled at the virus membrane as a clove-shaped trimer. Each protomer's ectodomain contains two subunits, S1 and S2. The S1 portion is implicated in viral attachment to the target cell. S1 is comprised of the N-terminal domain (NTD), the [ACE2](#) receptor-binding domain (RBD), and the C-terminal domain (CTD). NTD and RBD are two superantigenic regions, within which mutations have been found to impact both infectivity and immunity. The S2 portion contains elements, such as the fusion peptide (FP), that are critical for viral genome delivery into the target cytosol. To date, mutations in the S2 subunit have not been linked to the virus's spread, nor escape from immunity.

Spike mutations of concern in SARS-CoV-2 variants



Mutations in Spike RBD and S1-CTD:

- **D614G**

Structural studies suggest that the D614G substitution increases the ability to shift the RBD into the "up" position required for ACE2 receptor interaction [9]. Consistent with this, D614G has been shown to increase SARS-CoV-2 infection and transmissibility [10, 11]. This mutation is found in all current variants of concern.

- **N501Y**

Position 501 in the S protein is one of the six contact amino acid (a.a.) residues with ACE2. The N501Y substitution has been shown to improve the binding affinity of SARS-CoV-2 to ACE2 [12]. Adaptation experiments of SARS-CoV-2 with the N501Y mutation confers the virus capacity for replication in mice, whose ACE2 does not readily engage the S protein [13]. The antigenic impact of this substitution is very minor, with no pronounced effects on the *in vitro* neutralizing activity of convalescent plasma or vaccinee sera [17]. N501Y is prominent in most current variants of concern.

- **K417N/T**
The substitution at K417 to a N (Asparagine) in S.A variants or to a T (Threonine) in the BRA variant changes a polar a.a. to a neutral one. A mouse adaptation study has suggested that the K417N mutation improves the Spike interaction with ACE2 [14].
- **E484K**
The E484K mutation is shared by S.A variants and the BRA variant. This a.a. change may not only improve binding to ACE2 but also contribute to SARS-CoV-2 escape from mAbs and convalescent COVID-19 patient sera [15, 16]. It has been proposed that the K (Lysine) substitution at position 484 disrupts the hydrogen bonds with clinical mAbs that target the Spike RBM or polyclonal antibodies from vaccinee sera [17].
- **P681H**
The substitution at P681 to a H (Histidine) in the U.K variant is adjacent to the SARS-CoV-2 furin cleavage site (aka S1/S2 cleavage site) [5]. Further studies are required to determine the overall impact of this mutation.
- **L452R**
The substitution at L452 to a R (Purine) in the CAL (USA) variant is located within SARS-CoV-2 RBD [18, 19]. While the L452 residue does not directly contact the ACE2 receptor, it is plausible that the L452R mutation causes structural changes promoting the Spike-Ace2 interaction [18]. This conformational change has also been suggested to impact neutralizing antibody binding [18, 19].

Mutations in Spike S1-NTD:

The NTD of the SARS-CoV-2 Spike protein is the least conserved domain [20]. Several substitutions and deletions are found within this region. Notably, 90% of the deletions in Spike occur in four regions within the NTD that are named "recurrent deletion regions" (RDR1 to RDR4) [21]. These RDRs cover external surfaces containing antibody epitopes and therefore contribute to SARS-CoV-2 resistance to neutralizing antibodies [21].

- **L18F**

The substitution of L18 to a F (Phenylalanine) is an SNP found in the BRA variant, as well as in the S.A. B.1.351 v2 variant [19]. The L18F mutation has been predicted to impact mAb binding, based on structural data [19, 25]. Further functional studies are now required to assess this hypothesis.

