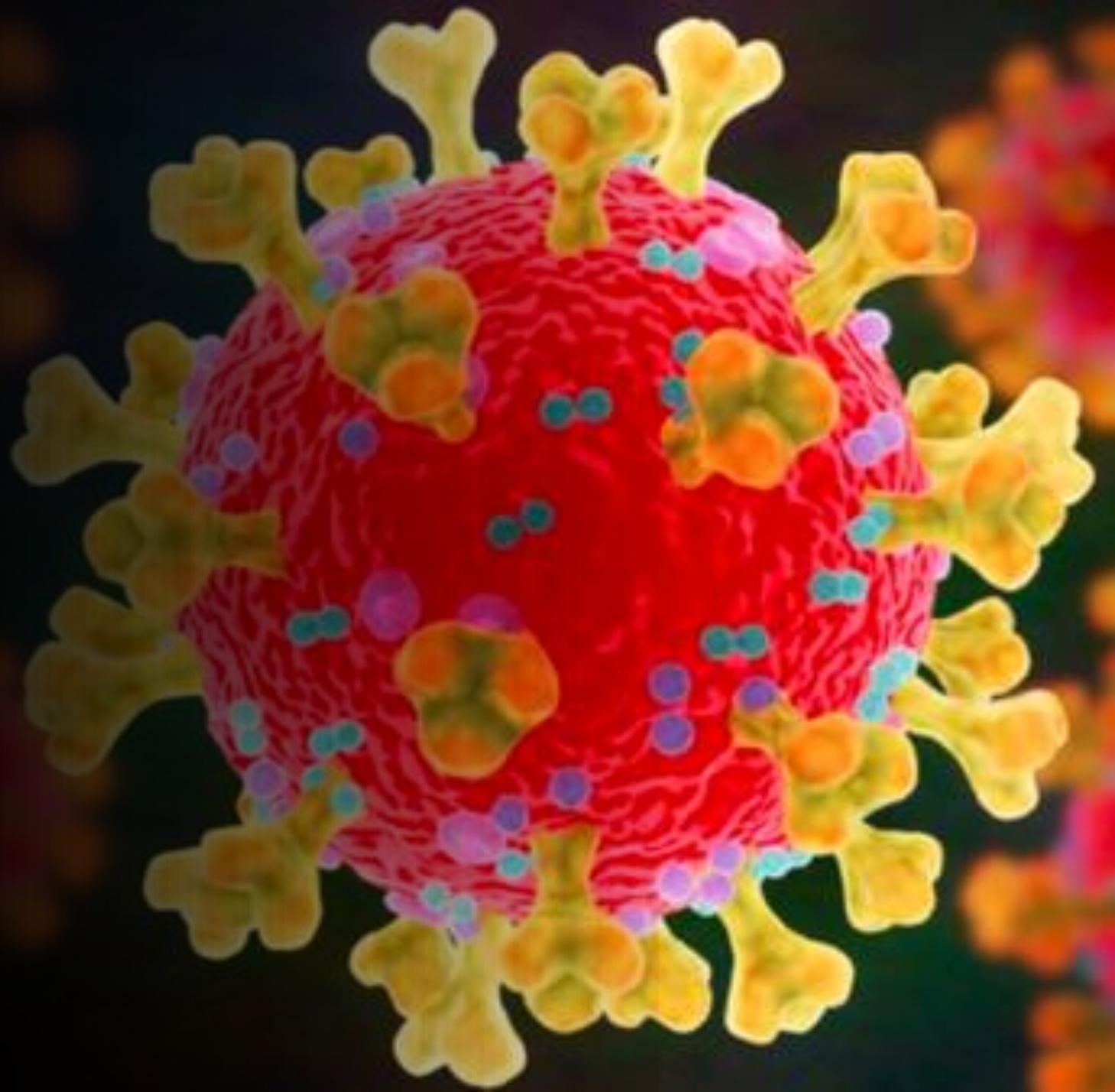


Variants du SARS-Cov-2: Quel impact en pratique?

01/02/2021 – Réunion ARS

Dr Delphine Poitrenaud
Unité Fonctionnelle d'Infectiologie
Régionale
CH Ajaccio



Quelques rappels chronologiques et épidémiologiques

ROYAUME UNI: DÉCOUVERTE
D'UNE INQUIÉTANTE MUTATION
DU COVID.



