



Actualités et perspectives sur les variants COVID-19

Bruno Lina

Lab Virology, IAI, Nat Ref Centre for respiratory viruses, Hospices Civils de Lyon, F-69004, Lyon

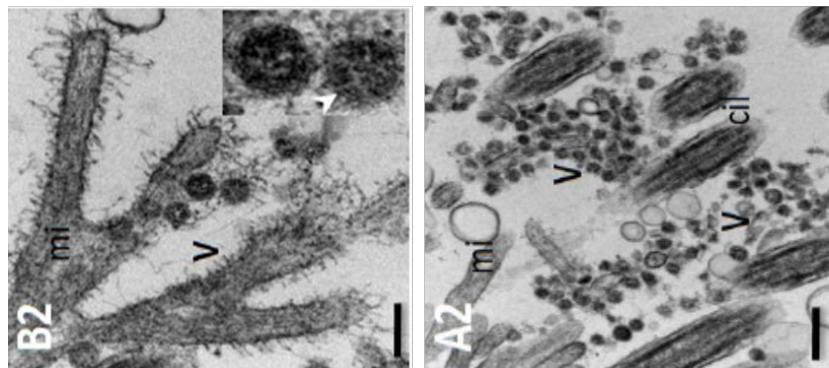
Virpath, CIRI, Université de Lyon, INSERM, CNRS, ENS de Lyon, F-69372, Lyon

Les histoires d'introduction des coronavirus

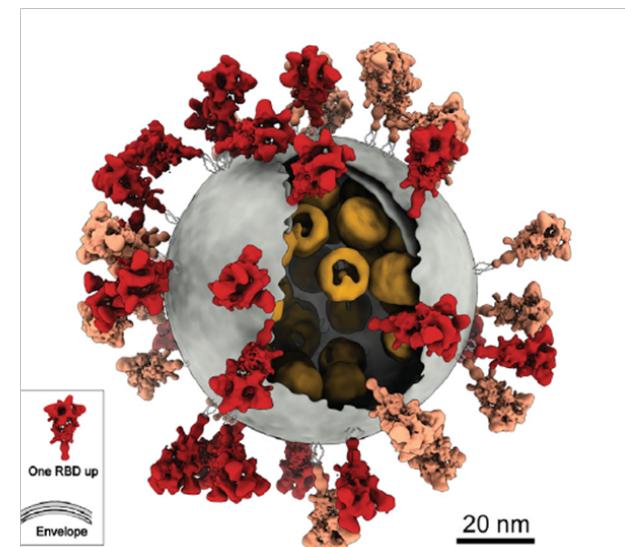
Coronavirus humain (HCoV)	Origine possible (hypothèse)	Hôte intermédiaire identifié	Date d'émergence (détermination du MRCA)	Circulation chez l'humain
HCoV-229E <i>Alphacoronavirus</i>		 Camelidae, <i>Alpaca</i> sp.	Début XIX ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-NL63 <i>Alphacoronavirus</i>		?	XIII ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-OC43 <i>Betacoronavirus</i> Clade A		 Bovidae	Fin XIX ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-HKU1 <i>Betacoronavirus</i> Clade A			?	Ubiquitaire, saisonnier
SARS-CoV <i>Betacoronavirus</i> Clade B		 <i>Panthera larvata</i> (civette)	2002	Pandémie décembre 2002 – juillet 2003 Arrêt de la circulation
MERS-CoV <i>Betacoronavirus</i> Clade C		 <i>Camelus dromedarius</i>	2012	Circulation péninsule arabique. Risque pandémique lié aux voyages

