



Réalités Biomédicales

Rien que de la médecine et de la biologie, mais sous un autre angle

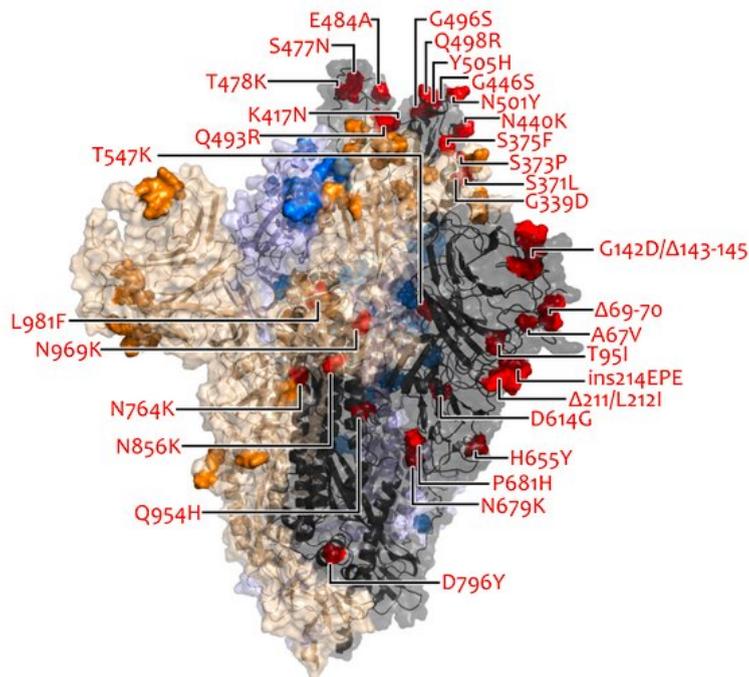
Le blog de **Marc Gozlan**,
journaliste médico-scientifique

06 DÉCEMBRE 2021

Variant Omicron : un risque d'échappement immunitaire

1.3K

Like



Emplacement de la trentaine de mutations présentes dans la protéine spike du variant Omicron (B.1.1.529). @ COG-UK Mutation Explorer (COG-UK/ME)

Le moins qu'on puisse dire est que le nouveau variant Omicron initialement détecté au Botswana et en Afrique du Sud inquiète les spécialistes. Une étude, publiée sous forme de preprint sur le site *medRxiv*, rapporte un risque accru de réinfection associé à ce nouveau variant du SARS-CoV-2. En d'autres termes, Omicron présenterait une capacité accrue à réinfecter des individus préalablement infectés. Selon les auteurs, le variant Omicron serait donc capable d'échappement immunitaire.

Durant la plus grande partie de l'étude, la couverture vaccinale était très faible en Afrique du Sud. Seulement environ un quart de la population sud-africaine (caractérisée par un âge médian de 27 ans) est d'ailleurs aujourd'hui complètement vaccinée. Les chercheurs sud-africains indiquent que le statut vaccinal des individus identifiés durant cette étude comme ayant développé une réinfection n'était pas connu. À noter par ailleurs que les réinfections suspectes n'ont pas été confirmées par le séquençage génomique.

Conduite par des chercheurs sud-africains, cette étude a consisté en une analyse rétrospective des données épidémiologiques. Son objectif était de déterminer si le risque d'être réinfecté par le SARS-CoV-2 avait changé au cours du temps en Afrique du Sud en fonction des variants Beta, Delta et depuis peu Omicron. Pour ce faire, Juliet Pulliam et ses collègues du South African Centre of Excellence in Epidemiological Modelling and Analysis (SACEMA) de l'université Stellenbosch ont utilisé les données des prélèvements recueillis entre le 4 mars 2020 et le 27 novembre 2021. Leurs résultats portent sur 2,79 millions d'individus ayant eu un résultat positif pour le SARS-CoV-2 au moins trois mois avant le 27 novembre 2021.

Les personnes ayant un résultat positif à au moins 90 jours d'intervalle d'un précédent test positif ont été considérées comme présentant une possible réinfection. Une période de 90 jours entre deux tests positifs réduit grandement la possibilité qu'un tel résultat puisse être dû à une excrétion prolongée du virus.

Signal d'échappement immunitaire au niveau populationnel

Les résultats montrent que le variant Omicron est clairement associé, à l'échelle populationnelle, à une capacité notable d'échapper au système immunitaire chez des individus préalablement infectés, ce qui se traduit par un risque accru de réinfection. Un tel risque de présenter une nouvelle infection après avoir déjà contracté le SARS-CoV-2 n'a en revanche pas été observé avec les variants Beta (ex-variant B.1.351 dit sud-africain) et Delta (ex-variant B.1.617.2 dit indien). Par conséquent, l'immunité développée vis-à-vis du variant Delta ne semble pas protéger d'une infection ultérieure par le nouveau variant Omicron. Il s'agit là d'une situation qui tranche singulièrement avec ce que l'on observe habituellement. On estime en effet qu'une infection pré-existante par le SARS-CoV-2 confère une protection d'au moins 80 % vis-à-vis du risque de réinfection à court terme.

L'étude des chercheurs sud-africains a utilisé deux méthodes différentes pour déterminer si le risque de réinfection avait changé depuis l'émergence des variants Beta, Delta et Omicron.

Le premier modèle repose sur l'hypothèse que le risque de réinfection encouru chez les personnes ayant déjà été diagnostiquées positives pour le SARS-CoV-2 est proportionnel à l'incidence de cas détectés et ne diverge pas avec le profil des réinfections observé avant l'émergence du variant Beta. Ce modèle (*null model*) permet donc d'identifier si le risque de réinfection s'est modifié au fil du temps.

Le second modèle a, quant à lui, consisté à rechercher si un changement est survenu quant au risque de présenter une réinfection par rapport à celui de présenter une infection, autrement dit à distinguer si l'émergence d'un variant se traduisait par un risque supplémentaire de réinfection imputable à un échappement immunitaire potentiel.

Les données utilisées provenaient de deux sources émanant de l'Institut national des maladies transmissibles (National Institute for Communicable Diseases, NICD), en l'occurrence le système de surveillance des cas d'infection par le SARS-CoV-2 et la liste des tests diagnostiques séquentiels pour le SARS-CoV-2. Tous les tests positifs conduits en Afrique du Sud sont donc répertoriés dans ce jeu de données combinées. Cette étude constitue donc une analyse complète des cas suspects de réinfections à l'échelle du pays.

Les chercheurs ont ainsi identifié les tests positifs répétés ayant été réalisés chez une même personne, qu'ils correspondent à un test PCR ou antigénique. Un intervalle de temps d'au moins 90 jours entre deux tests positifs chez un même individu a permis de considérer qu'on était probablement en présence d'une seconde infection, c'est-à-dire d'une réinfection.

Au total, 35 670 cas de réinfections ont ainsi été identifiés en date du 27 novembre 2021. Il ressort que 332 individus ont présenté trois infections. Celles-ci sont pour la plupart survenues pendant les deuxième et troisième vagues, l'infection primaire ayant eu lieu lors de la première. Une personne a même présenté quatre infections.

Les données montrent qu'aucun cas de réinfection n'a été détecté avant fin juin 2020. Ce n'est qu'ensuite qu'ils ont progressivement augmenté. Surtout, elles montrent que le plus grand nombre de réinfections survenues après le 31 octobre 2021 a été observé chez des individus dont la première infection remontait à la troisième vague. Celle-ci, dominée par le variant Delta, a connu un pic en juillet et s'est terminée en septembre 2021.

Les résultats montrent également que, depuis la mi-novembre, on observe des réinfections chez des individus dont la première infection remonte à la première vague (pic en janvier 2020, fin en septembre 2020, dominée par le variant Beta) et à la seconde vague (pic en janvier 2021, fin en février, dominée par le variant Delta).

Parmi les individus ayant eu plus d'une réinfection, environ 14 % ont présenté une troisième infection en novembre 2021, ce qui fait dire aux auteurs que ces cas sont associés à la transmission du variant Omicron.

Un nombre quotidien de réinfections en forte hausse

Les chercheurs soulignent avoir observé une nette augmentation des réinfections depuis début novembre 2021. Selon eux, cette déviation par rapport à la projection attendue selon le premier modèle statistique est « *la signature d'un échappement immunitaire et la chronologie de cette déviation indique qu'elle est associée à l'émergence du variant Omicron* ». Et d'ajouter qu'un profil similaire a été observé aussi bien dans la province de Gauteng qu'au niveau national. De plus, le taux quotidien élevé de réinfection dans la province de KwaZulu-Natal montre qu'un profil comparable est en train d'émerger. Les provinces de Gauteng et de KwaZulu-Natal sont le plus densément peuplées d'Afrique du Sud.