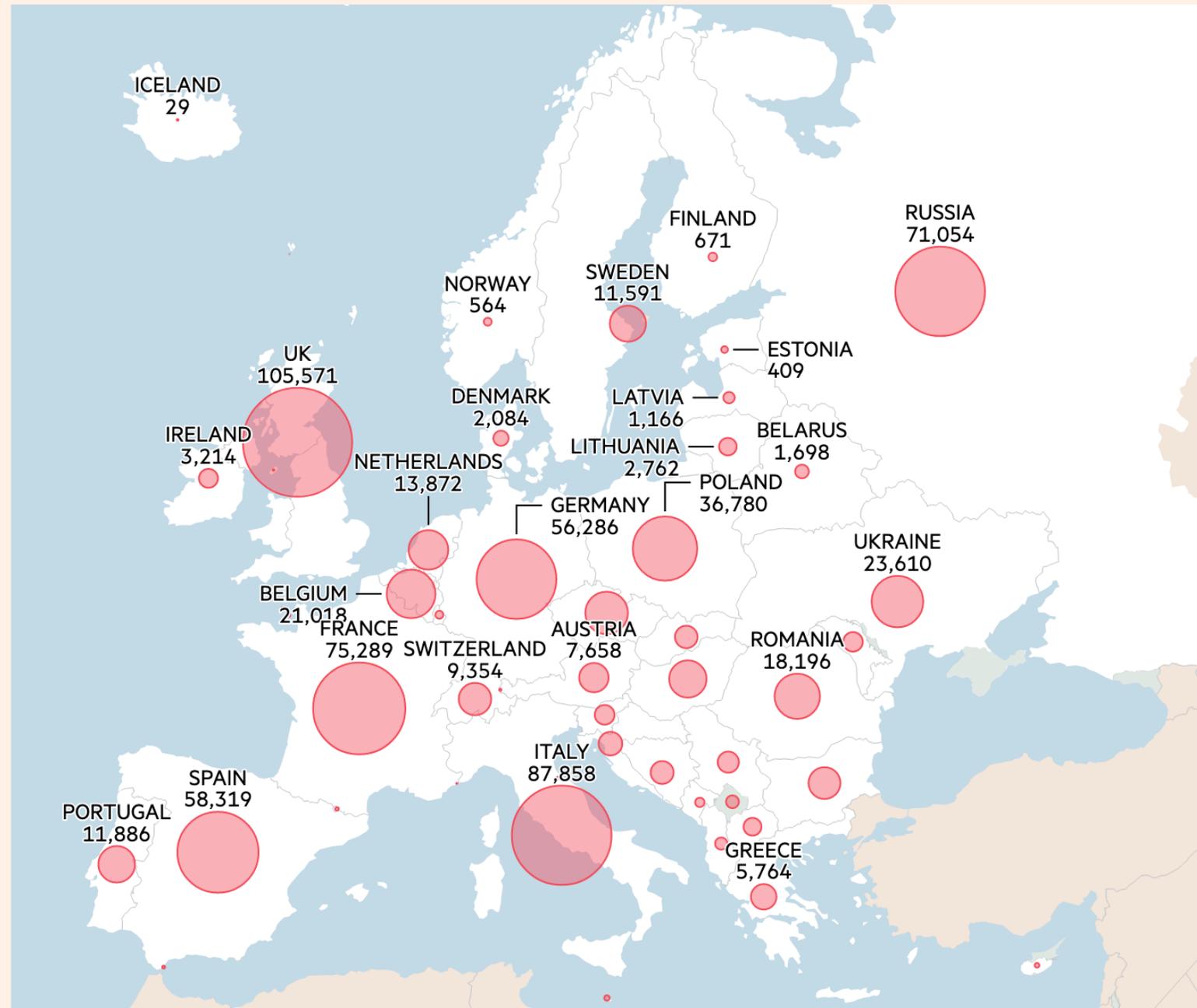
COVID
19

UNE MUTATION EN
ANGLETERRE



Coronavirus situation in Europe

Total deaths as of 6.15pm January 30 GMT



Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink

12 November 2020





Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink

12 November 2020



THREAT ASSESSMENT BRIEF

Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom

20 December 2020



VOC 202012/01 (UK)



Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink

12 November 2020



THREAT ASSESSMENT BRIEF

Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom

20 December 2020



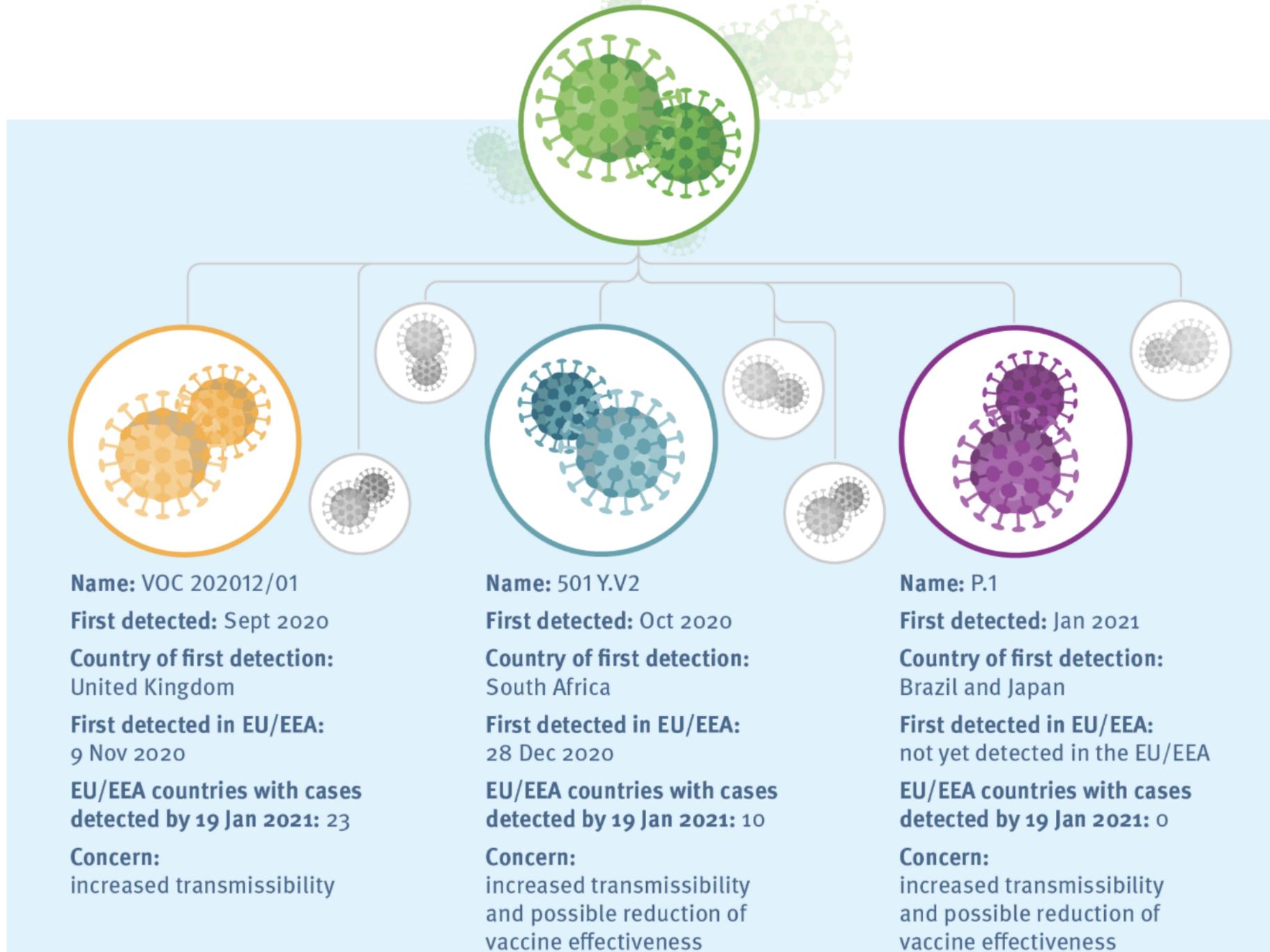
VOC 202012/01 (UK)

RAPID RISK ASSESSMENT

Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA

29 December 2020

VOC 202012/01 (UK)
501Y.V2
(Afrique du Sud)



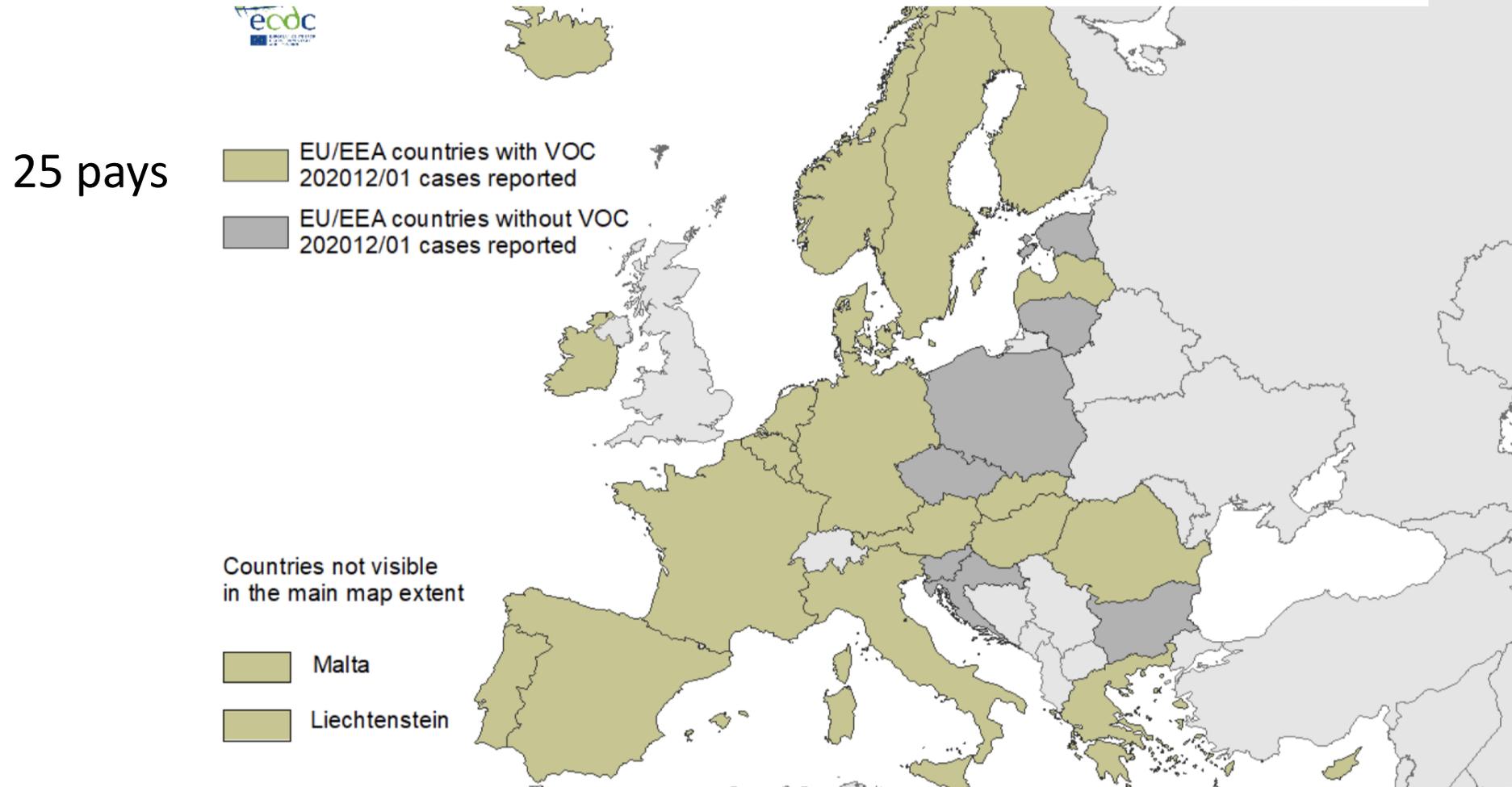
Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update