Vabret A, 2019

Le virus SARS-CoV-2

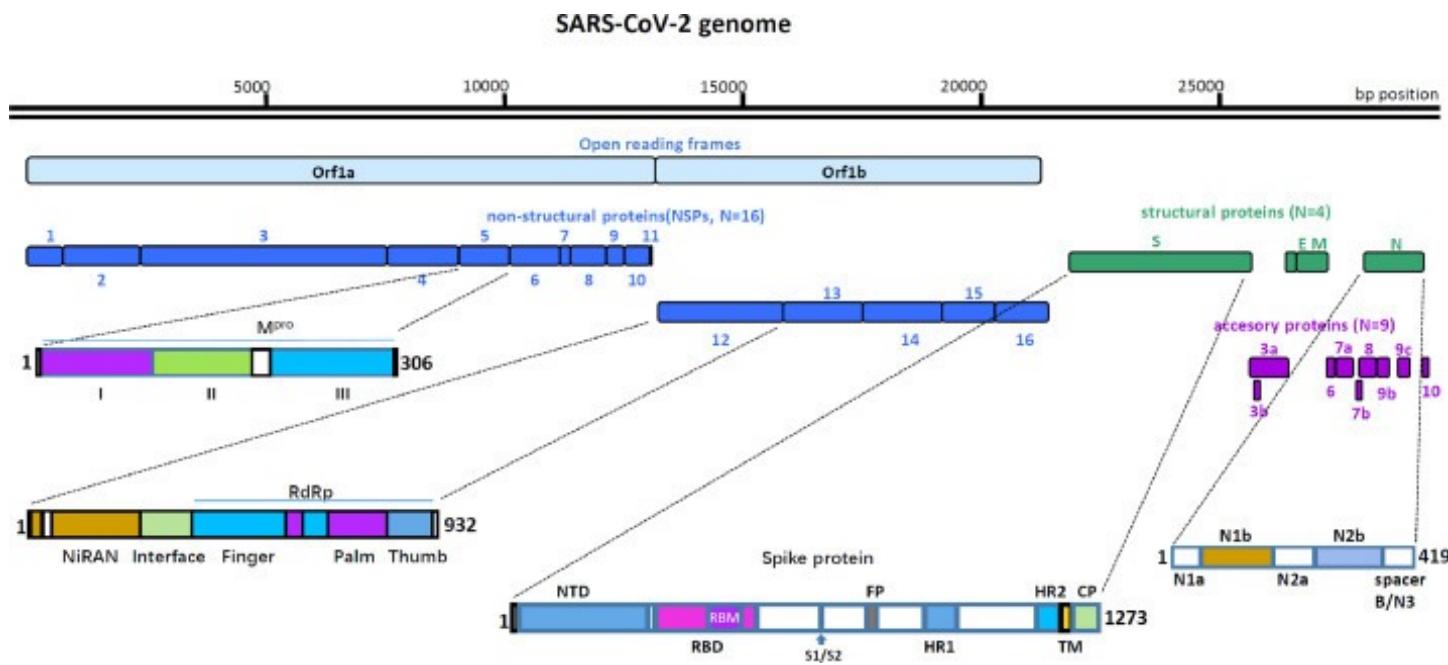


Pizzorno MA et al, 2020



Yao H et al, 2020

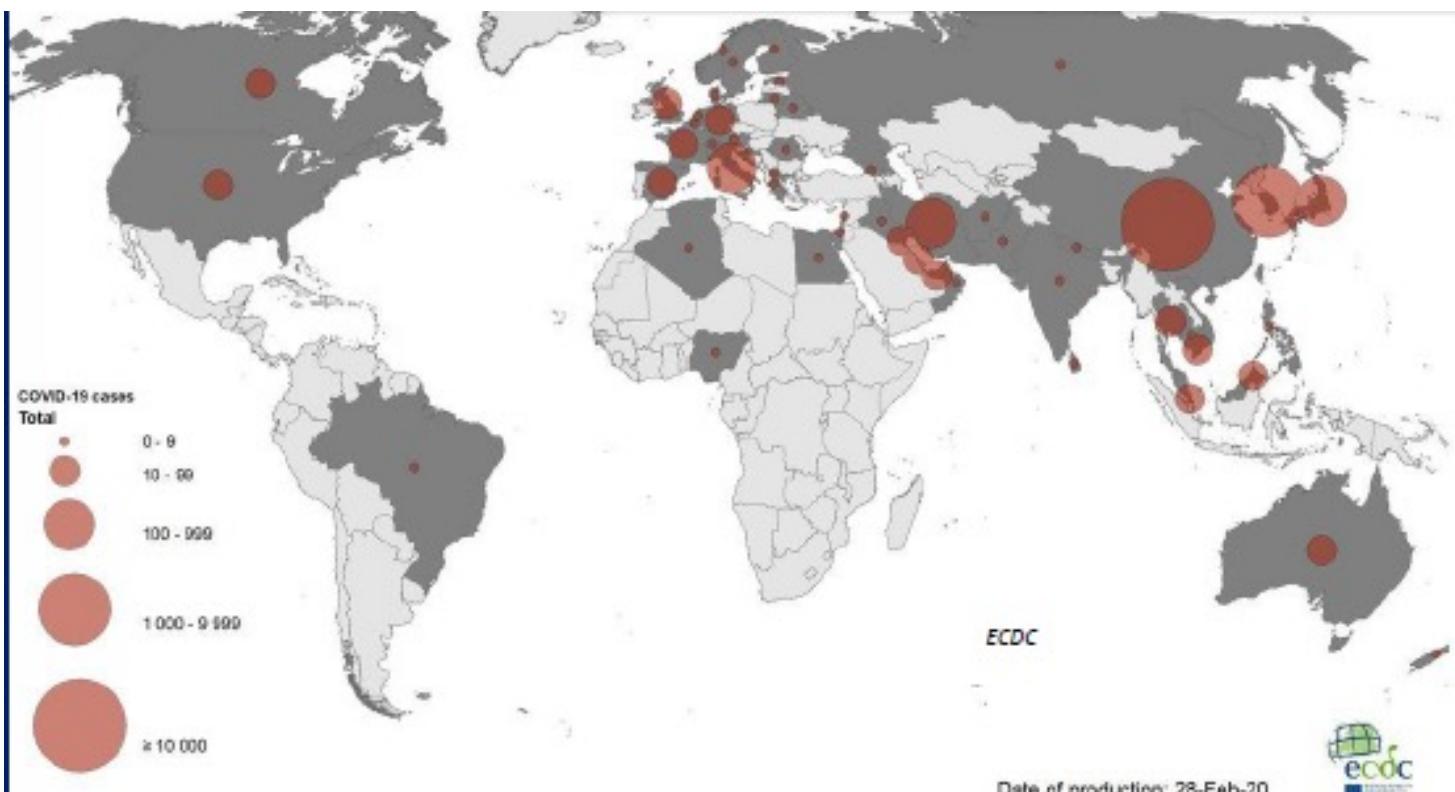
Organisation génomique

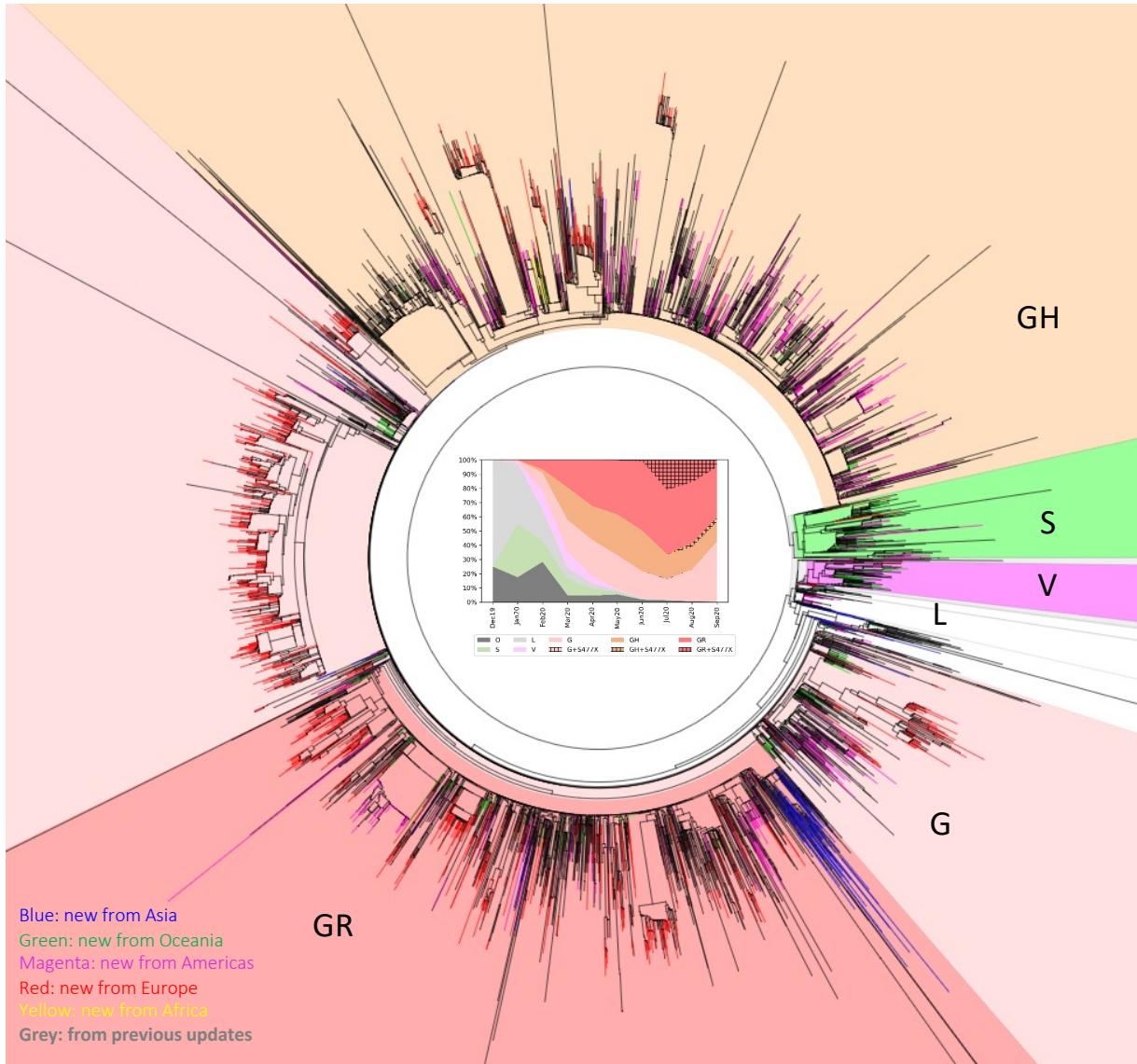