Une telle signature d'échappement immunitaire n'a en revanche pas encore été enregistrée dans le Cap occidental, province située dans le sud-ouest du pays. Les épidémiologistes s'attendent cependant à ce que ce profil apparaisse clairement dans toutes les provinces d'Afrique du Sud d'ici le milieu ou la fin du mois de décembre.

Le second modèle montre également une augmentation notable du risque de réinfection depuis début octobre par rapport au risque d'infection primaire. Ce changement est plus prononcé depuis début novembre. « *Le timing de ces changements indique fortement que cela tient à l'émergence du variant Omicron* », déclarent les auteurs.

Cette étude indique qu'en moyenne le risque de réinfection associé au variant Omicron était, entre le 1er novembre et le 27 novembre 2021, environ trois fois plus élevé que celui observé pendant la deuxième vague dominée par le variant

Alpha et que celui enregistré pendant la troisième vague due au variant Delta*.

Même si les chercheurs sud-africains reconnaissent que l'ampleur des différentes vagues, la nature des variants, les stratégies des tests et la couverture vaccinale diffèrent selon les pays et ne sont pas forcément généralisables, ils soulignent que les données observées en termes de réinfection diffèrent de ce que l'on observait avant l'émergence du variant Omicron. En effet, une récente méta-analyse, portant sur 11 études et couvrant la période janvier 2020-février 2021, faisait état d'un taux de réinfection inférieur à 1,1 %. De même, une étude sud-africaine avait rapporté un taux de protection de 84 % contre une infection durant la deuxième vague due au variant Beta, ce qui correspond à un niveau de protection comparable à celui observé par l'étude britannique SIREN.

Cette étude constitue, selon des chercheurs non impliqués dans ces recherches, le premier élément de preuve tangible qu'Omicron a la capacité de contourner l'immunité conférée par une infection antérieure par le SARS-CoV-2. La détection de ce signal clair d'échappement immunitaire au niveau populationnel en Afrique du Sud au début de l'émergence du variant Omicron, avant même l'obtention des premiers résultats concernant la capacité de neutralisation in vitro de ce nouveau variant par des anticorps, n'est pas de nature à rassurer.

Si l'étude sud-africaine publiée sur *medRxiv* montre qu'un échappement vis-à-vis de l'immunité naturelle est possible avec le nouveau variant Omicron, elle ne permet pas cependant de préjuger ce qu'il en est en matière d'immunité vaccinale, autrement dit de déterminer la sensibilité d'Omicron aux anticorps produits après vaccination.

En effet, on ne dispose pas encore de données observationnelles sur l'efficacité vaccinale vis-à-vis de ce nouveau variant. De même, les données de la sensibilité d'Omicron vis-à-vis d'anticorps monoclonaux commercialisés ou en développement ne sont pas encore disponibles. Enfin, certaines données préliminaires font état d'infections post-vaccinales (*breakthrough infections*), la plupart entraînant une forme clinique légère, chez des personnes ayant été vaccinées avec les produits de Johnson & Johnson, Pfizer et Astra Zeneca.

À cet égard, une étude américaine, publiée dans la revue *Science* le 2 décembre 2021, fournit de précieux renseignements sur les mutations possiblement impliquées dans l'échappement aux anticorps. Celles-ci sont situées dans le RBD (*receptor binding-domain*, domaine de liaison au récepteur). On rappelle que le RBD est la région de la protéine spike entrant en contact direct avec le récepteur cellulaire ACE2 qui sert de porte d'entrée au SARS-CoV-2 dans les cellules qu'il infecte.

Katherine Nabel, Jonathan Abraham et leurs collègues de la Harvard Medical School (Boston) soulignent que le motif RBD de la protéine *spike* présente une telle plasticité structurale qu'il peut tolérer une quantité impressionnante de mutations, ce que l'on observe effectivement dans le variant Omicron. Ces chercheurs ont introduit simultanément jusqu'à sept mutations dans le RBD, toutes impliquées dans l'échappement aux anticorps. Ils ont montré que ces pseudotypes, virus artificiellement porteurs à la surface de mutations de la protéine spike du SARS-CoV-2, sont plus résistants à la neutralisation par certains anticorps monoclonaux thérapeutiques. Il en est de même vis-à-vis du plasma de sujets Covid-19 convalescents.

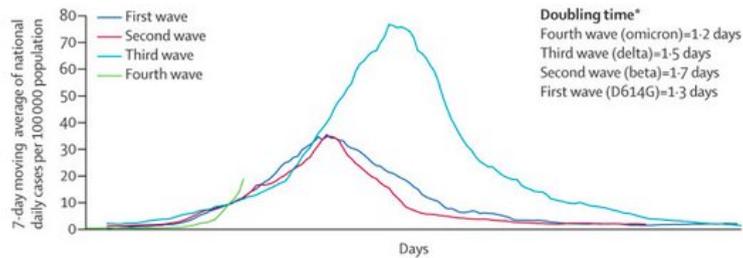
Certaines des mutations introduites dans ces virus pseudotypés sont également présentes dans le variant Omicron, en particulier celles en position 484 (E484K), 417 (K417N) et 452 (L452R). Ces pseudotypes renferment également une délétion (perte de matériel génétique) dans le domaine NTD (*N-terminal-domain*, domaine amino-terminal) couvrant les résidus 141 à 144. Le variant Omicron possède, lui, une délétion NTD similaire aux positions 143 et 145.

Il apparaît qu'une seconde dose de vaccin à ARN messager (Pfizer ou Moderna) a permis d'obtenir une activité neutralisante contre ces pseudotypes contenant sept mutations dans le RBD, un moins grand nombre que ce qu'on observe cependant dans le variant Omicron.

Possibilité de transmissibilité accrue

Outre l'échappement immunitaire pouvant être à l'origine de réinfections, Omicron est également une source d'inquiétude en terme de transmissibilité. En effet, en Afrique du Sud, on dénombrait quotidiennement en moyenne 280 cas de Covid-19 la semaine précédant l'émergence de ce nouveau variant. Ce chiffre est passé à 800 cas par jour la semaine suivante, possiblement du fait d'une surveillance accrue. Dans le pays, le 25 novembre, le nombre de nouveaux cas de Covid-19 s'élevait à plus de 2 000 par jour.

Les cas de Covid-19 augmentent rapidement dans la province du Gauteng, avec un taux de reproduction effectif R_t (nombre moyen d'infections secondaires produites par un cas infecté) estimé à la fin novembre par certains chercheurs à 2,5, voire atteignant 3,8. Il semble raisonnable de considérer qu'Omicron est associé en Afrique du Sud à un R_t compris entre 3 et 3,5, estime Trevor Bedford, chercheur au Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle), soit un doublement par rapport au R_t initial (1,5) du variant Delta en Afrique du Sud et aux États-Unis.



Évolution des cas d'infection par le SARS-CoV-2 lors des quatre vagues en Afrique du Sud : incidence et temps de doublement. Trait vert : explosion des cas lors de la quatrième vague. Abdoool Karim S, Abdoool Karim Q. *Lancet*. December 2, 2021.

De fait, le temps de doublement lors de cette quatrième vague (1,2 jour) est plus élevé que lors des trois vagues précédentes en Afrique du Sud, où il était respectivement de 1,5 jour, 1,7 jour et 1,3 jour.

Bien que les données immunologiques et cliniques ne soient pas encore disponibles pour conclure définitivement en termes de transmissibilité et d'échappement immunitaire, on peut toutefois extrapoler à partir de ce que l'on sait des mutations portées par Omicron pour disposer d'indications préliminaires, estiment les épidémiologistes sud-africains Salim Abdoool Karim et Quarraisha Abdoool Karim dans une correspondance parue le 2 décembre dans *The Lancet*. Et de souligner que parmi [la trentaine de mutations d'Omicron], plusieurs (69–70del, T95I, G142D/143–145del, K417N, T478K, N501Y, N655Y, N679K, P681H) sont également rencontrées dans les variants [Alpha](#), [Beta](#), [Delta](#). « On sait que ces délétions et mutations entraînent une transmissibilité accrue, une plus forte affinité de liaison [au récepteur] et un échappement immunitaire plus élevé », déclarent-ils. De plus, « certaines autres mutations confèrent également une transmissibilité accrue », ajoutent-ils, soulignant cependant que l'on ignore l'impact de la plupart des autres mutations et donc de la résultante en termes de comportement du virus et de sa sensibilité aux vaccins.