21 January 2021



Variant anglais
VOC 202012/01

Countries reporting cases of VOC 202012/01 in the EU/EEA, as of 19 January 2021



Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update

21 January 2021



Variant anglais
VOC 202012/01

Countries reporting cases of VOC 202012/01 worldwide, as of 19 January 2021



64 pays
27200 cas notifiés

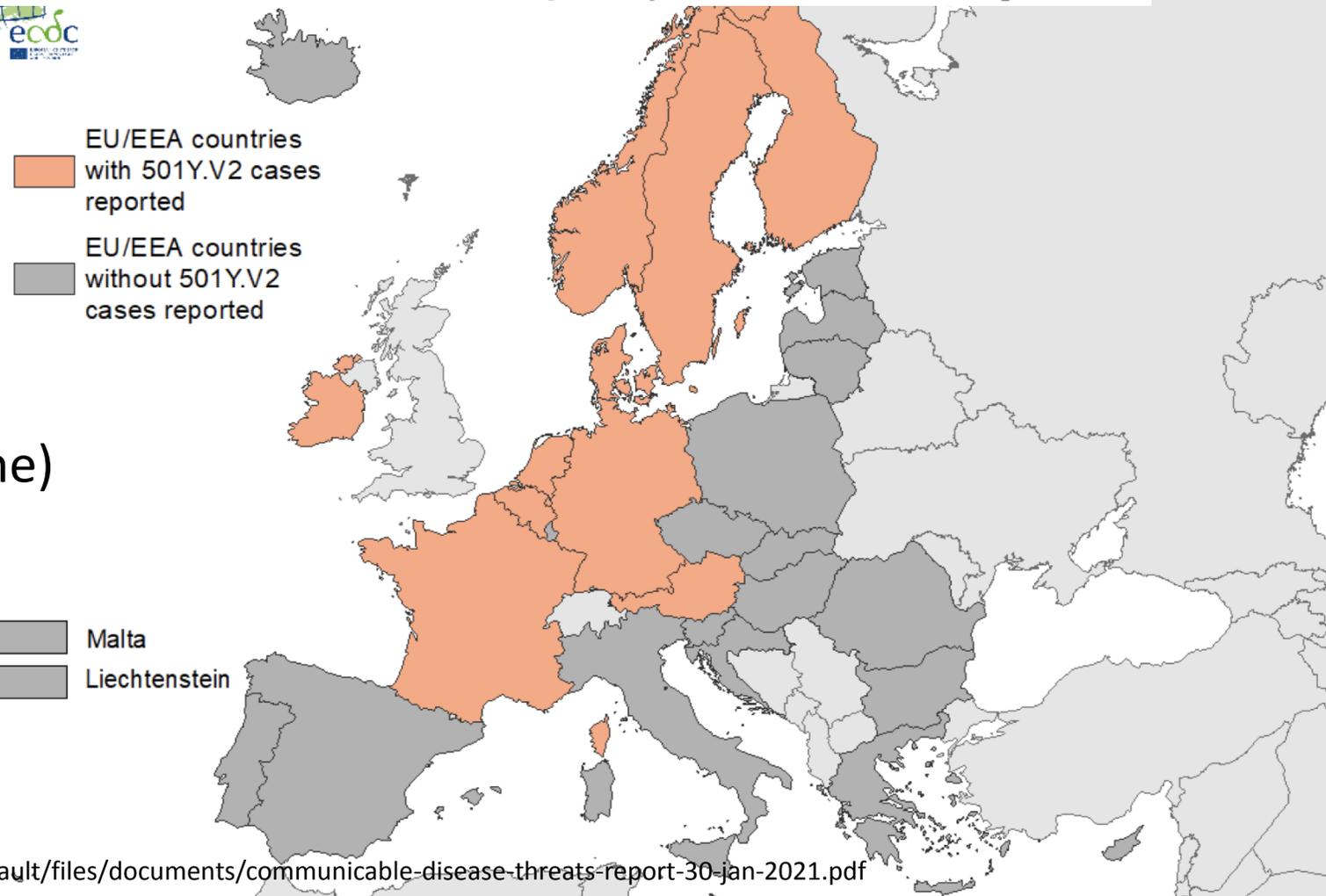
Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update

