

EDITORIAL

Les Vaccins anti Covid-19 face à la menace des variants viraux

Lors d'un précédent éditorial pour la Revue Tunisienne de Biologie Clinique, écrit en mai 2020, et malgré la situation rassurante dans notre pays, j'insistais fortement sur les précautions à prendre pour éviter une seconde vague épidémique meurtrière à l'automne 2020 (c'est ce qui s'est produit) et sur la capacité du virus SARS-Cov2 à muter pour mieux s'adapter à l'hôte grâce à des changements ponctuels affectant les épitopes de la protéine d'enveloppe S.

En effet, ces mutations ont entraîné l'apparition successive de plusieurs variants (environ tous les 2 mois) qui ont complètement changé la donne épidémiologique et par conséquent renforcé l'urgence de préparer des vaccins efficaces en peu de temps, vaccins qui ont été commercialisés début 2021.

Actuellement, on considère que 5 grands variants ont circulé ou circulent dans le monde, et se livrent à une compétition acharnée pour dominer le terrain virologique, à savoir dans l'ordre chronologique : le variant italien (1), puis le variant anglais (3), le variant brésilien, le variant sud-africain (qui sont des variants du virus anglais) et enfin le variant californien (6). Tous ces variants ont montré leur capacité de propagation plus rapide (2) mais jusqu'à maintenant peu d'influence sur la mortalité et la résistance aux vaccins proposés (4,5) sauf le variant sud africain (8).

Nous allons essayer de répondre autant que faire ce peut à ces importants bouleversements en attendant d'autres évolutions soit bénéfiques soit aggravantes pour cette pandémie en apportant aussi un éclairage sur la situation tunisienne.

1-Qu'est-ce qu'un variant ?

Le variant virologique est défini comme un mutant au niveau de sa structure (capside et/ou gènes de surface surtout) capable de mieux se propager et/ou de devenir plus ou moins résistant aux thérapeutiques et aux vaccins proposés. Les exemples types sont représentés par les virus à ARN moins stables que ceux à ADN et en particulier le VIH et la grippe contre lesquels nous disposons de médicaments et de vaccins. Ces mutations ont donc entraîné une résistance à la trithérapie pour le VIH et l'obligation de modifier le vaccin antigrippal sur une base annuelle pour limiter les effets de la grippe saisonnière. Ce variant fait donc toujours partie de la même famille et du même sous-type de virus car les mutations portent sur moins de 10% de sa structure totale.

2-Quelles sont les mutations qui affectent ces variants?

La première décrite est le variant S qui a sévi en Italie au printemps 2020 et qui a envahi le monde jusqu'à l'été.

SUITE EDITORIAL

A partir du mois d'Aout, d'autres variants ont été recensés sur la plateforme GISAID de l'OMS comme le variant Madrilène, Norvégien et enfin Anglais. Les mutations responsables de l'apparition des 5 principaux variants nommés plus haut sont les suivantes:

- variant italien: mutation D614G
- variant anglais ou B.1.1.7: mutation N501Y
- variant brésilien: mutation N501YV.1 associée à la mutation E484K
- variant sud africain: mutation N501YV.2 associée à la mutation K417N
- variant californien: mutation L452Y associée aux mutations du virus brésilien

Toutes ces mutations reflètent la capacité du virus à s'adapter rapidement à des populations et/ou des ethnies différentes (comme l'épidémie de Manaus au Brésil où après une première vague meurtrière au mois de mai 2020, suivie d'une accalmie dont les chercheurs ont estimé qu'elle était due à une immunité collective de 60%, l'apparition du variant brésilien a causé une deuxième vague épidémique catastrophique qui a obligé le gouvernement à faire un pont aérien quotidien avec Rio de Janeiro pour livrer des bonbonnes d'oxygène aux structures de santé en manque!). De même, l'étude de la réponse anticorps contre ces variants (4,5,7,8) a montré au fur et à mesure des recherches que cette réponse anticorps neutralisante était susceptible de moins protéger contre cet «échappement virologique».

3-Quelles conséquences pour le diagnostic virologique?

La première est qu'il a fallu modifier les techniques de RT-PCR en utilisant d'abord des PCR adaptées aux variants recherchés en combinaison avec la technique classique, puis d'utiliser de préférence des PCR multiplexes qui commencent à être commercialisées.