« Bien qu'Omicron soit susceptible d'être hautement transmissible, il n'est pas encore clair si sa transmissibilité est plus importante que celle de Delta, et ce malgré le fait que des données préliminaires suggèrent qu'il se répand rapidement, dans un contexte de transmission continue du variant Delta et de niveaux élevés d'immunité naturelle au variant Delta. Si cette tendance se poursuit, Omicron devrait supplanter Delta en tant que variant dominant en Afrique du Sud », poursuivent-ils.

Il faudra évidemment attendre pour déterminer si Omicron se transmet plus facilement et échappe aux anticorps plus rapidement que les autres variants, et par conséquent si ce nouveau variant peut effectivement entraîner un plus grand nombre de réinfections et d'infections post-vaccinales (*breakthrough infections*).

Menée par des chercheurs sud-africains et internationaux, une analyse sélective des mutations portées par Omicron, publiée le 5 décembre 2021 sur le site *virological.org*, conclut que ce nouveau variant renferme « des changements favorisant une transmission accrue, un échappement immunitaire ou une augmentation de la réplication virale – au niveau populationnel, individuel ou de groupes d'individus infectés de façon chronique – et a potentiellement acquis une nouvelle fonctionnalité ».

En tout état de cause, l'ampleur de la diffusion d'Omicron au niveau mondial dépendra sans doute à la fois de l'importance de la population sensible et du niveau d'échappement immunitaire associé à ce variant. Sans attendre de disposer de résultats consolidés et fiables sur la transmissibilité et l'efficacité des vaccins et des anticorps monoclonaux, il importe de souligner l'importance des gestes barrières. Ces mesures dites non pharmaceutiques (port du masque, distanciation physique, aération des espaces clos, hygiène des mains), déjà efficaces contre les précédents variants, devraient l'être aussi vis-à-vis d'Omicron.

À ce jour, ce nouveau variant a été détecté dans 38 pays. La première séquence génomique d'Omicron, provenant d'un prélèvement réalisé au Botswana, a été rapportée le 11 novembre 2021. Le premier cas d'infection par ce nouveau variant a été identifié en Afrique du Sud le 9 novembre. Il n'y a même pas un mois.

Marc Gozlan (Suivez-moi sur [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#))

* En Afrique du Sud, le HR (*hazard ratio*) relatif de réinfection pendant la deuxième vague, dominée par le variant Beta, était de 0,75 [IC95%: 0,59-0,97] versus la première vague. Il était de 0,71 [IC95%: 0,56-0,92] versus la troisième vague dominée par le variant Delta. Enfin, il a été estimé pendant la période entre le 1er et le 27 novembre 2021 de 2,39 [IC95%: 1,88-3,11] versus la première vague.

Pour en savoir plus :

Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N. [Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa](#). medRxiv. Posted December 02, 2021. doi: 10.1101/2021.11.11.21266068

Martin DP, Lytras S, Lucaci AG, et al. [Selection analysis identifies significant mutational changes in Omicron that are likely to influence both antibody neutralization and Spike function \(Part 1\)](#). (Part 2) virological.org.

Nabel KG, Clark SA, Shankar S, et al. [Structural basis for continued antibody evasion by the SARS-CoV-2 receptor binding domain](#). Science. 2021 Dec 2:eabl6251. doi: 10.1126/science.abl6251

Abdool Karim S, Abdool Karim Q. [Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic](#). Lancet. Published online December 2, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6

Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al; SIREN Study Group. [SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study \(SIREN\)](#). Lancet. 2021 Apr 17;397(10283):1459-1469. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00675-9

Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. [Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study](#). Lancet. 2021 Mar 27;397(10280):1204-1212. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00575-4

Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. [Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum](#). Cell. 2021 Aug 5;184(16):4220-4236.e13. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.020

O Murchu E, Byrne P, Carty PG, et al. [Quantifying the risk of SARS-CoV-2 reinfection over time](#). Rev Med Virol. 2021 May 27:e2260. doi: 10.1002/rmv.2260

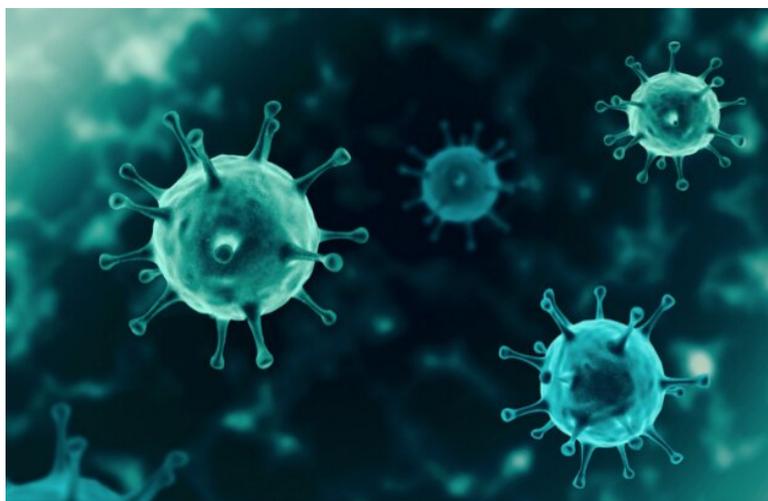
Cohen C, Kleynhans J, von Gottberg A, et al. [SARS-CoV-2 incidence, transmission and reinfection in a rural and an urban setting: results of the PHIRST-C cohort study, South Africa, 2020-2021](#). medRxiv. Posted December 04, 2021. doi: 10.1101/2021.07.20.21260855

LIRE aussi : [Covid-19 : ce qu'on sait et ce qu'on ignore sur le nouveau variant Omicron \(B.1.1.529\)](#)



29 NOVEMBRE 2021

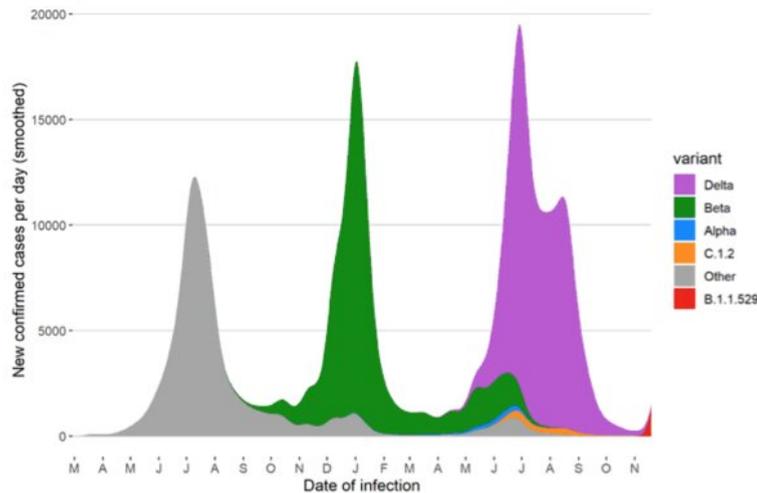
Covid-19 : ce qu'on sait et ce qu'on ignore sur le nouveau variant Omicron (B.1.1.529)



© Imperial College London

Après le variant Alpha (ex-variant B.1.1.7 dit britannique), le variant Beta (ex-variant B.1.351 dit sud-africain), le variant Gamma (ex-variant P.1 dit brésilien), le variant Delta (B.1.617.2 dit indien), c'est donc au tour d'un autre variant du SARS-CoV-2, dénommé Omicron (ou variant B.1.1.529), de faire les gros titres de la presse internationale et d'occuper le devant de la scène sur les chaînes d'info en continu. Ce nouveau variant est désigné GR/484A dans la base de données génomiques GISAID et correspond à la lignée (*clade*) 21K sur le site Nextstrain qui recense toutes les mutations du SARS-CoV-2 et analyse leur répartition géographique.

Le variant B.1.1.529 a été signalé par l'Afrique du Sud pour la première fois à l'OMS le 24 novembre. On rappelle que ce pays connaît actuellement sa quatrième vague, les deux dernières ayant été causées par le variant Beta (initialement identifié en Afrique du Sud) et le variant Delta.