21 January 2021



**Variant Afrique
du Sud
501Y.V2**

Countries reporting cases of 501Y.V2 in the EU/EEA, as of 19 January 2021



12 pays
(Portugal/Espagne)
60 cas notifiés

Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update

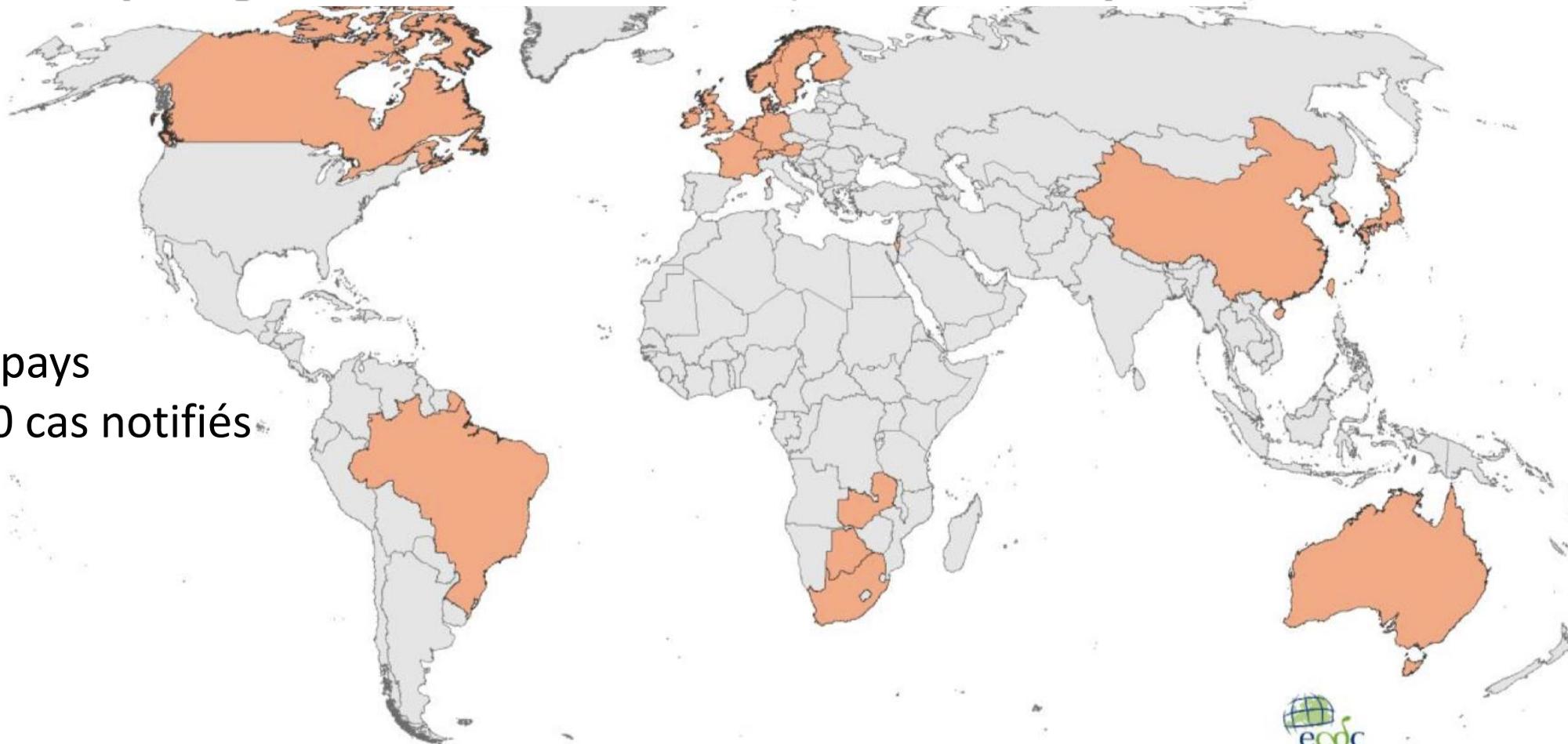
21 January 2021



**Variant Afrique
du Sud
501Y.V2**

Countries reporting cases of 501Y.V2 worldwide, as of 19 January 2021

16 pays
660 cas notifiés



Pourquoi ces alertes ?

Surveillance génomique et investigation : piliers de la stratégie de lutte contre la propagation des variants du SARS-CoV-2

Communiqué de presse
St Maurice, le 8 janvier 2021



Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update



21 January 2021

Note d'alerte du Conseil scientifique COVID-19

22 décembre 2020

Le clone anglais « VUI-UK »

Anticiper une reprise épidémique en Janvier

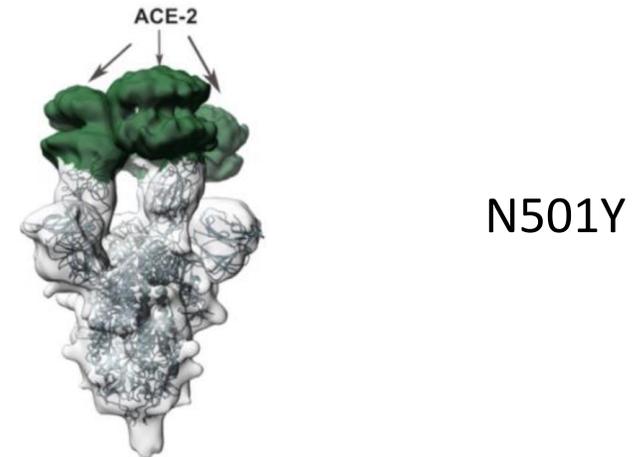
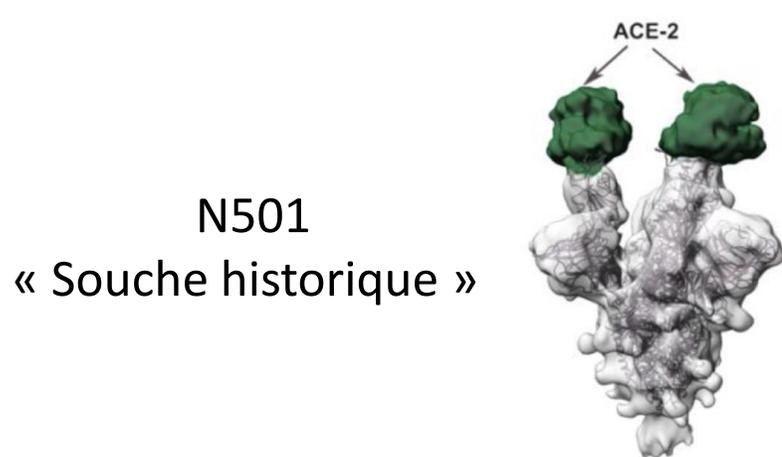
Avis du Conseil scientifique COVID-19

12 janvier 2021

**ENTRE VACCINS ET VARIANTS :
UNE COURSE CONTRE LA MONTRE**

L'enjeux de ces variants SARS-CoV-2 (1)

- Protéine SPIKE (S) =
 - Cible majeure de la réponse immunitaire (cible d' Ac neutralisants)
 - Cible de certains tests diagnostiques
 - Cible de thérapeutiques en développement
- 3 variants -> mutations sur SPIKE, responsables de modifications du « comportement » de ces virus par rapport au virus « historique » et modification de la « conformation du virus »



Reconstitution 3D des complexes d'interactions ACE2 - SPIKE souche Wuhan (N501) vs porteur de la mutation N501Y

L'enjeux de ces variants SARS-CoV-2 (2)

➤ Ce que l'on sait à ce jour:

- augmentation d'affinité du virus pour son récepteur (N501Y) (UK, ADS, Br)
- augmentation de la transmissibilité d'environ 50 % (UK)
- Pas de modification détectée dans la présentation clinique vs la souche « historique »
- Atteinte identique des différentes classes d'âge
- Pas de signe évident d'une augmentation de la sévérité mais peu de recul (variant UK)

L'enjeux de ces variantes SARS-CoV-2 (3)

➤ Les questions pour lesquelles des études complémentaires sont nécessaires...