- **Del69-70**

The loss of two residues at positions 69 and 70 is the most common RDR1 deletion [19]. Del69-70 has been observed in the U.K variant [5] as well as in a variant that emerged in danish mink farms in April 2020 [22]. Although this deletion is found in a prominent exterior loop of the Spike, it has not been associated with escape from NTD antibodies, using *in vitro* neutralization assays with convalescent patients or vaccinee sera [23, 24]. Del69-70 is associated with 2-fold increased Spike incorporation into virions but not increased cell-cell fusion. Further studies are required to determine the overall impact of this mutation.

- **Del144/5**

The deletion of one of two adjacent Y (Tyrosine) in position 144/145 is located in RDR2 and is a key signature of the U.K. variant [5]. This mutation is adjacent to glycosylation sites which may play a role in SARS-CoV-2 attachment to target cells or in escaping neutralizing antibodies [17, 20].

- **Del242-4**

The loss of a.a. in the 242-244 stretch within RDR4 is another favored Spike variation. It is one SNP signature of S.A variants and the only one non-surface exposed [6]. Little information is available regarding its impact on SARS-CoV-2 infectivity and immune escape. This mutation belongs to the Spike NTD antigenic supersite targeted by antibodies isolated from convalescent patients [23].

Together with the R246I mutation, del242-4 largely contributes to S.A variants' resistance to most NTD mAbs [17].

- **R246I**

This substitution is in close proximity to del242-4 and is another SNP signature of one of the three reported S.A. variants, B.1.351 v3 [6, 19]. It also belongs to the Spike NTD antigenic supersite and is predicted to facilitate escape from neutralizing antibodies [25]. Together with the 242-4 deletion, R246I largely contributes to the B.1.351 v3 S.A. variant's resistance to most NTD mAbs [17].