Nouveaux cas confirmés d'infections par le SARS-CoV-2 par jour et par variant en Afrique du Sud. C'est la hausse des cas liés au variant B.1.1.529 dont la croissance (zone en rouge) semble d'emblée quasi-exponentielle qui est source d'inquiétude.
© Tom Wenseleers (analyse GISAID sur données NICD, National Institute For Communicable Diseases, South Africa)

Or ces dernières semaines, alors que c'est l'été dans l'hémisphère sud, les infections ont connu une forte augmentation, coïncidant avec la détection du nouveau variant B.1.1.529. La première infection confirmée liée au variant B.1.1.529 provient d'un prélèvement réalisé le 9 novembre.

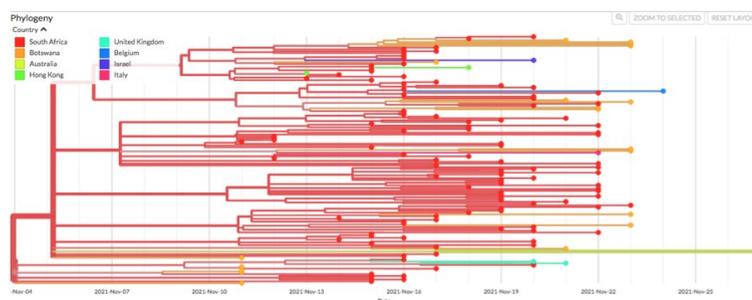
Ces derniers jours, la présence du variant Omicron a été détectée dans une dizaine de pays hors Afrique australe : Belgique, Hong Kong, Israël, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Allemagne, Danemark, République tchèque, Australie, Canada.

Les autorités de Hong Kong ont fait état de deux cas groupés chez des voyageurs. Des sources officielles israéliennes ont rapporté le cas d'un voyageur en provenance du Malawi et trois autres cas non associés à un voyage.

Le ministère belge de la santé a indiqué un cas chez un voyageur non vacciné. Des experts belges ont précisé le 26 novembre que la patiente infectée par B.1.1.529 est une jeune femme adulte qui a développé des symptômes 11 jours après avoir voyagé en Égypte via la Turquie. Elle n'a pas signalé de lien avec l'Afrique du Sud, ni avec d'autres pays d'Afrique australe. Elle n'était pas vaccinée et n'avait pas déjà été infectée. La patiente avait une charge virale élevée au moment du diagnostic (Ct* de 14,2). Elle a développé un syndrome pseudo-grippal et ne présente donc pas de signes de maladie grave.

Quant au Botswana, ce pays a indiqué dans un communiqué de presse l'existence de quatre cas liés au variant Omicron, précisant que ces personnes étaient toutes complètement vaccinées et avaient été détectées lors d'un dépistage effectué avant un voyage.

Détecté à la mi-novembre en Botswana et en Afrique du Sud



Origine des 137 génomes collectés depuis le 4 novembre 2021 (en ligne le 28 novembre), dont 109 d'Afrique du Sud et 9 du Botswana © GISAID

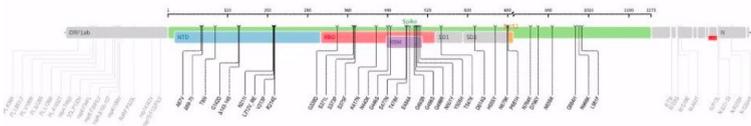
Ce nouveau variant a été détecté pour la première fois dans des prélèvements recueillis le 11 novembre 2021 au Botswana et le 14 novembre en Afrique du Sud. Il a été signalé dans la base GISAID le 23 novembre et a été désigné

B.1.1.529 le 24 novembre. L'existence de ce variant B.1.1.529 a été communiquée à l'OMS le 24 novembre. Il a été baptisé VUI-21NOV-01 le 25 novembre.

Considéré le 24 novembre comme « variant sous surveillance » (VUM, *Variants Under Monitoring*), il a été étiqueté « variant préoccupant » (VOC, *Variant of Concern*) le 26 novembre par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC).

Sur l'ensemble des échantillons biologiques recueillis en Afrique ces trente derniers jours, seuls le Botswana et l'Afrique du Sud ont rapporté des séquences génomiques du variant Omicron à un niveau correspondant à une transmission communautaire. Le 28 novembre, Botswana avait déposé 9 séquences, alors que l'Afrique du Sud en a quant à elle rapporté 109.

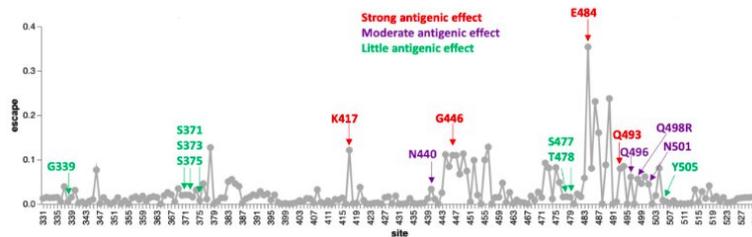
32 mutations, insertions et délétions dans la protéine *spike*



© Tulio de Oliveira (@Tuliodna)

L'analyse des séquences a montré que par rapport au virus originel, ce nouveau variant renferme 30 mutations**, 3 petites délétions (pertes de matériel génétique) et une petite insertion, toutes situées dans le gène codant la protéine *spike*, protéine qui se lie au récepteur cellulaire ACE2 afin de permettre au virus de pénétrer dans les cellules qu'il infecte. Il y a un plus grand nombre de changements dans la protéine *spike* du variant B.1.1.529/Omicron que dans tout autre variant SARS-Cov-2 séquencé jusqu'à présent.

Parmi les mutations observées dans la protéine *spike*, celles situées en position 484 (E484A), 446 (G446S), 417 (K417N) et 493 (Q493R) retiennent particulièrement l'attention des chercheurs. En effet, il s'agit de mutations qui se situent dans des sites (épitopes majeurs) fortement impliqués dans l'échappement immunitaire (*peak escape sites*), autrement dit dans une diminution de la capacité de neutralisation des anticorps. En d'autres termes, on peut craindre que cela empêche la reconnaissance de la protéine *spike* par la grande majorité des anticorps produits, même lorsque ceux-ci sont dirigés contre plusieurs motifs différents de cette protéine (réponse polyclonale).



Emplacement de mutations affectant la capacité neutralisante de 36 anticorps humains. En rouge, emplacement de sites majeurs associés à un fort échappement immunitaire (peak escape sites) : E484, G446, K417, Q493. Le variant omicron possède l'ensemble de ces mutations, présentes à la fois dans les domaines RBD et amino-terminal NTD. Bloom Lab @jbbloom_lab.

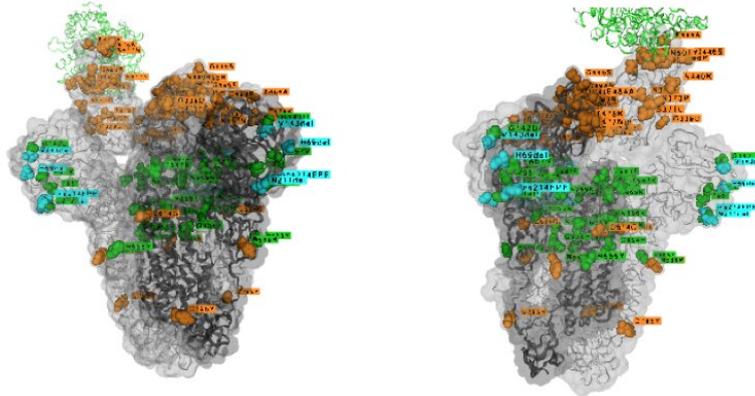
Ce nouveau variant comporte donc de multiples mutations sur la protéine *spike*, notamment dans le domaine de liaison au récepteur (RBD, *receptor binding domain*) et le site de clivage de la furine (mutations H655Y, N679K, P681H). On rappelle que le site de clivage de la furine joue un rôle majeur dans la fusion entre les membranes virale et cellulaire.

Plusieurs modifications présentes dans la séquence codant la protéine *spike* ont déjà été décrites dans les variants Beta et Delta. Elles sont associées à une transmissibilité accrue, à un échappement immunitaire ou à d'autres propriétés. De nombreuses mutations présentes dans le variant Omicron sont en revanche absentes dans d'autres variants préoccupants.