L'introduction du virus : la temps de l'émergence précoce



Le temps de la diffusion (fin février)





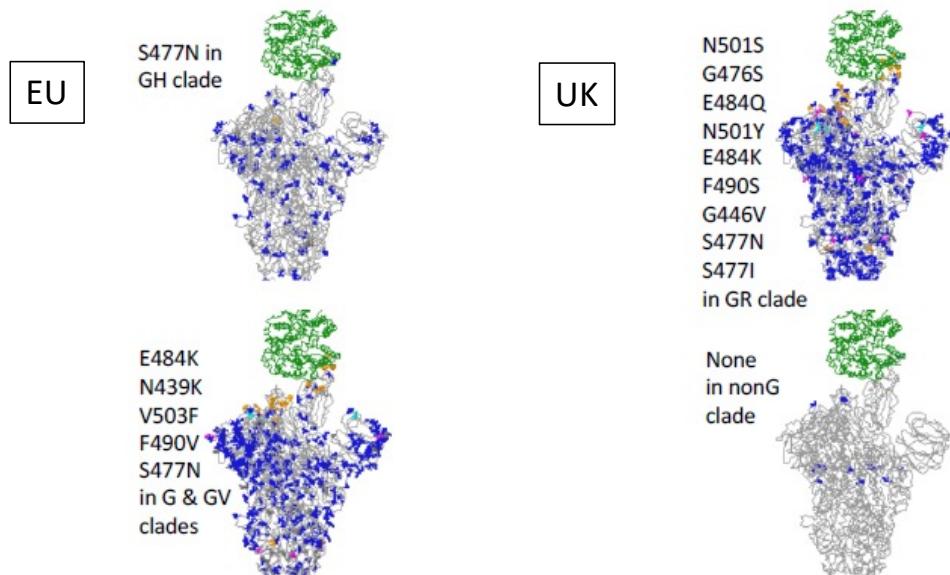
Etat de la diversité moléculaire
 2020-10-16