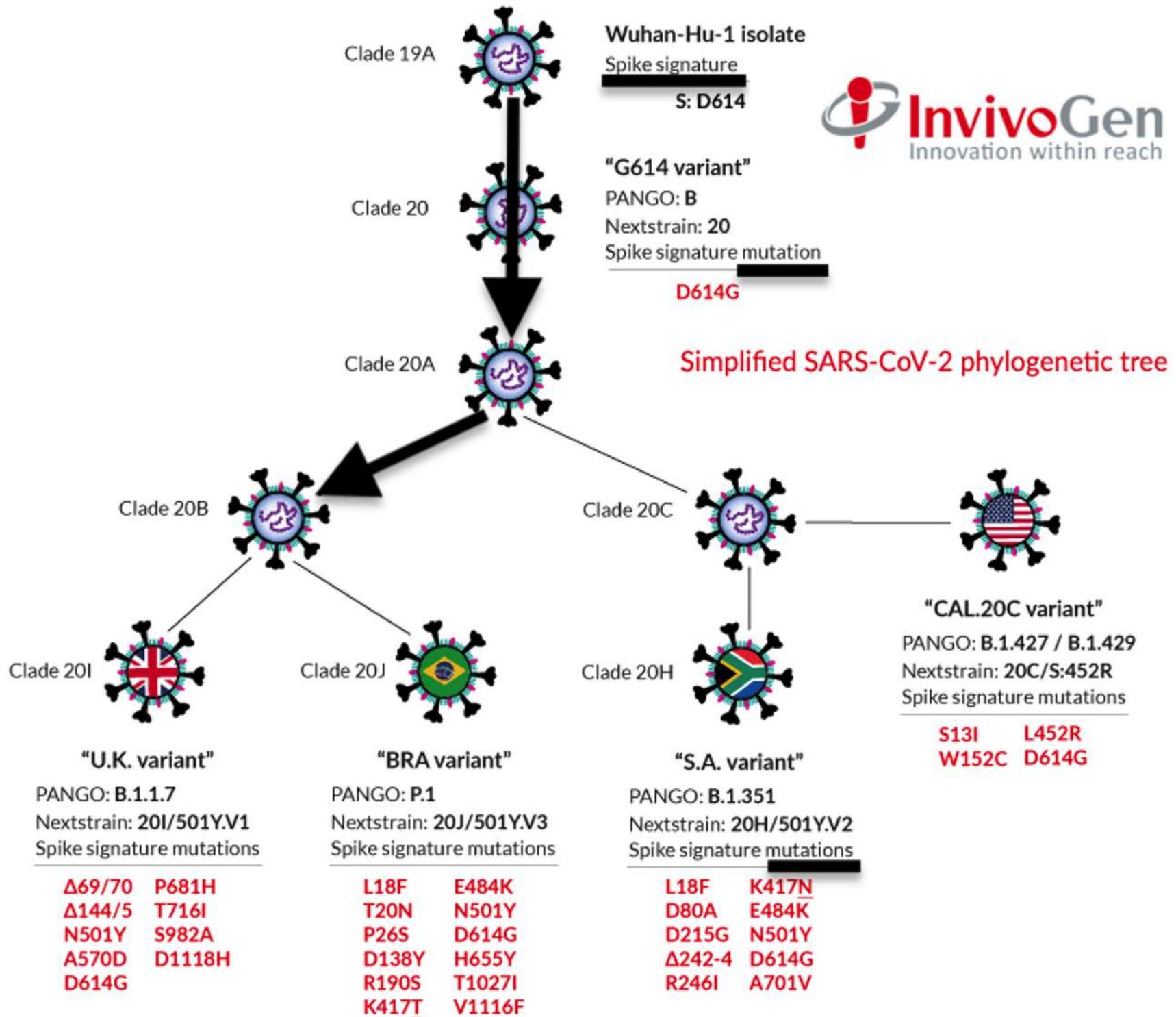
Variant characterization

SARS-CoV-2 variants are defined as viruses accumulating mutations, including single nucleotide polymorphisms (SNPs), that confer them with a selection advantage such as higher infectivity within the host and transmissibility between hosts [3]. **Variants of concern** are defined as viruses that have acquired antigenic changes altering the immune response and/or drug efficacy. Genome sequencing allows visualization of the virus's ongoing evolution. While mutations have been reported throughout the SARS-CoV-2 genome, the most concerning ones have occurred in the **Spike (S)** encoding gene.

The **Wuhan-Hu D614** isolate/strain was the first described early in the pandemic, in December 2019 [1] and belongs to clade 19A. In 2020, over 20,000 mutations and some insertions/deletions have been detected in SARS-CoV-2 strains.