À ce propos, l'ECDC rappelle qu'un variant synthétique porteur de vingt mutations dans la protéine *spike* a été associé à un échappement immunitaire presque total vis-à-vis de sérums provenant de sujets Covid-19 convalescents et d'individus vaccinés. Cette étude, conduite par des chercheurs de l'université Rockefeller (New York), a été publiée le 20 septembre dans la revue *Nature*. Elle avait consisté à utiliser des pseudovirus, des virus porteurs d'une protéine *spike* hyper-mutée, en l'occurrence hébergeant vingt mutations naturellement observées dans des souches de SARS-CoV-2. Il avait été montré que ces virus artificiels étaient presque totalement résistants aux anticorps polyclonaux neutralisants produits chez des sujets convalescents ou chez des personnes ayant reçu un vaccin à ARN messager. Les chercheurs indiquaient cependant que le plasma d'individus auparavant infectés puis ultérieurement vaccinés avec un vaccin à ARN messager étaient parvenus à neutraliser ces pseudotypes porteurs d'une protéine *spike* polymutée.

Dans la mesure où Omicron porte encore plus de mutations dans le gène S par rapport au variant synthétique conçu par les chercheurs new-yorkais, « on peut s'attendre à un impact très significatif sur la capacité de neutralisation », estiment les experts de l'ECDC. En d'autres termes, le variant Omicron pourrait échapper de façon substantielle à l'action des anticorps neutralisants. En tout état de cause, soulignent-ils, « d'autres études virologiques et des études sur l'efficacité du vaccin sont nécessaires pour évaluer dans quelle mesure ce variant aura un impact sur l'efficacité du vaccin et sur la survenue d'infections post-vaccinales (breakthrough infections) ».

Une impressionnante constellation de mutations

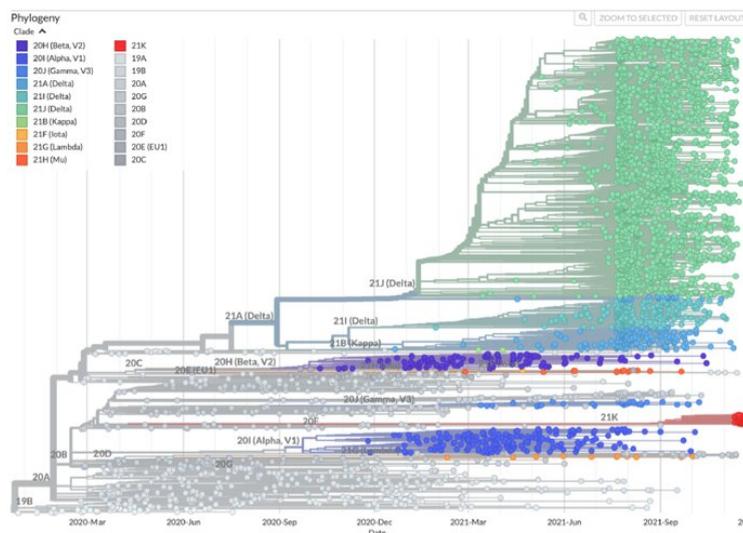


Vue 3D de la protéine spike avec emplacements des mutations. Les positions avec des changements en acide aminé dans le variant B.1.1.529 sont indiquées par des ronds de couleur. © GISAID

Omicron est également caractérisé par la présence de 18 changements et délétions dans d'autres régions de son génome, en l'occurrence NSP3, NSP4, E, M et N, qui codent respectivement des protéines non structurales (NSP), la protéine d'enveloppe, la protéine de membrane et la nucléoprotéine. Il a récemment été montré que certaines mutations de la protéine N confèrent au virus une plus grande capacité à se répliquer et à se propager in vitro. Les virologistes parlent alors d'une augmentation de fitness du SARS-CoV-2 dans des cellules humaines.

Compte tenu du profil mutationnel d'Omicron, « un échappement immunitaire partiel est probable », estiment les experts de l'ECDC dans une note d'évaluation de la menace publiée en 26 novembre. Selon Penny Moore, virologue à l'université de Witwatersrand à Johannesburg, des données préliminaires font état de cas de réinfections et chez des personnes vaccinées, mais « à ce stade, il est trop tôt pour se prononcer ».

Le variant le plus divergent à ce jour



Analyse phylogénétique du variant Omicron (21K, en rouge) par rapport à tous les autres principaux variants. Ce lignage apparaît très différent de tous les autres, avec une très longue branche. Cela indique l'absence de connaissance de l'ancêtre ayant finalement abouti plusieurs mois plus tard à l'émergence de ce nouveau variant qui a finalement explosé en octobre-novembre 2021 dans la population générale en Afrique australe. La ligne est droite car on ne connaît pas les chaînons manquants (saut évolutif) entre les souches circulantes en 2020 et l'émergence de ce nouveau variant. © Emma Hodcroft. Nextstrain

Les premières séquences génomiques disponibles provenaient de prélèvements réalisés au Botswana (6), en Afrique du Sud (58) et à Hong Kong (2). Les cinq premières séquences provenaient du Botswana, obtenues entre le 5 et 11 novembre.

Les données génomiques montrent que les cas du Botswana proviennent d'infections contractées en Afrique du Sud. Pour autant, insistent les experts belges, « *cela ne signifie pas nécessairement que le variant Omicron a émergé en Afrique du Sud* ». Une chose est sûre : l'Afrique du Sud est un des rares pays africains à disposer de capacités de séquençage génomique.

« *Le variant Omicron est le variant le plus divergent ayant été détecté en quantités significatives jusqu'à présent au cours de la pandémie, ce qui soulève des inquiétudes quant au fait qu'il puisse être associé à une transmissibilité accrue, à une réduction significative de l'efficacité des vaccins et à un risque augmenté de réinfections* », souligne l'ECDC. Et d'ajouter qu'il existe cependant « *une incertitude considérable concernant la transmissibilité, l'efficacité vaccinale, le risque de réinfections ainsi que d'autres propriétés du variant Omicron* ».

En conséquence, compte tenu d'un potentiel échappement immunitaire et d'une contagiosité potentiellement augmentée par rapport au variant Delta, les experts de l'ECDC déclarent que « *la probabilité d'une nouvelle introduction et d'une propagation communautaire dans la région Europe est élevée* ». Par ailleurs, dans une situation où le variant Delta ré-émerge actuellement dans la zone Europe, « *l'impact de l'introduction et de la propagation éventuelle d'Omicron pourrait être très élevé* », ajoutent-ils.

La menace représentée par le variant Omicron est prise au sérieux au Royaume-Uni. Selon le rapport technique de la UK Health Security Agency en date du 26 novembre, « *d'après leur localisation dans le génome, la modélisation structurelle et l'expérience acquise avec d'autres variants, ces mutations pourraient modifier le comportement du virus en ce qui concerne l'échappement immunitaire, la transmissibilité et la sensibilité à certains traitements, en particulier les anticorps monoclonaux thérapeutiques* ».

Résultats PCR discordants

Le génome du variant Omicron renferme également une délétion en position 69-70 dans la protéine *spike*, ce qui a comme conséquence une absence de détection du gène S (*S gene target failure* ou SGTF) aux tests PCR couramment utilisés (Thermo Fisher TaqPath). Ceux-ci reposent sur la détection de trois gènes cibles. Du fait de l'absence de détection du gène S, l'une des trois cibles n'est plus détectée, ce qui entraîne l'obtention de deux signaux au lieu de trois. Ces tests PCR dit discordants permettent ainsi, en première approximation, de détecter ce qui pourrait s'avérer être, après séquençage, un authentique variant Omicron.

Des enquêtes de surveillance ont été menées en Afrique du Sud en utilisant ces tests PCR discordants comme un moyen indirect de détection du variant Omicron. Elles ont montré une très forte augmentation d'incidence dans la plupart des provinces depuis la mi-novembre, l'augmentation la plus prononcée ayant été observée dans la province de Gauteng.

Une transmissibilité potentiellement plus élevée

En Afrique du Sud, environ 25 % de la population est complètement vaccinée. Le taux de vaccination complète chez les adultes est estimé à environ 37 % dans la province de Gauteng. Dans cette région la plus urbanisée du pays et qui comprend les villes de Pretoria et de Johannesburg, l'absence de détection du gène S (SGTF) a été observée dans plus de 50 % des prélèvements testés ces derniers jours. Le séquençage de 77 échantillons étiquetés SGTF provenant de Gauteng et collectés entre le 12 et le 20 novembre 2021, a confirmé qu'ils correspondaient tous au variant Omicron.