D614G

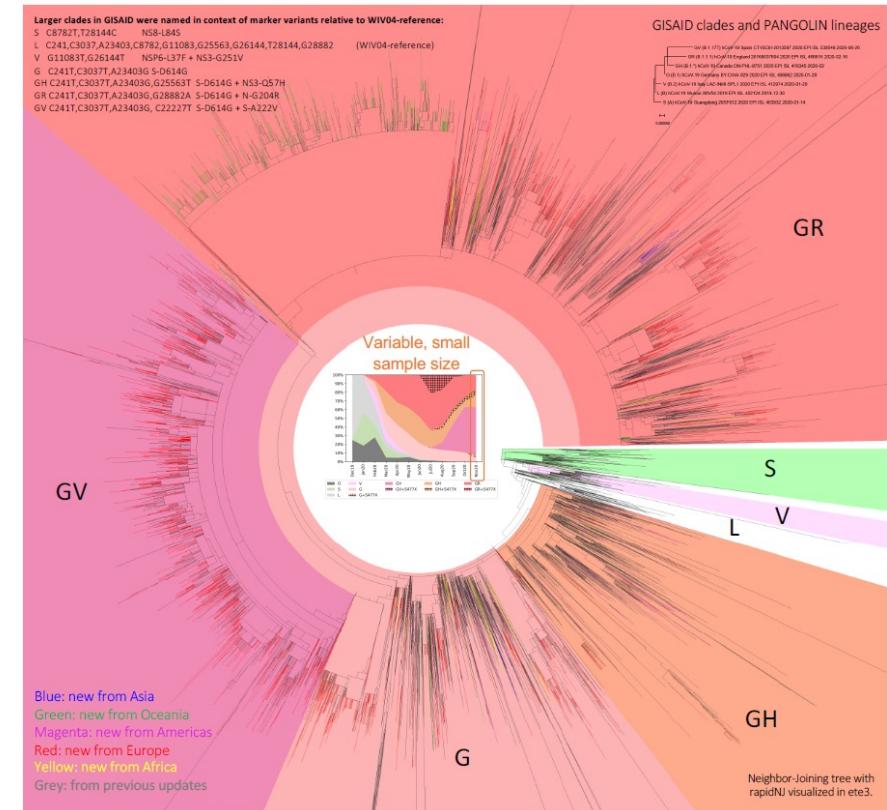
by BII/GIS, A*STAR Singapore



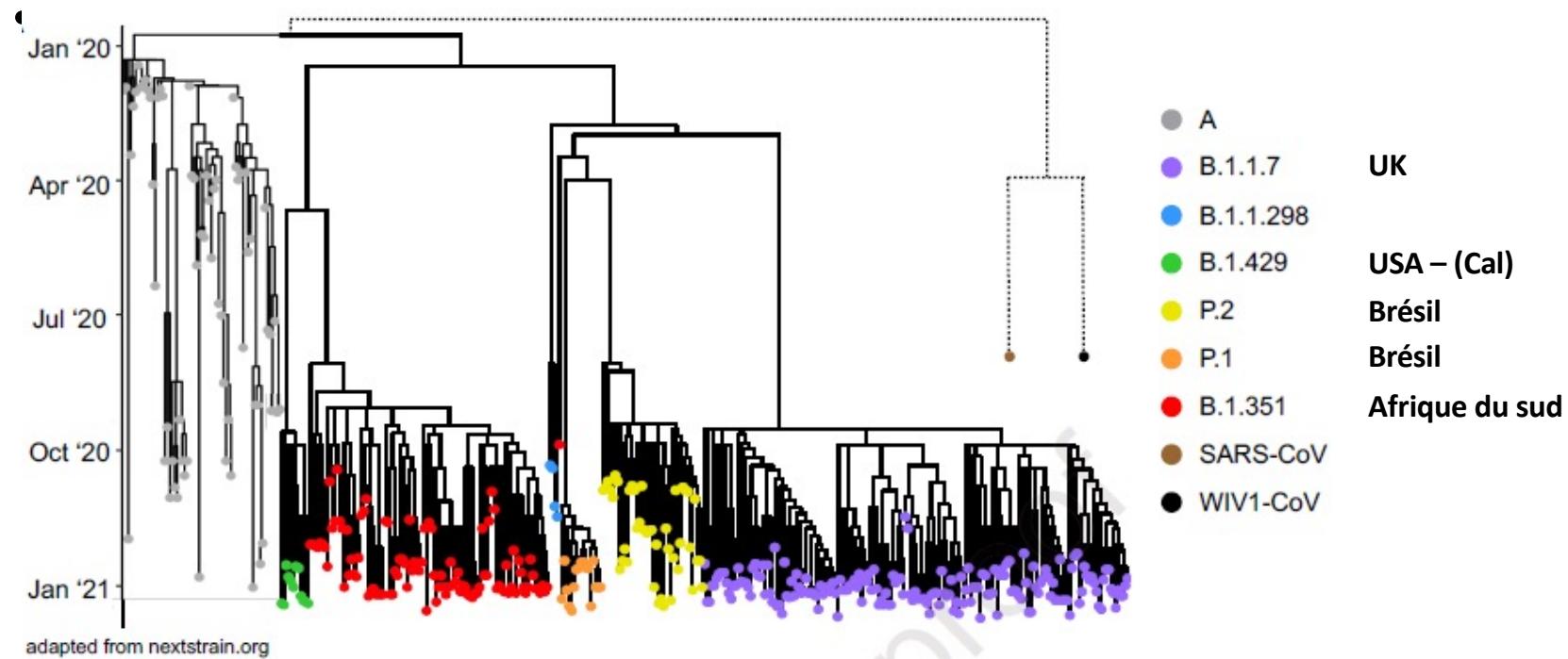
Evolution des virus: données extraites de GISAID