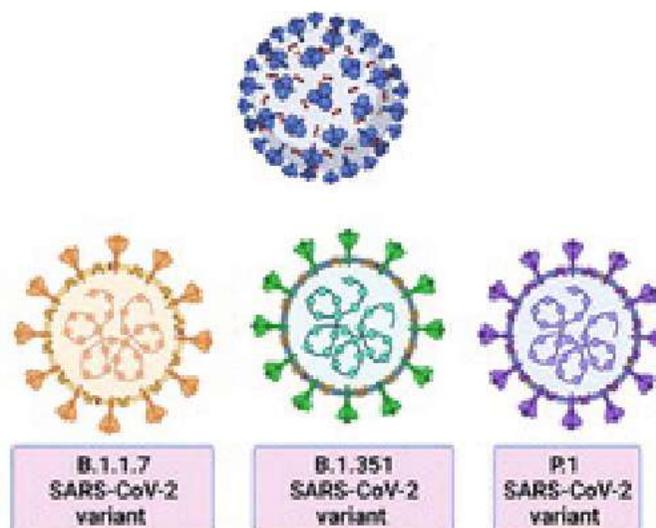
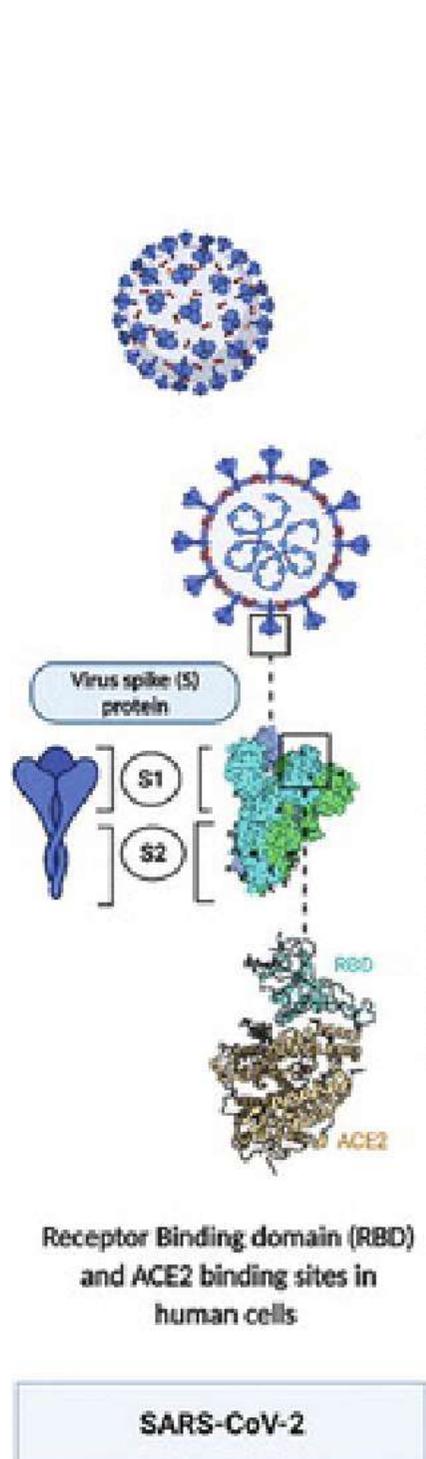
The **Wuhan-Hu D614** isolate/strain was the first described early in the pandemic, in December 2019 [1] and belongs to clade 19A. In 2020, over 20,000 mutations and some insertions/deletions have been detected in SARS-CoV-2 strains. In April 2020, the original variant was globally replaced by the **D614G variant** (clade 20) [4]. The D614G variant has since developed numerous mutations allowing increased transmission of the virus. Clusters of the D614G variant have occurred in specific geographical areas, before spreading around the globe. These new variants are often named after the country they first appeared in (e.g. **United-Kingdom (U.K) variant**, **South-Africa (S.A) variant**, **Brazil (BRA) variant**, and **California (CAL; USA)**).

While a single mutation (D→G in position 614 of the Spike protein) characterizes the D614G variant, a minimal number of specific mutations classifies a variant to the U.K (5 of 17) [5], S.A (5 of 9) [6], BRA (10 of 17) [7], or CAL lineages.



Les vaccins sont-ils efficaces face à ces variants ?

Ces nouveaux variants suscitent la crainte des experts : vont-ils réduire l'efficacité des vaccins ? Plusieurs études non-finalisées questionnent quant à l'immunité induite par une précédente contamination, et donc sur l'efficacité des anticorps acquis. [Les premières analyses sont plutôt rassurantes concernant le variant anglais](#) : ses mutations lui permettent de mieux pénétrer dans nos cellules, mais elles n'altèrent pas les points cruciaux de la réponse immunitaire. Ce n'est malheureusement pas le cas des variants sud-africain et brésilien. Au moins une mutation modifie la protéine [Spike](#), qui permet au virus de se fixer à nos cellules. C'est cette protéine que ciblent prioritairement les anticorps. De premières études ont montré que les anticorps de patients guéris pouvaient être [jusque 10 fois moins efficaces face à ces variants](#).