Cette transmissibilité potentiellement plus élevée du variant Omicron semble être confirmée sur l'analyse de données issues du séquençage et celles générées par les tests PCR. Des données, présentées lors d'une conférence de presse organisée par le ministre sud-africain de la santé le 25 novembre, indiquent que « *le variant Omicron est déjà dominant dans le Gauteng et est présent en proportions significatives dans la plupart des régions d'Afrique du Sud. Globalement, le nombre de cas de Covid-19 augmente rapidement à Gauteng, bien que partant de faibles niveaux, et il est probable que cette augmentation soit due à la présence du variant Omicron* », souligne l'ECDC. Selon le Pr Tulio de Oliveira (université Kwazulu-Natal), ce nouveau variant, retrouvé actuellement dans 75% des séquences génomiques analysées, représentera bientôt 100 % d'entre elles.

« *Le rythme rapide de remplacement du variant Delta par Omicron en Afrique du Sud fait craindre que ce variant soit beaucoup plus transmissible que le Delta. Mais sachant que le nombre total de cas de Covid-19 en Afrique du Sud est actuellement faible [au 5 novembre, 258 cas détectés par jour], ceci pourrait proportionnellement amplifier l'effet de n'importe quels événements superpropagateurs impliquant un variant spécifique* ». En d'autres termes, créer un effet loupe. Il importe donc de disposer de données supplémentaires pour estimer au mieux la capacité de transmission de ce nouveau variant, estiment les experts de l'ECDC.

Les experts belges ne disent pas autre chose. Le rapport du laboratoire national de référence, publié le 26 novembre sur le site de l'université de Louvain, précise que « *l'évolution actuelle de ce variant est peut-être surestimée. Néanmoins, même si cet avantage d'un taux de croissance sans précédent (actuellement estimé à 38 % par jour) était plus faible, ce nouveau variant a très probablement encore un avantage de croissance suffisant pour devenir le variant dominant en*

Afrique du Sud et dans le reste du monde. En d'autres termes, ce variant pourrait avoir le potentiel de provoquer une nouvelle vague mondiale d'infections ».

L'OMS a publié, lundi 29 novembre, une note technique dans laquelle elle estime que « *la probabilité qu'Omicron se répande au niveau mondial est élevée* ».

Des enquêtes rétrospectives devraient également être réalisées à partir de prélèvements réalisés chez des voyageurs récemment venus de pays d'Afrique australe et détectés positifs pour le SARS-CoV-2, estiment les experts de l'ECDC.

Aucune information sur la capacité de réplication et la virulence

En tout état de cause, il importe d'analyser les données épidémiologiques à venir avec une grande attention, comme cela a été notamment réalisé après l'émergence en Inde du variant Delta. Il est également primordial d'étudier la capacité de réplication de ce nouveau variant en laboratoire dans des cellules humaines en culture.

On ne dispose à ce jour d'aucune information quant à savoir si une infection par Omicron se traduit par une maladie Covid-19 plus sévère que celle observée avec le variant Delta. Des données préliminaires en provenance d'Afrique du Sud indiquent qu'aucun symptôme inhabituel n'a été associé à Omicron et que certains individus infectés restent asymptomatiques, comme ce que l'on observe avec d'autres variants.

Importance plus que jamais cruciale des gestes et mesures barrières

Dans l'éventualité d'une baisse partielle ou totale de la protection conférée par les vaccins actuellement disponibles, l'ECDC insiste sur le fait que les mesures dites « non-pharmaceutiques » que représentent le port du masque, le contact tracing, la distanciation physique, l'aération correcte des espaces clos, restent encore efficaces pour contrôler la transmission. À cela s'ajoutent la mise en place du télétravail, la réduction de la foule dans les transports publics et l'hygiène des mains, souligne l'ECDC.

« Déjà nécessaires avant l'identification et émergence du variant Omicron, la mise en œuvre rapide, ou la réintroduction, des mesures non pharmaceutiques est essentielle, même dans les pays ayant un taux de vaccination élevée », souligne l'ECDC. Et d'ajouter qu'en raison du contexte épidémiologique actuel, combiné aux incertitudes liées à une évolution possiblement rapide de la situation concernant le variant Omicron, la mise en œuvre de l'ensemble de ces mesures doit intervenir de manière urgente dans la zone Europe.

Premiers résultats attendus dans deux à trois semaines

Des études sont actuellement entreprises par des équipes de recherche à travers le monde et les fabricants de vaccins pour déterminer la capacité neutralisante des sérums de patients convalescents et de sujets vaccinés vis-à-vis de pseudovirus mimant Omicron, à savoir des virus différents du SARS-CoV-2 (lentivirus) mais porteurs à leur surface d'une protéine *spike* comportant de nombreuses mutations présentes dans le nouveau variant.

D'autres travaux, menés dans des laboratoires de haute sécurité, seront également entrepris afin d'évaluer la capacité de ces mêmes sérums à neutraliser des isolats de virus vivants. « *Ces données devraient être disponibles dans un délai de deux à trois semaines* », indique l'ECDC.

Enfin, Moderna a indiqué son intention de développer une dose de rappel spécifique pour le nouveau variant Omicron. De son côté, le laboratoire allemand BioNTech, associé à Pfizer, a déclaré étudier ce nouveau variant et dit pouvoir disposer dans un délai de deux semaines des premiers résultats d'études visant à déterminer si le variant Omicron est capable d'échapper à la protection vaccinale.

Aujourd'hui, il semble prématuré de dire qu'il sera nécessaire d'adapter les vaccins à ce nouveau variant. Si tel était le cas, il devrait s'écouler au minimum trois mois avant de pouvoir disposer de vaccins à ARN messager spécifiquement conçus en fonction du profil génomique du variant Omicron. Outre le temps de conception – certes raccourci par rapport aux vaccins conventionnels et qui ne pourrait être que de six semaines – il faudra également compter avec les délais incompressibles de fabrication à très grande échelle et de livraison à de nombreux pays à travers le monde.

Risque d'évolution virale accélérée chez les immunodéprimés

Ce nouveau variant hébergeant une constellation de mutations, dans et hors la protéine *spike*, a probablement émergé à la faveur d'une infection prolongée par le SARS-CoV-2 chez un individu immunodéprimé, possiblement infecté par le virus du sida (VIH).

Sur ce blog, j'ai relaté, en juin 2021, [l'histoire d'une patiente sud-africaine](#) de 36 ans, séropositive pour le VIH et dont les tests RT-PCR pour le SARS-CoV-2 s'étaient révélés positifs pendant 216 jours, soit plus de sept mois. Chez cette patiente fortement immunodéprimée, l'équipe d'Alex Sigal et de Tulio de Oliveira (université du KwaZulu-Natal) avait observé l'émergence d'un variant porteur d'une trentaine de mutations, dont E484, K417 et N501 présentes dans le variant Beta (sud-africain).

Les chercheurs sud-africains y voyaient la résultante d'une évolution intra-hôte accélérée, autrement dit, la conséquence d'une infection prolongée par le SARS-CoV-2, de changements significatifs de la population virale, avec apparition de multiples mutations situées à des positions clés (épitopes) au sein de la protéine *spike*.

Ce cas clinique, rapporté le 4 juin 2021 sur le site de prépublication *medRxiv*, illustre donc le fait que des variants préoccupants peuvent émerger chez une personne immunodéprimée, porteuse d'une infection prolongée par le SARS-CoV-2 du fait d'une infection à VIH résistante aux antirétroviraux.

Plusieurs études ont été publiées ces derniers mois décrivant l'évolution intra-hôte du SARS-CoV-2 chez des patients immunodéprimés.

Des chercheurs allemands de l'université de Fribourg ont ainsi rapporté, le 4 novembre 2021 dans la revue *Nature Communications*, le cas d'un homme de 58 ans atteint de polykystose rénale devant recevoir une greffe de rein. Il reçoit un cocktail de trois médicaments immunosuppresseurs.

Malgré de strictes mesures de prévention, ce patient est dépisté positif pour le SARS-CoV-2 peu de temps après le début de son traitement. Les prélèvements de l'écouvillonnage nasal ont été utilisés pour tenter d'isoler du virus dans des cellules en culture. Cela a été effectivement le cas, ce qui a confirmé l'excrétion de virus infectieux. Malgré l'allègement du traitement immunosuppresseur (arrêt du mycophénolate mofetil entre J123 et J141), le test PCR est toujours positif pour le SARS-CoV-2 plus de quatre mois et demi plus tard (J140).