GISAID



Le temps de l'évolution adaptative : l'émergence des variants

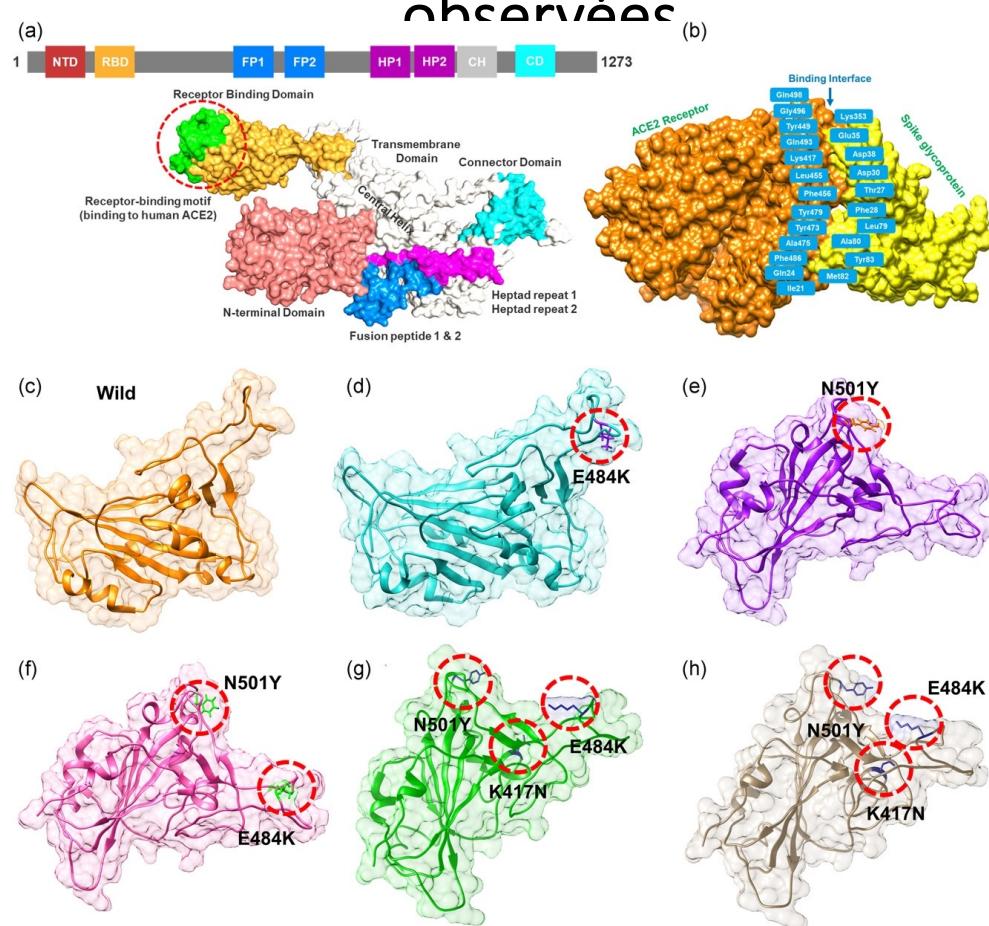


Garcia-Beltram WF, Cell 2021

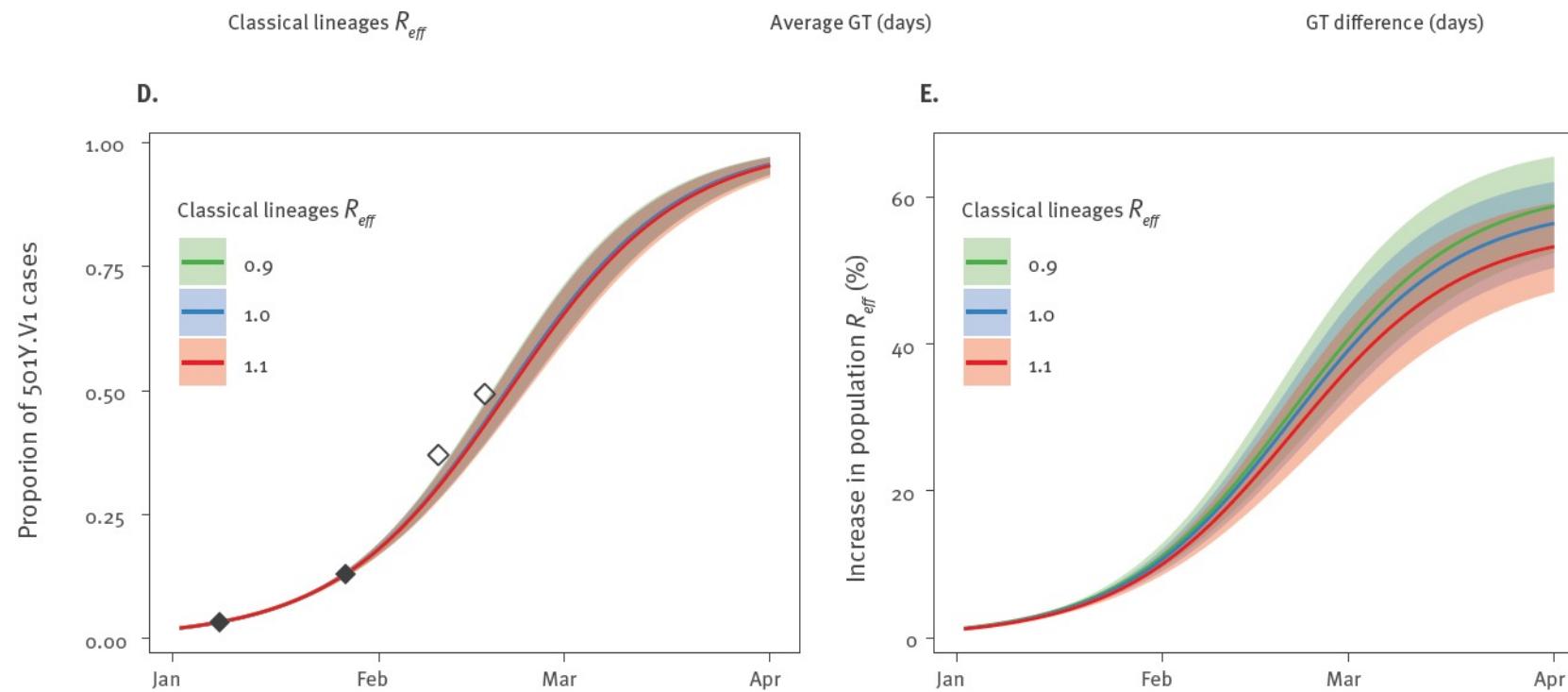
La logique de l'émergence des variants

- Les variants de transmission
- Les variants d'échappement immunitaire
- Les variants combinés

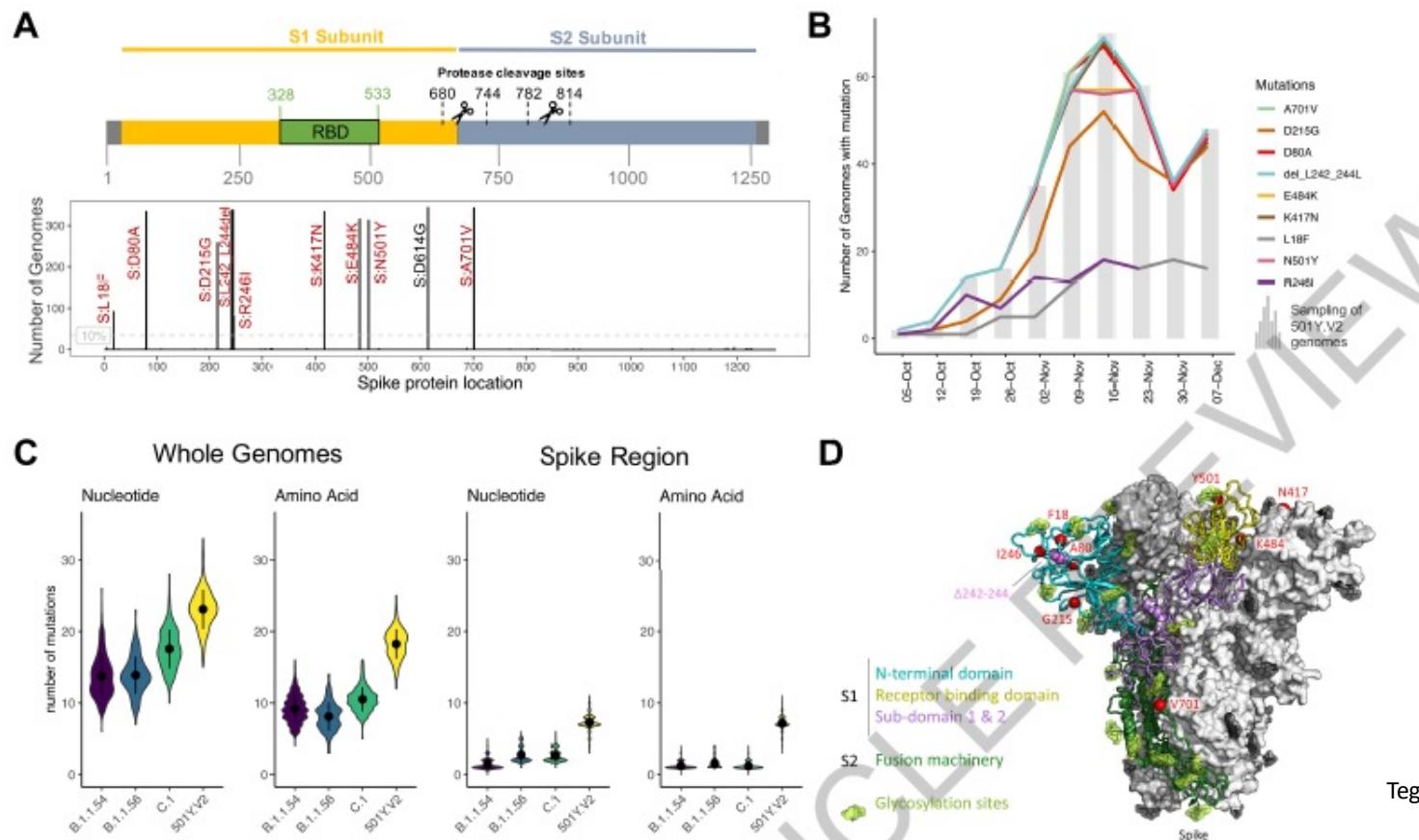
Structure du RBS et impact des principales mutations observées



Niveau attendu de circulation du variant UK en France (transmission)



L'émergence du variant B.1.351 au Brésil (échappement et transmission)



Tegally H et al, Nature 2021

Les caractéristiques des 4 variants préoccupants (VOC)

Variant “Britannique”

Lignée: B.1.1.7

Variant : 20I/501Y.V1

Substitution RBD : **N501Y**

NB: UK → identification de n'importe quel cas ou B.1.1.7 à acquérir E484K

Variant “Sud Africain”