Mutation in the RBD Spike protein at position 501 (N501Y)

Multiple mutations in the Spike protein (K417N; E484K; N501Y; A570D)

Mutation in the Spike protein (P681H near S1/S2 furin cleavage site)

H69/V70-del (Deletion mutation)

144 del (Deletion mutation)

COVID variants consequential effects

Increase transmissibility

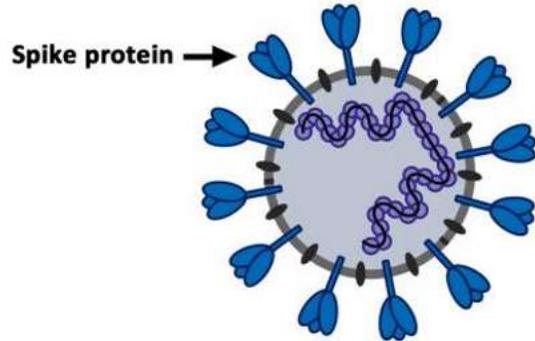
Increase infectivity

Re-infections

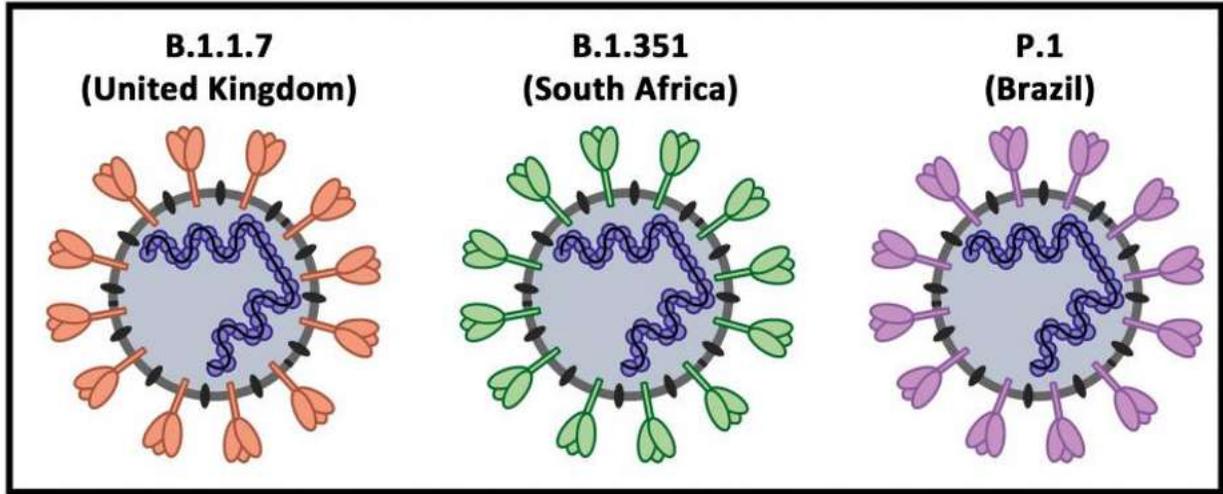
~~COVID vaccine match and effectiveness~~

~~COVID therapeutics~~

Original virus



SARS-CoV-2 variants



Antibody-mediated protection after convalescence

High

High

Reduced

Reduced

Antibody-mediated protection after vaccination

High

High

Reduced

Reduced

Effectiveness of therapeutic antibodies

High

High

**Reduced/
Ineffective**

**Reduced/
Ineffective**

Si les vaccins actuels produisent une [réponse immunitaire complète qui va au-delà des anticorps](#), en constituant une réponse cellulaire notamment, ils pourraient cependant perdre une partie de leur efficacité. Rappelons qu'en 2016, le vaccin contre la grippe avait été [moins efficace en raison d'une mutation](#). Pour l'instant, le vaccin de Moderna, [à ARN messenger](#), est [annoncé](#) pour être suffisamment efficace face aux variants anglais et sud-africain. Selon des études préliminaires, le vaccin de Pfizer [serait lui aussi efficace](#) contre ces variants. Le vaccin Novavax reste également efficace contre le [variant britannique, moins contre le sud-africain](#).