Alors que le taux d'anticorps oscillait aux alentours du seuil de détection jusqu'alors, le patient commence à J140 à enfin développer des anticorps spécifiques du SARS-CoV-2. Le patient reçoit ensuite l'antiviral remdésivir pendant 10 jours. Le test PCR se négative finalement au bout du 189e jour. Le patient sera donc resté positif pour le SARS-CoV-2 pendant plus de six mois. Le virus ne sera plus par la suite isolé dans les cultures cellulaires, ce qui indique que l'infection a disparu.

Alors que le virus n'avait pas acquis de mutations durant les deux premières semaines, plusieurs sont apparues à partir du 42e jour. Certaines se sont accumulées au fil du temps. Les changements les plus notables ont été observés dans le gène S, tant au niveau du domaine RBD que du domaine NTD (domaine N-terminal, *N-terminal domain*), respectivement situés sur la pointe et sur le côté de la protéine *spike*. On rappelle que le RBD est la région de la protéine *spike* entrant en contact direct avec le récepteur cellulaire ACE2 (qui sert de porte d'entrée au SARS-CoV-2 dans les cellules qu'il infecte). Il s'avère que les variants persistants présents chez ce patient immunodéprimé partagent des mutations avec celles observées chez les variants préoccupants détectés au Royaume-Uni, en Afrique du Sud et au Brésil.

À l'instar de l'étude sud-africaine consacrée à une patiente VIH+, cette étude allemande montre donc que chez les patients immunodéprimés ayant une infection à SARS-CoV-2 persistante, l'évolution du virus est accélérée par rapport à ce que l'on observe parmi les souches virales circulantes. Ces dernières n'acquiescent qu'un petit nombre de mutations au fil du temps, à un rythme relativement constant d'environ une à deux mutations par mois.

Infection virale persistante pendant 355 jours

Publié le 5 octobre 2021 sur *medRxiv*, une étude menée par des chercheurs américains de l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses (NIAID, Bethesda, Maryland) a rapporté le cas d'une patiente immunodéprimée présentant une infection persistante par le SARS-CoV-2 s'accompagnant de légers symptômes. Cette femme, âgée d'une quarantaine d'années, diabétique et souffrant d'un lymphome à cellules B, avait été traitée trois ans auparavant par plusieurs cycles d'immunothérapie cellulaire (cellules CAR-T) pour son lymphome, ce qui avait entraîné une immunosuppression durable du fait d'une déplétion en cellules B (baisse des lymphocytes B impliqués dans la production d'anticorps).

Le virus a accumulé une délétion particulière dans le domaine amino-terminal NTD de la protéine *spike* ainsi qu'une perte de matériel génétique dans deux régions de son génome (délétion complète de ORF7b et quasi-complète de ORF8). Une délétion d'une telle longueur (couvrant 497 nucléotides) n'avait encore jamais été décrite chez un patient immunodéprimé. Il s'agit de la plus longue délétion rapportée à ce jour dans le génome du SARS-CoV-2.

La patiente a alors été traitée par remdésivir et a reçu du plasma de patients Covid-19 convalescents, avec pour conséquence la disparition de l'infection au 355e jour.

Enfin, en octobre dernier, des chercheurs du CHU de Besançon ont rapporté dans la revue *Clinical Infectious Diseases* qu'un patient de 23 ans, ayant souffert d'une leucémie aiguë à cellules B, a présenté une infection à SARS-CoV-2 durant 410 jours. Un record, à ce jour.

Marc Gozlan (Suivez-moi sur [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#))

* La charge virale est indirectement évaluée par le Ct (*Cycle Threshold*) qui est le nombre de cycles d'amplification pour atteindre le seuil de détection lors de la réaction PCR. Plus la valeur du Ct est basse et plus il y a de virus dans le prélèvement analysé.

** Le variant Omicron est caractérisé par les mutations suivantes dans la protéine *spike* : A67V, D614G, D796Y, E484A, G142D, G339D, G446S, G496S, H69del, V70del, H655Y, ins214EPE, K417N, L212I, L981F, N211del, N440K, N501Y, N679K, N764K, N856K, N969K,

P681H, Q493R, Q498R, Q954H, S371L, S373P, S375F, S477N, T95I, T478K, T547K, V143del, Y144del, Y145del, Y505H. Ces mutations se situent dans le domaine RBD (*receptor binding domain*, région entrant en contact avec le récepteur cellulaire ACE2 qui sert de porte d'entrée au SARS-CoV-2 dans les cellules qu'il infecte) et dans le NTD (domaine N-terminal, *N-terminal domain*).

Pour en savoir plus :

Threat Assessment Brief. [Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1. 529 variant of concern \(Omicron\) for the EU/EEA 26 November 2021](#). (ECDC)

[Genomic surveillance of SARS-CoV-2 in Belgium](#) Report of the National Reference Laboratory (UZ Leuven & KU Leuven). Situation update – 26 of November 2021 (report 2021_56)

Weigang S, Fuchs J, Zimmer G, et al. [Within-host evolution of SARS-CoV-2 in an immunosuppressed COVID-19 patient as a source of immune escape variants](#). Nat Commun. 2021 Nov 4;12(1):6405. doi: 10.1038/s41467-021-26602-3

Nussenblatt V, Roder AE, Das S, et al. [Year-long COVID-19 infection reveals within-host evolution of SARS-CoV-2 in a patient with B cell depletion](#). medRxiv [Preprint]. 2021 Oct 5:2021.10.02.21264267. doi: 10.1101/2021.10.02.21264267

Bailly B, Péré H, Veyer D, et al. [Persistent COVID-19 in an immunocompromised host treated by SARS-CoV-2-specific monoclonal antibodies](#). Clin Infect Dis. 2021 Oct 1:ciab868. doi: 10.1093/cid/ciab868

Schmidt F, Weisblum Y, Rutkowska M, et al. [High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape](#). Nature. 2021 Sep 20. doi: 10.1038/s41586-021-04005-0

Hensley MK, Bain WG, Jacobs J, et al. [Intractable Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) and Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 \(SARS-CoV-2\) Replication in a Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy Recipient: A Case Study](#). Clin Infect Dis. 2021 Aug 2;73(3):e815-e821. doi: 10.1093/cid/ciab072

Greaney AJ, Starr TN, Barnes CO, et al. [Mapping mutations to the SARS-CoV-2 RBD that escape binding by different classes of antibodies](#). Nat Commun. 2021 Jul 7;12(1):4196. doi: 10.1038/s41467-021-24435-8

Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. [Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer](#). Cell. 2020 Dec 23;183(7):1901-1912.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049

Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. [Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host](#). N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2291-2293. doi: 10.1056

Sur le web :

Variant: 21K (Omicron). covariants.org

LIRE aussi : [Covid-19 : infection par le SARS-CoV-2 durant sept mois chez une patiente porteuse du VIH](#)

Covid-19 : le défi des nouveaux variants



08 MAI 2021

Covid-19 : redoutant une quatrième vague cet été, le conseil scientifique appelle à la prudence de tous et met en garde l'exécutif





pasja1000 © pixabay

A quelques jours de la réouverture des activités et de la levée progressive des mesures de freinage, c'est bien plus qu'un avis que le conseil scientifique a transmis aux autorités le 6 mai à 18 heures, mais un avertissement, une véritable mise en garde. Il en appelle autant à la responsabilité de l'exécutif qu'à celle de chacun d'entre nous.

L'instance insiste fortement sur l'importance d'une « *réouverture prudente, maîtrisée* ». Deux termes qui reviennent à de nombreuses reprises dans ce document de 36 pages ayant pour titre : « *Printemps 2021 : pour une réouverture prudente et maîtrisée avec des objectifs sanitaires* ».

Le conseil scientifique se serait auto-saisi pour rédiger cet avis, contrairement à d'autres qui, eux, répondaient à une demande de l'exécutif.