Lignée: B.1.351

Variant : 20H/501Y.V2

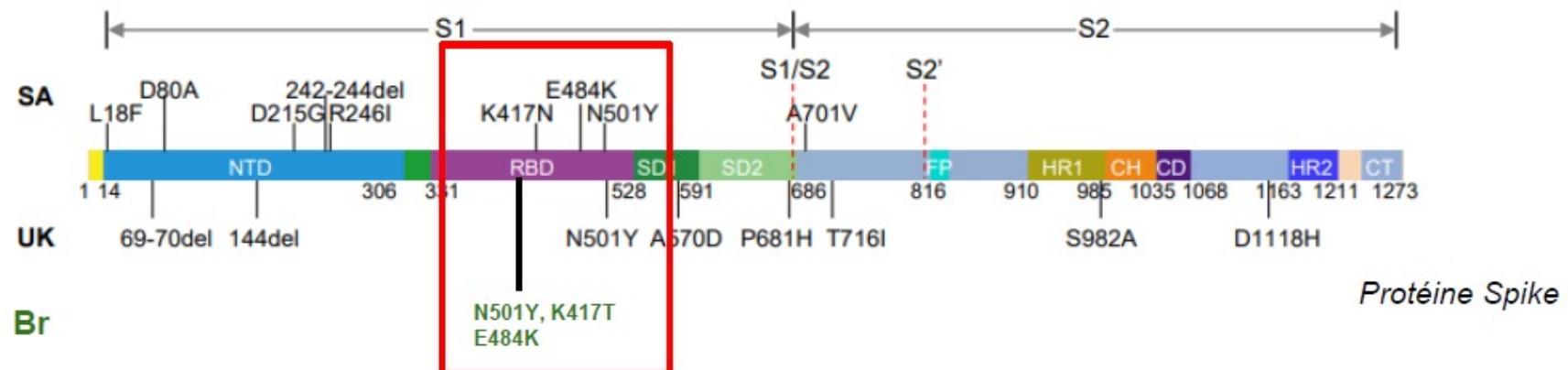
Substitutions RBD : **N501Y, K417N, E484K**

Variant “Brésilien”