En cas de problème, Pfizer [a assuré](#) pouvoir être capable de fournir un nouveau vaccin «*en six semaines*». AstraZeneca a aussi [affirmé](#) qu'un vaccin contre les variants devrait être prêt à l'automne.

Ces variants sont-ils plus mortels ?

Si les données concernant les variants sud-africain, brésilien et californien sont encore rares, leur plus forte contagiosité fait craindre au monde scientifique une forte reprise de la pandémie. Selon Jean-François Delfraissy, «*les variants sont en train de changer la donne*». Une contagiosité plus importante signifie, logiquement, plus de morts. Mais le taux de létalité de ces variants, et leur virulence, pose encore question.

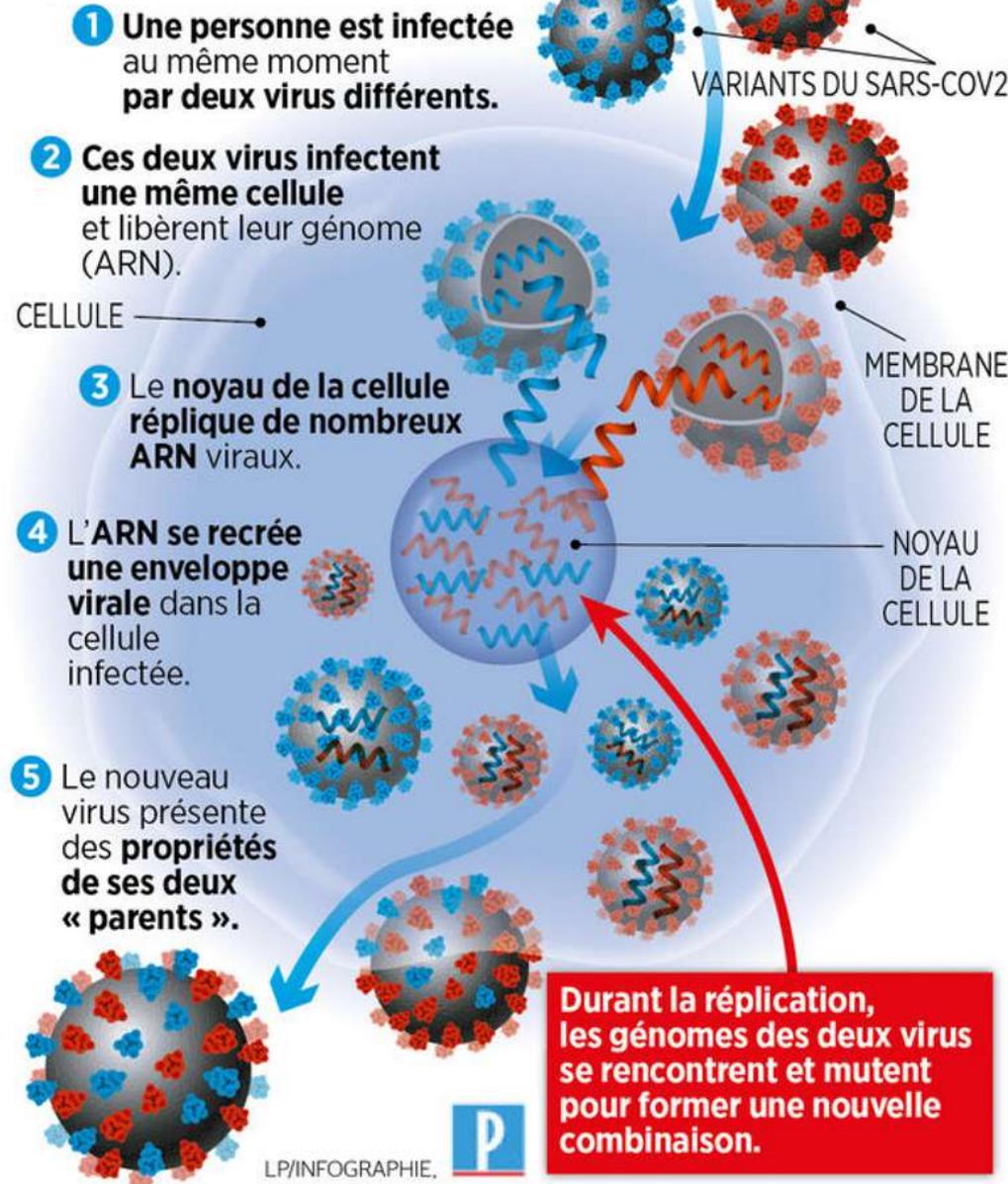
Au Royaume-Uni, le premier ministre Boris Johnson a expliqué que le variant britannique «*pourrait être associé à un niveau de mortalité plus élevé*». Plusieurs études britanniques, aux données limitées, vont effectivement dans ce sens. «*Malheureusement, il semble que ce virus soit*» peut-être plus mortel, a résumé lundi 26 janvier lors d'une conférence de presse John Edmunds, de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, qui évalue à environ 30% le risque supplémentaire de mourir lié au nouveau variant. «*La situation, hélas, s'aggrave vraiment.*»