Les spécialistes évoquent d'emblée le contexte « *difficile* » dans lequel interviennent les mesures d'allègement annoncées le 30 avril. En effet, si l'accélération du déploiement de la vaccination apparaît comme « *une grande partie de la solution au cours des prochains mois* », l'instance souligne le « *décalage* » entre les conditions d'ouverture envisagées et le taux insuffisant de la couverture vaccinale de la population – une situation pouvant exposer la population à la diffusion de variants. Le conseil scientifique rappelle que nous sommes à un « *moment critique de fragilité* ». En effet, explique-t-il, même si une immunité post-infectieuse s'est développée dans une fraction de la population déjà exposée au virus, cette dernière est néanmoins à un niveau insuffisant pour induire une immunité collective. Faute d'une couverture vaccinale protectrice, le virus est ainsi soumis à une pression immunitaire qui favorise la sélection de souches virales potentiellement porteuses de mutations d'échappement immunitaire, et donc susceptibles d'entretenir la circulation du virus dans la population non vaccinée.

Pour ces raisons, sur le plan proprement sanitaire, le conseil scientifique s'interroge sur « *la temporalité du processus d'ouverture* ». En d'autres termes, il estime que le moment n'est pas forcément le plus approprié pour autoriser la reprise des activités au regard d'un contexte épidémique qui demeure difficile. Et de souligner que, au Royaume-Uni, « *malgré un rythme de vaccination soutenu, l'assouplissement des mesures de restriction s'effectue selon un plan de sortie du confinement prudent* », et que « *celui-ci se veut guidé par les données épidémiologiques, et non par un calendrier* ». De même, le conseil scientifique fait remarquer que l'Irlande et le Portugal assouplissent très progressivement les mesures sanitaires afin d'éviter une reprise épidémique, et ce alors que la vaccination connaît dans ces pays un rythme de progression comparable à celui de la France.

Le « danger indiscutable » des nouveaux variants

L'instance considère que l'émergence de variants, en particulier ceux renfermant une mutation d'échappement immunitaire, telle la mutation E484K/Q, constitue « *un danger indiscutable* ». En effet, cette mutation en position 484 dans la protéine *spike* a été observée dans de nouveaux variants, dont l'émergence est, répétons-le, favorisée par un niveau élevé de diffusion du virus dans la population. Il apparaît donc que la détection de variants ayant acquis cette mutation constitue un marqueur important pour évaluer l'impact délétère de la pression immunitaire sur l'émergence de variants.

« *Ces variants représentent un risque majeur pour la France à très court terme, risque qui s'accélère s'il est accepté un niveau de circulation non maîtrisée du virus, alors que la vaccination n'a pas atteint le niveau assurant une protection collective* », résumant les spécialistes. Ils soulignent que l'Ile-de-France, qui est la région dans laquelle le taux d'attaque est le plus élevé et l'incidence la plus forte, est également celle dans laquelle le pourcentage de virus présentant la mutation E484K est le plus important.

La course de vitesse entre vaccins et variants perdue

Dans un tel contexte épidémiologique national (et évolutif), et dans la mesure où la situation internationale est jugée sérieuse en raison de la circulation de variants préoccupants, le conseil scientifique considère que « *la cinétique d'accélération de la campagne de vaccination est un élément majeur* ». Il estime ainsi que, à court terme, la stratégie d'accélération du rythme de la vaccination doit concerner les adultes, et qu'il est essentiel de parvenir à réaliser 500 000 vaccinations par jour, y compris durant les week-ends de l'Ascension et de la Pentecôte.

L'instance estime que « *la période difficile se situe entre début mai et fin juin, alors que se poursuivra la course de vitesse entre variants et vaccination, en particulier dans les régions où le virus continue à circuler à un niveau élevé* ». Elle insiste sur le fait qu'il est « *essentiel* » de conserver les mesures de distanciation physique durant cette période. Mais pas seulement. Les spécialistes déclarent qu'il convient, dans le même temps, de dépister les personnes contagieuses asymptomatiques dans le cadre d'une stratégie Tester-tracer/Isoler.

Prendre conscience des enjeux soulevés par la réouverture

Selon le conseil scientifique, il importe que la population comprenne qu'elle a le pouvoir d'agir en maintenant les gestes et les mesures barrières. « *Le relâchement des mesures de restriction ne doit pas être considéré comme un signal de relâchement général* », insistent les spécialistes. Le maintien d'un relâchement contrôlé devrait également s'accompagner d'une adhésion de la population à un dépistage itératif par des tests salivaires et par des autotests antigéniques. Le conseil scientifique en profite pour faire remarquer que le Royaume-Uni autorise depuis le 9 avril ses citoyens à accéder gratuitement à deux autotests rapides par semaine.

Par ailleurs, concernant l'utilisation du pass sanitaire, l'instance souligne qu'il ne permet « *ni de se dispenser du port du masque, ni de renoncer à exiger à une ventilation suffisante des lieux clos* ».

Afin d'envisager plus sereinement le début de l'été, « *nos concitoyens doivent avoir conscience des enjeux soulevés par la réouverture* » et de l'importance de leur adhésion individuelle aux mesures de protection, martèle le conseil scientifique.

Contrôler les frontières

Sur le plan international, dans un contexte de reprise de l'épidémie en partie liée à de nouveaux variants, le conseil scientifique souligne la nécessité de mettre en place un contrôle strict des déplacements aériens en provenance des pays fortement touchés par des variants. Il recommande également de surveiller les vols entre l'Inde et la Réunion en raison de leurs liens particuliers.

Fixer des objectifs sanitaires

Au total, les spécialistes estiment que « *la question fondamentale est celle du niveau auquel on souhaite voir l'incidence des cas se stabiliser, dans un contexte où l'élimination n'est pas envisagée à court terme* », et où le choix de l'exécutif « *s'intègre dans une vision stratégique de vivre avec le virus, y compris à un niveau élevé* ».

Sans le formuler explicitement, le conseil scientifique critique le seuil de 400 cas pour 100 000 habitants, qui est celui fixé par Emmanuel Macron pour permettre une levée des restrictions. Il se borne à souligner que le point essentiel est que l'intensité des mesures de freinage pour se maintenir en plateau doit être identique, que ce plateau soit à 30 000, 10 000 ou 5 000 nouveaux cas par jour, ce qui correspond à des incidences de respectivement 300, 100 ou 50 pour 100 000 par semaine. Or, souligne le conseil scientifique, nos voisins européens visent des niveaux d'incidence bien moins élevés, allant progressivement de 100 à 50 pour 100 000 par semaine. En France, si l'on continuait sur la pente de décroissance actuelle (avec un taux de reproduction effectif de 0,78), il faudrait attendre respectivement le 25 mai et le 15 juin prochain.

Répondant par anticipation à ceux qui espèrent ou pensent que le virus pourrait beaucoup moins circuler en France pendant la période estivale, d'autant que l'on vit alors plus souvent en extérieur, l'instance rappelle que le SARS-CoV-2 a recommencé à circuler l'an dernier de façon active dès le début du mois de juillet, avec un taux de reproduction qui avait atteint 1,5 à la mi-août 2020. S'appuyant sur des données de modélisation, le conseil scientifique estime qu'« *un rebond important de l'épidémie est possible durant la période estivale si les mesures de contrôle sont relâchées trop rapidement, et cela même lorsque l'on considère un rythme important de vaccination* ».

Les prochaines semaines restent incertaines et à risque de reprise épidémique

En conséquence, l'instance estime que les mois à venir seront plus faciles à gérer dans l'hypothèse où l'on parviendrait à vacciner 35 millions de personnes d'ici fin juin. Une première étape de franchie, mais qui ne serait cependant pas définitive, insistent les spécialistes. En revanche, « *les mois qui viennent seront très incertains* » si l'on ne parvenait pas à une incidence inférieure à 100/100 000 par semaine, préviennent-ils.

En cas de quatrième vague, alerte le conseil scientifique, l'épuisement des personnels de santé n'offrira plus les mêmes capacités de prise en charge, en soins critiques en particulier, surtout si cette vague intervenait pendant une canicule estivale.

Marc Gozlan (Suivez-moi sur [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#))

Pour en savoir plus :

[Avis du conseil scientifique Covid-19. 6 mai 2021. Printemps 2021 : Pour une réouverture prudente et maîtrisée avec des objectifs sanitaires.](#)

795
Like



Les rubriques du Monde.fr +

Sur le web +

Partenaires Le Monde +

Les services du Monde +

Les sites du Groupe +

Suivez-nous      [Index actualités](#)

Journal d'information en ligne, Le Monde.fr offre à ses visiteurs un panorama complet de l'actualité. Découvrez chaque jour toute l'info en direct (de la politique à l'économie en passant par le sport et la météo) sur Le Monde.fr, le site de news leader de la presse française en ligne.