- **Réinfection possible par les variants?**

Diminution du pouvoir neutralisant des Ac de sérum convalescent sur les variants d'ADS et Br in vitro⁽¹⁾

- **Maintien de l'efficacité des vaccins actuels vis-à-vis des variants?**

- VOC 202012/01 (UK): efficacité réduite après 1ère dose mais apparaît maintenu après la 2^{ème} dose (Moderna et Pfizer) dans études in vitro ^(2, 3)
- 501Y.V2 (Br): Pouvoir neutralisant des plasmas de sujets vaccinés réduit de 6x dans études in vitro⁽³⁾

- **Efficacité des thérapeutiques ciblant la protéine S? (Ac de synthèse)**

1 Penny L Moore et al. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.18.427166v1.full.pdf>

2 Gubta RK et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.19.21249840v1.full.pdf>

3 Kai Wu et al. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1.full.pdf>

L'enjeux de ces variants SARS-CoV-2 (3)

➤ Les craintes pour lesquelles des études complémentaires sont nécessaires..

○ Ré

Dimin
et Br

○ Ma

-
-

Taux et diversité des Ac produits dans les sérums de convalescent/vaccination: impacts?

Quid de la réponse lymphocytaire?

dans études in vitro^{1,2}

variants d'ADS

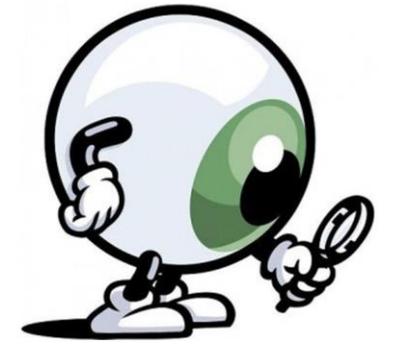
maintenu

it de 6x

○ **Efficacité des thérapeutiques ciblant la protéine S?** (Ac de synthèse)

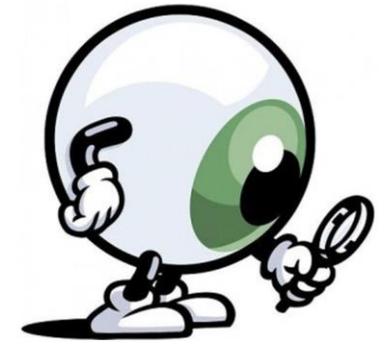
1 Penny L Moore et al. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.18.427166v1.full.pdf>
2 Gubta RK et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.19.21249840v1.full.pdf>
3 Kai Wu et al. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1.full.pdf>

Comment les repérer en pratique ?



- Signes cliniques spécifiques ?
- À l'interrogatoire ?
- RT-PCR ?
- TRA - test antigéniques ?
- Technique de screening ?
- Séquençage ?

Comment les repérer en pratique ?



➤ Signes cliniques spécifiques ?

NON malheureusement

➤ À l'interrogatoire ?

OUI et NON

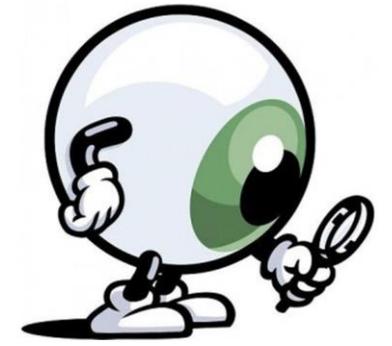
➤ RT-PCR ?

➤ TRA - test antigéniques ?

➤ Technique de screening ?

➤ Séquençage ?

Quels signes d'alerte à l'interrogatoire?



➤ Signes cliniques spécifiques ? NON malheureusement

➤ À l'interrogatoire ? OUI et NON

- Cluster avec situation de taux d'incidence anormalement élevé
- notion de voyage dans une zone de forte circulation du/des variants ou de contact avec une personne revenant d'une zone de forte circulation de variant

MAIS

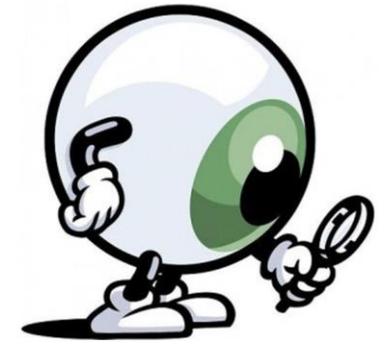
- quasi obsolète pour le variant VOC 202012/01 (UK) (circulation **communautaire autochtone même si** hétérogène sur le territoire français)
- Indispensable encore pour le variant d'Afrique du Sud peu présent sur le territoire
- Capital pour le variant Brésilien car non encore détecté en France métropolitaine.

Comment les repérer en pratique ?



- Signes cliniques spécifiques ? **NON malheureusement**
- À l'interrogatoire ? **OUI et NON**
- RT-PCR ? **OUI et NON**
- TRA - test antigéniques ?
- Technique de screening ?
- Séquençage ?

Quels signes d'alerte à la RT PCR ?



- Signes cliniques spécifiques ? NON malheureusement
- À l'interrogatoire ? OUI et NON
- RT-PCR ? OUI et NON



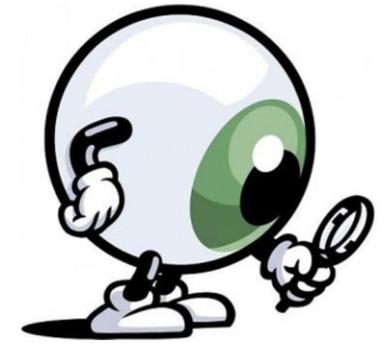
- Permet de diagnostiquer les infections à SARS-CoV-2 issus de virus « historiques » ou des variants (Pas de négativation des tests par les variants - au moins 2 cibles détectées)
- **MAIS pas de possibilité de les identifier en routine**
- **SAUF** pour 1 KIT de RT-PCR (firme Thermo Fisher): « Signal de risque » en faveur du variant UK dès que discordance du résultat (2 cibles positives et la cible S négative) mais nécessite une confirmation (suspicion de délétion 69-70)
- **Possibilité de screening /séquençage du virus par la suite**

Comment les repérer en pratique ?



- Signes cliniques spécifiques ? **NON malheureusement**
- À l'interrogatoire ? **OUI et NON**
- RT-PCR ? **OUI et NON**
- Test Rapides Antigéniques (TRA)? **OUI et NON**
- Technique de screening ?
- Séquençage ?

Repérage via les TRA ?



- Signes cliniques spécifiques ? NON malheureusement
- À l'interrogatoire ? OUI et NON
- RT-PCR ? OUI et NON
- Tests Rapides Antigéniques (TRA) ? **OUI et NON**



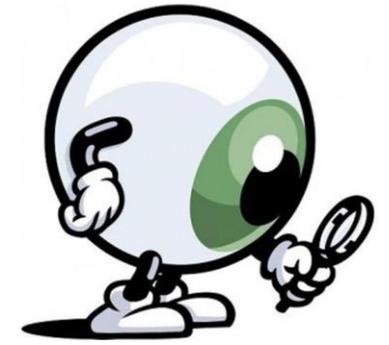
- Détection de la protéine de la nucléocapside du virus SARS-CoV-2 (en France). Pas affectés par les mutations de la protéine SPIKE à priori
- Permet de diagnostiquer les infections à SARS-CoV-2 issus de virus « historiques » ou des variantes
- **MAIS ne permet pas de les identifier ni de screening ou de séquençage par la suite**

Comment les repérer en pratique ?



- Signes cliniques spécifiques ? **NON malheureusement**
- À l'interrogatoire ? **OUI et NON**
- RT-PCR ? **OUI et NON**
- Test Rapides Antigéniques (TRA)? **OUI et NON**
- Technique de screening ? **OUI et NON**
- Séquençage ?

Technique de screening /criblage



➤ Technique de screening ?