La deuxième est qu'il a fallu aussi mettre au point des techniques de séquençage «full genome» dans les pays qui pouvaient le faire, pour confirmer les PCR de détection et découvrir de nouveaux variants susceptibles d'aggraver la situation épidémiologique (9)

Troisièmement, les tests rapides (antigènes/anticorps et salivaires doivent être réévalués en fonction de ces variants car ils ne les détectent pas dans certains cas).

Enfin, cela a permis de détecter des réinfections (peu jusqu'à présent) à ce virus même chez des sujets guéris cliniquement et porteurs d'anticorps neutralisants mais moins efficaces.

SUITE EDITORIAL

4-Quelles conséquences sur les vaccins proposés et largement utilisés actuellement?

Après ces précisions nécessaires pour comprendre l'énorme enjeu économique, social et de prise en charge sanitaire de cette nouvelle réalité épidémiologique, la grande crainte était que ces variants rendent inefficaces les vaccins proposés. Les premières publications (5,7) ont été rassurantes pour les vaccins à ARNm concernant le variant anglais et brésilien par contre le sud africain semble moins efficace pour les vaccins à Adénovirus transformés (Astra Zeneca® en particulier, de plus devant 22 cas de thromboses observés après vaccination, le Danemark, la Norvège et l'Islande ont suspendu provisoirement son utilisation en attendant les résultats de l'enquête de pharmacovigilance). Les données manquent en ce qui concerne les vaccins inactivés qui entraînent une moins bonne réponse humorale et surtout cellulaire. Bref, c'est un grand chantier de recherche, de même que la durée de persistance des anticorps protecteurs chez un sujet convalescent qui a fait l'objet d'un article pré-print récent (10) qui estime cette protection *in vitro* à environ 80 jours!

L'OMS suit de près ces variations ainsi que le CDC d'Atlanta et donnent régulièrement des mises au point de la conduite à tenir en fonction de l'évolution de l'épidémie (11, 12,13).

Il est plus que probable dans l'avenir on s'orientera vers un vaccin saisonnier et/ou multivalent comme pour le virus grippal en fonction de l'apparition de nouveaux variants plus pathogènes

Je terminerais cet éditorial en décrivant brièvement la situation Tunisienne: le variant anglais a probablement été introduit dans notre pays fin décembre 2020, il a été détecté 2 mois après par l'institut Pasteur de Tunis et confirmé en «full genome» par le labo de référence du CHU Charles Nicolle, ce variant semble gagner en prépondérance épidémiologique d'après les rapports de l'Office National de Maladies Emergentes et ré-émergentes (ONME). La campagne vaccinale commencera avec le vaccin Russe Sputnik V à partir du 13 mars et s'amplifiera avec la réception d'autres vaccins.

Il sera donc utile de vérifier

1- L'état actuel de l'immunité collective avant vaccination (un échantillon de 10.000 personnes sera testé courant avril d'après une annonce du Ministère de la Santé) et surtout après vaccination en échantillonnant des sérums de sujets vaccinés.

2- De continuer régulièrement à rechercher des variants dans notre pays (surtout le sud africain qui risque de nous remonter par les équipes de football voyageant en Afrique et la frontière avec la Libye) et d'en apprécier l'impact épidémiologique et sanitaire.

Pr. Amine Slim

SUITE EDITORIAL

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 20; 182(4):812-827.
2. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH 3rd et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science*. 2020; 370(6523):1464-1468.
3. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell*. 2020 ;182(5):1295-1310.
4. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv [Preprint]*. 2021.01.07.425740. doi: 10.1101/2021.01.07.425740.
5. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv [Preprint]*. 2021.01.25.427948. doi: 10.1101/2021.01.25.427948.
6. Zhang W, Davis BD, Chen SS, Sincuir Martinez JM, Plummer JT et al. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA*. 2021;325(13):1324-1326.
7. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*. 2021; 592(7855):616-622.
8. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*. 2021; 27(4):622-625.
9. World Health Organization. 2021. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health . <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440>
10. Andreano E, Piccini G, Licastro D, Casalino L, Johnson NV, Paciello I et al. SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. *bioRxiv [Preprint]*. 2020.12.28. 424451. doi: 10.1101/2020.12.28.424451.
11. Christie A, Mbaeyi SA, Walensky RP. CDC Interim Recommendations for Fully Vaccinated People: An Important First Step. *JAMA*. 2021; 325(15):1501-1502.
12. World Health Organization. 2021. The effects of virus variants on COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines>
13. World Health Organization. 2021. Episode #28 - Evolution of the SARS-CoV-2 virus. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-28---evolution-of-the-sars-cov-2-virus>