Covid-19: le variant brésilien soupçonné dans la nouvelle catastrophe qui frappe la ville de Manaus

Cependant, l'émergence de variants préoccupants, où les mutations ont entraîné une modification des caractéristiques du virus (augmentation de la transmission et de la gravité de la maladie, réduction de l'efficacité des vaccins, échec du dépistage) a eu des conséquences importantes.

L'émergence et la transmission de B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta) et P.1 (Gamma) au Canada ont donné lieu à des troisièmes vagues de transmission qui ont entraîné l'engorgement des systèmes de soins de santé et de nouvelles restrictions. L'Organisation mondiale de la santé a introduit un nouveau système de dénomination, basé sur l'alphabet grec, pour les variants des coronavirus au printemps 2021.

Les recombinauts du coronavirus



Quelles mesures adoptent les pays pour s'en protéger ?

L'émergence des variants a fait souffler un vent de panique sur l'Europe.

L'Espagne a par exemple interdit l'entrée aux voyageurs provenant d'outre-Manche, à l'exception de ceux résidant en Espagne et en Andorre, et a annoncé le 2 février une stricte limitation des vols en provenance d'Afrique du sud et du Brésil durant deux semaines.

L'Allemagne, qui n'exclut pas une fermeture de ses frontières, exige un test aux personnes issues d'une zone à risque, dont fait partie le Royaume-Uni... et la France.

La France demande un test PCR à toutes provenances de l'Union. Tout déplacement en provenance ou à destination d'un pays extérieur à l'Union européenne, ou en outre-mer devra aussi être justifié par un motif impérieux.

La Suède a interdit le 25 janvier pour trois semaines l'entrée sur son territoire depuis la Norvège, sa voisine, après l'apparition d'un foyer de variant anglais près d'Oslo.

De son côté, la Belgique a annoncé [interdire](#) à sa population les voyages non essentiels à l'étranger - y compris au sein de l'Union européenne - à partir de ce 27 janvier et pour tout le mois de février.

Les États-Unis ont également rétabli des restrictions, [interdisant l'entrée](#) sur le territoire à la plupart des citoyens non américains s'étant rendus en Grande-Bretagne, au Brésil, en Afrique du Sud et dans une grande partie de l'Europe.

Outre ces mesures frontalières, la crainte a laissé place à des restrictions nationales plus strictes. La quasi-totalité des 27 appliquent un confinement au moins partiel. Les autorités sanitaires françaises ont déconseillé [le port du masque en tissu de catégorie 2 et des masques artisanaux](#), les considérant comme trop peu efficaces face à la contagiosité des variants.

En Bavière, le masque FFP2 est imposé dans les commerces et les transports en commun. En Autriche, la plupart des lieux fermés sont aussi concernés par cette obligation.