OUI et NON

- Détection uniquement de certaines mutations spécifiques aux variants identifiés (VOC202012/01, 501Y.V2, B1.1.28 – dit « Bresilien »). Ne permettrait pas de détecter un nouveau variant.
- Kit RT-PCR TaqPath (Thermo Fisher): **uniquement pour le variant VOC 202012.01** (non spécifique)
- Kits RT-PCR spécifiques des variants (disponibles depuis le 23/01/21)

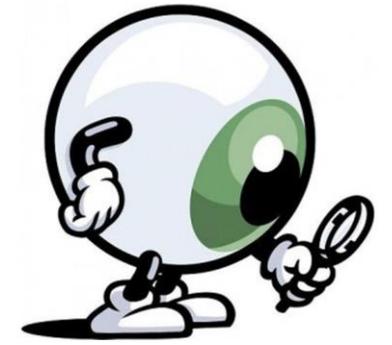
MARS 
Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Message d'Alerte Rapide Sanitaire

« Dès samedi 23 janvier 2021, une seconde RT-PCR de criblage est réalisée à l'ensemble des résultats positifs de RT-PCR. Cette RT-PCR de criblage est réalisée avec l'un des kits détectant une ou plusieurs variantes connues à ce jour et a minima la variante VOC 202012/01 »

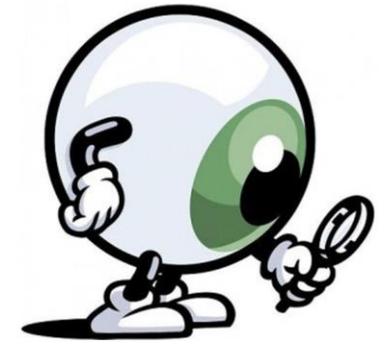
- Non réalisable à partir d'un Test Rapide Antigénique

Comment les repérer en pratique ?



- Signes cliniques spécifiques ? NON malheureusement
- À l'interrogatoire ? OUI et NON
- RT-PCR ? OUI et NON
- Test Rapides Antigéniques (TRA)? OUI et NON
- Technique de screening ? OUI et NON
- Séquençage ? OUI

Séquençage



➤ Séquençage ?

OUI

- Seule technique permettant un séquençage complet du génome viral et donc de déterminer avec certitude un des variants
- Réalisable uniquement si charge virale élevée (Ct<28)
- Permet:
 - L'identification de variants émergents
 - Un suivi épidémiologique régional et national
 - Une veille internationale de l'émergence de nouveaux variants (plateforme GISAID)
- Limites
 - Accessibilité limitée sur le territoire (CNR et laboratoires liés au réseau CNR-ANRS)
 - Indications à ce jour: *prélèvements positifs de personnes de retour de l'étranger sans criblage OU personnes contaminées en clusters ou dans des zones présentant une augmentation forte et inexplicée du taux d'incidence*

Quels sont nos « armes » contre les variants?

Mesures générales visant à la réduction maximale de la circulation virale

Réduire la circulation virale = réduire le risque d'émergence de mutations

- Renforcement et respect strict des mesures de distanciation physique, des gestes barrières et du port du masque
 - mesures de distanciation sociale individuelle



Avis complémentaire à l'avis du 14 janvier 21

« la distance de sécurité entre 2 individus doit être fixée **à au moins 2 mètres** au lieu de « au moins 1 mètre »,

le masque porté en population générale doit répondre à une norme de filtration élevée c'est-à-dire soit en tissu de **catégorie 1 (Afnor)**, soit de **type chirurgical.** »

- mesures collectives

→ **Notamment et primordial pour les personnes vaccinées**



Mesures générales visant à la réduction maximale de la circulation virale



Avis du 14 janvier 2021 nouveaux variants du SARS-CoV-2 (VOC 202012/01 et 501.V2) et Avis complémentaire au 14 janvier du 19-20 janvier 21

- Renforcement majeur du contact tracing (tester, tracer isoler)
 - Isolement immédiat (7 jours) d'un cas positif sans attendre les tests de criblage ++ sans oublier le maintien des mesures barrières renforcées pendant 7 jours après levée d'isolement
 - Mise en œuvre systématique en cas de contact à risque, même **pour les sujets contacts vaccinés**
- Mise en place de mesures visant à limiter fortement les déplacements et les contacts interpersonnels :
 - « *Dont la nature qui reste à définir en fonction des données épidémiologiques surveillées ... mais aussi de ses conséquences sociétales, économiques, psychologiques, relève donc d'une **décision politique** (réduction des déplacements inter-régionaux, généralisation du couvre-feu, voire confinement en région ou généralisé),*
 - *dont l'instauration doit prendre en compte et anticiper la cinétique exponentielle de la circulation du virus comme celle observée au Royaume-Uni. »*

Mesures de surveillance rapprochée et spécifique de la diffusion des variants émergents sur le territoire



Avis du 14 janvier 2021 nouveaux variants du SARS-CoV-2 (VOC 202012/01 et 501.V2) et Avis complémentaire au 14 janvier du 19-20 janvier 21

- Organisation par le CNR des virus des infections respiratoires, d'un réseau capable d'identifier les variants émergents (laboratoires liés au réseau CNR-ANRS)
 - Criblage systématique de toutes RT-PCR positives
 - Séquencage de prélèvements positifs de personnes de retour de l'étranger sans criblage OU personnes contaminées en clusters ou dans des zones présentant une augmentation forte et inexplicquée du taux d'incidence
- Recherche systématique des variants émergents à l'occasion de campagnes de dépistage itératives du SARS-CoV-2 sur le territoire.

MARS  22 janvier 2021
Message d'Alerte Rapide Sanitaire

Mesures visant à réduire l'introduction et la diffusion des variants émergents en provenance de l'étranger sur le territoire national



Avis du 14 janvier 2021 nouveaux variants du SARS-CoV-2 (VOC 202012/01 et 501.V2) et Avis complémentaire au 14 janvier du 19-20 janvier 21

- Limiter au maximum les déplacements vers les zones de circulation des variants d'intérêt et au retour de ces zones.
- A partir du dimanche 31 janvier, toute entrée en France et toute sortie du territoire à destination ou en provenance d'un pays extérieur à l'Union européenne sont interdites, **sauf motif impérieux**. Toute arrivée est conditionnée par: une RT-PCR négative < 72h + isolement de 7j + Test RT PCR à J7. *
- Les entrées en France, y compris pour l'Union européenne, sont conditionnées à la présentation d'un test PCR négatif.
- Les déplacements dans les Outre-mer sont autorisés uniquement **sur motif impérieux**.

Mesures visant à réduire l'introduction et la diffusion des variants émergents sur le territoire régional ?



- Modalités d'entrée en Corse à ce jour: test (RT-PCR ou TRA) < 72h
 - Stratégie du filet de pêcheur à « grosse maille ».
 - Repère les personnes positives mais pas celles en incubation
 - « *Le test n'est pas un passeport d'immunité* »
 - Personnes ayant un test négatif souvent faussement rassurées et pourraient prendre plus de risque

- Réflexion à mener sur une communication spécifique à destination
 - Des personnes arrivant sur la Corse pour un séjour
 - Des résidents Corse effectuant un séjour sur le continent (même 24h)
- ➔ Sur la nécessité d'un respect strict des mesures barrières dans les zones à plus forte incidence de la maladie ou à plus forte circulation des variants
- ➔ ET la nécessité d'un maintien strict des mesures barrières dans les 7 jours suivant le retour sur le territoire (avec test en cas de symptômes)

- Profiter de « l'avantage insulaire »

Intensification majeure de la campagne de vaccination contre le SARS-CoV-2



Avis du Conseil scientifique COVID-19

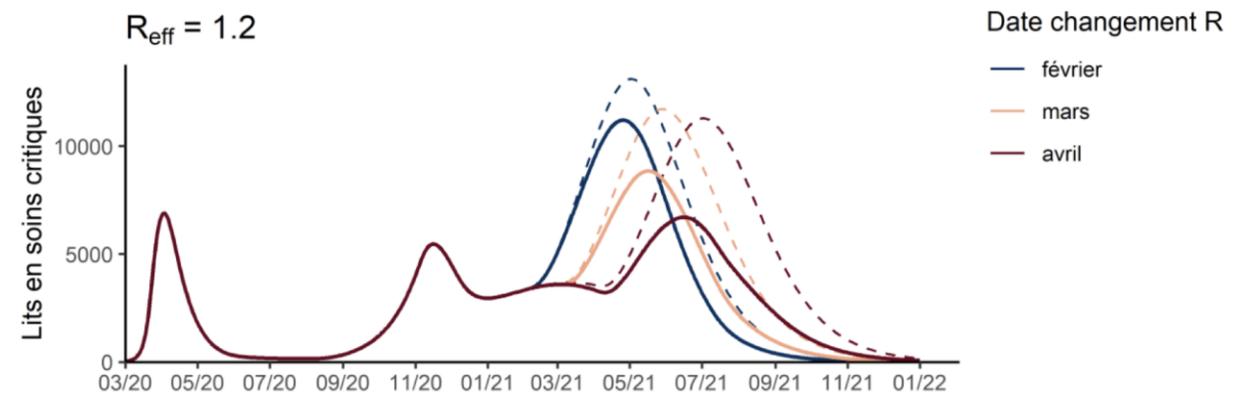
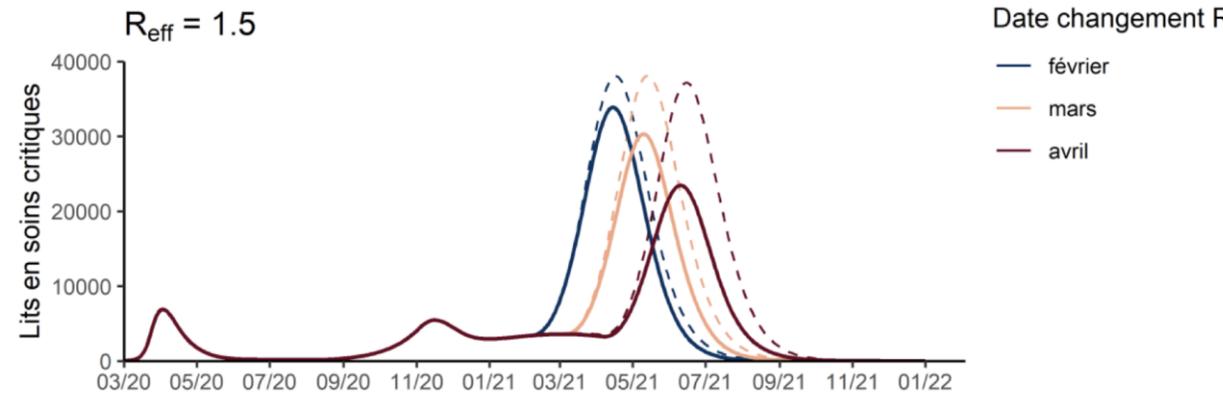
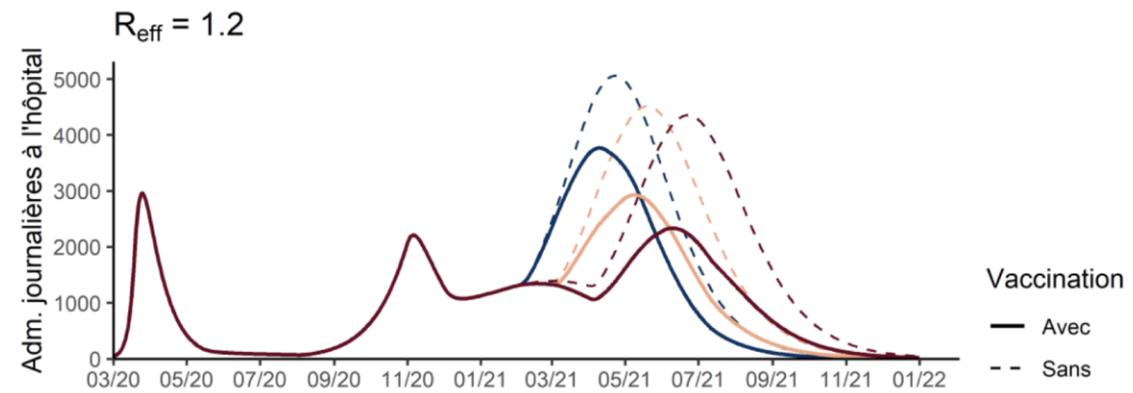
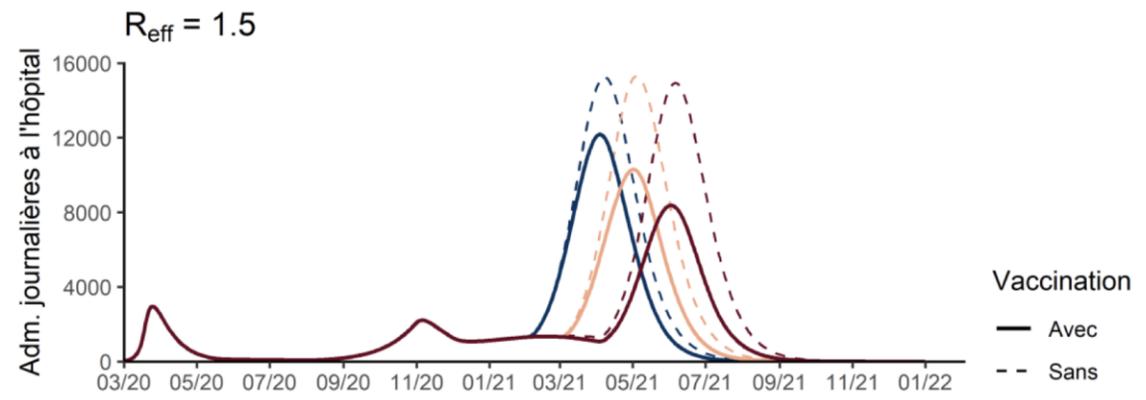
12 janvier 2021

**ENTRE VACCINS ET VARIANTS :
UNE COURSE CONTRE LA MONTRE**

- Vaccination : seul moyen médical de prévention des formes graves et des décès à court terme (vacciner rapidement les personnes > 65 ans et/ou porteuses de comorbidités)
- Période inter dose = période à risque/ critique car quantité moindre d'Ac et possibilité d'exercer une pression de sélection sur le virus en cas d'infection (émergence de résistance?) -> Mesures barrières renforcées
- **L'efficacité des vaccins n'est pas démontrée pour réduire la transmission.**
 - La vaccination de la population plus jeune pour réduire la circulation du virus : pas un objectif immédiat
 - Le maintien des mesures barrières est indispensable
- En cas d'infection COVID chez un sujet vacciné, nécessité de séquençage de la souche

Scenarii du conseil scientifique

Avis du Conseil scientifique COVID-19
12 janvier 2021
**ENTRE VACCINS ET VARIANTS :
UNE COURSE CONTRE LA MONTRE**



Impact de l'épidémie sur la système de santé en fonction de la vaccination et du début de l'augmentation de la transmissibilité du virus

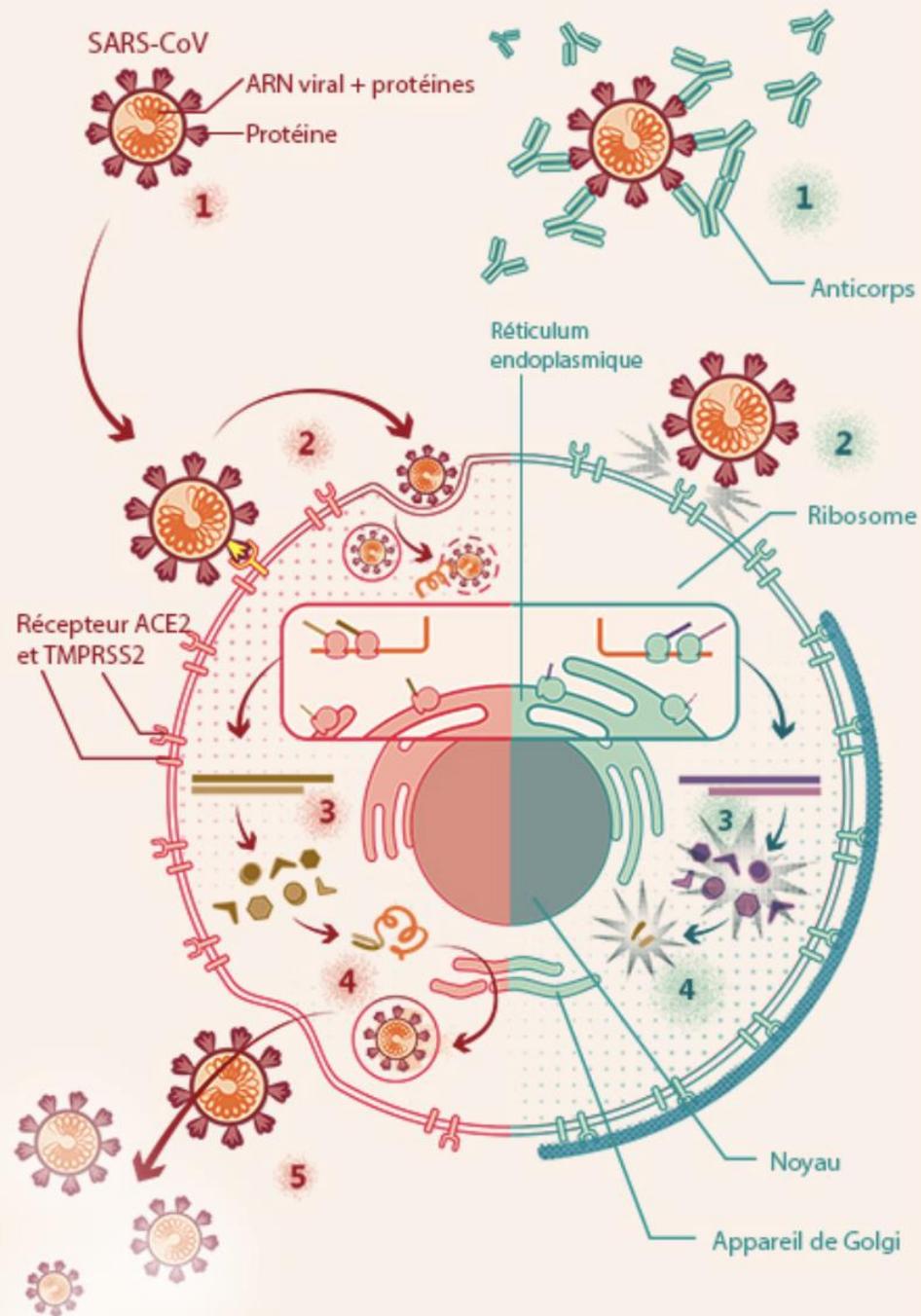
Idem + mesures de contrôle externes

Take Home messages

- Prise en charge identique des infections à SARS CoV 2 pour les variants ou pour les infections à « virus historiques » (diagnostic clinique, isolement, thérapeutique ..)
- Des éléments d'orientation dès l'interrogatoire pour les variants Br et SAF
- Collaboration rapprochée indispensable entre cliniciens et biologistes (contexte patient) et criblage systématique de toutes les RT PCR positives.
- Nécessité d'une réduction maximale de la circulation virale (mesures barrières/contacts)
- Intensification de la vaccination (tension d'approvisionnement/ priorisant les + vulnérables)
- Les personnes vaccinées
 - Peuvent être « contact à risque » d'un cas / isolées et testées à J7 comme les « non vaccinées »
 - Maintien indispensable des mesures barrières dans l'attente des données d'efficacité vaccinale sur la transmission du virus
 - Période « d'inter-dose » nécessitant une vigilance particulière car potentiellement à risque pour la collectivité
 - Séquençage indispensable en cas d'infection à SARS CoV 2

Merci de votre attention





Cycle viral du SARS-CoV-2

- 1** Grâce aux protéines Spike présentes à sa surface, le SARS-CoV-2 s'accroche à une cellule au niveau d'un récepteur nommé ACE2 et du corécepteur TMPRSS2.
- 2** Le virus est alors internalisé par cette cellule et y libère son contenu, en particulier son matériel génétique.
- 3** L'ARN viral est immédiatement traduit par la machinerie cellulaire en une longue chaîne protéique, qui est ensuite découpée par protéolyse pour former des protéines virales nécessaires à la suite des opérations.
- 4** Elles vont en particulier permettre la synthèse de nouvelles copies du génome du virus et d'ARN messager permettant eux-même la synthèse des protéines de structure du virus.
- 5** Une fois tous ces composants synthétisés, ils s'auto-assemblent pour former des nouveaux virions, qui s'échapperont de la cellule pour aller infecter les voisins.

Pistes pour la mise au point de traitements antiviraux

- 1 Bloquer le virus avant qu'il infecte les cellules**
Des anticorps pourraient conduire à la destruction du virus avant même qu'il ne pénètre dans une cellule pour s'y multiplier, ou bloquer son entrée.
- 2 Bloquer le récepteur ACE2 ou le corécepteur TMPRSS2**
Des inhibiteurs du récepteur et/ou du corécepteur du virus pourraient stopper le virus à l'entrée dans nos cellules.
- 3 Bloquer l'expression des protéines virales**
En empêchant la synthèse des protéines nécessaires à sa réplication, on bloquerait le cycle du virus. L'inhibition de différents acteurs de cette étape peut être envisagée.
- 4 Bloquer la réplication du génome viral**
Inhiber la synthèse de nouvelles copies de son génome est une autre option. Là encore, les cibles thérapeutiques possibles sont multiples.