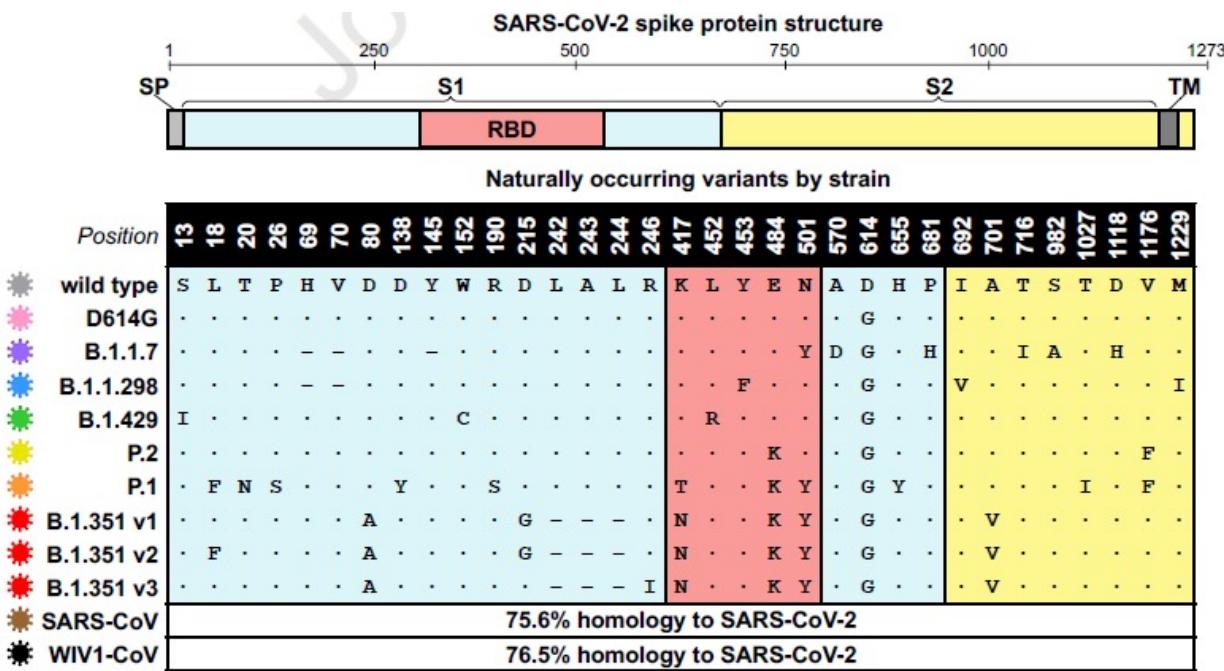
Lignée: P.1 ou B.1.1.248

Variant : 20J/501Y.V3

Substitutions RBD : **N501Y, K417T, E484K**

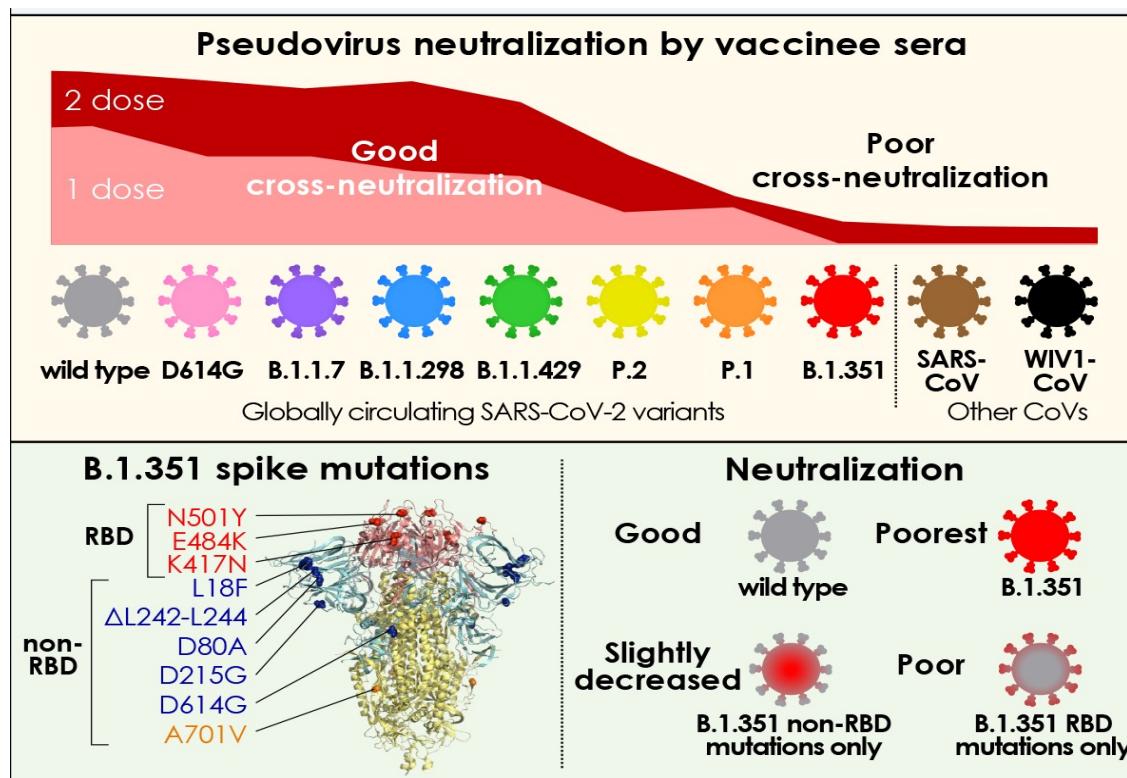


Evolutions dans le domaine de la Spike



Garcia-Beltram WF, Cell 2021

Impact sur la réponse immunitaire post –vaccinale des mutations associées aux variants

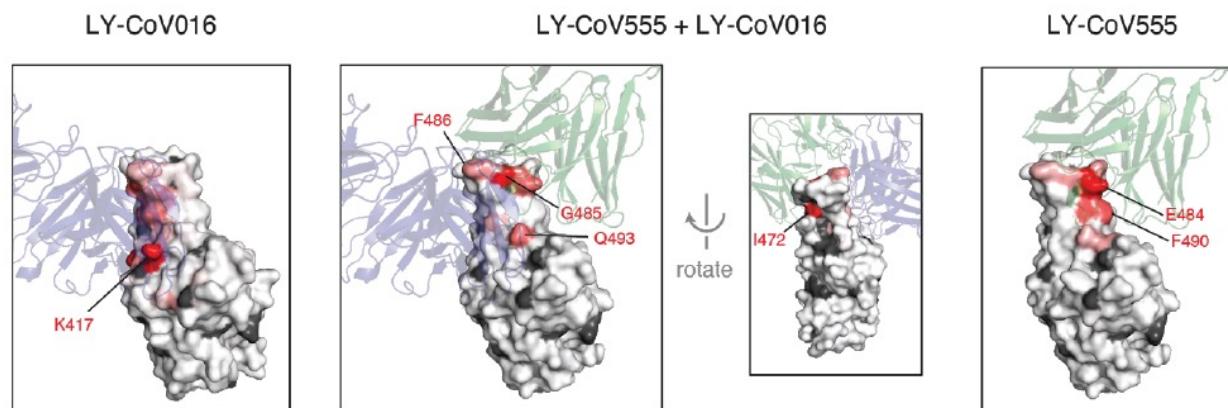


Garcia-Beltram WF, Cell 2021

Echappement cocktails monoclonaux

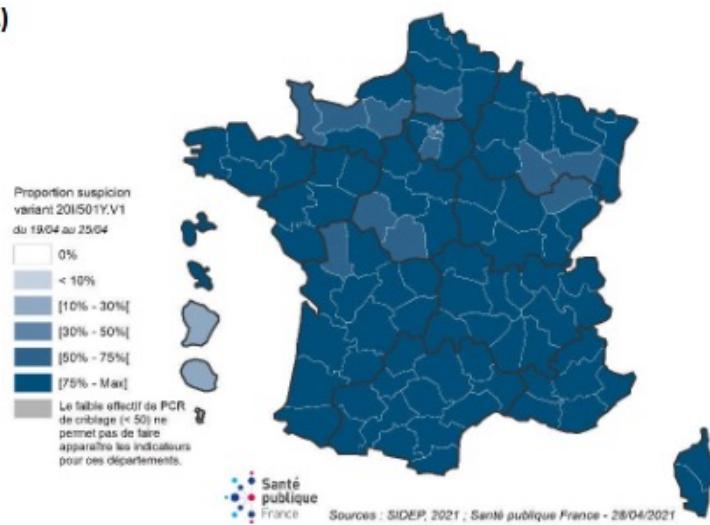
mutation	LY-CoV555 fold change IC ₅₀ *	LY-CoV016 fold change IC ₅₀ *
K417N	0.12	>1000
E484K	>1000	3.5
N501Y	1.0	2.6

* neutralization assays from Wang et al. [14]

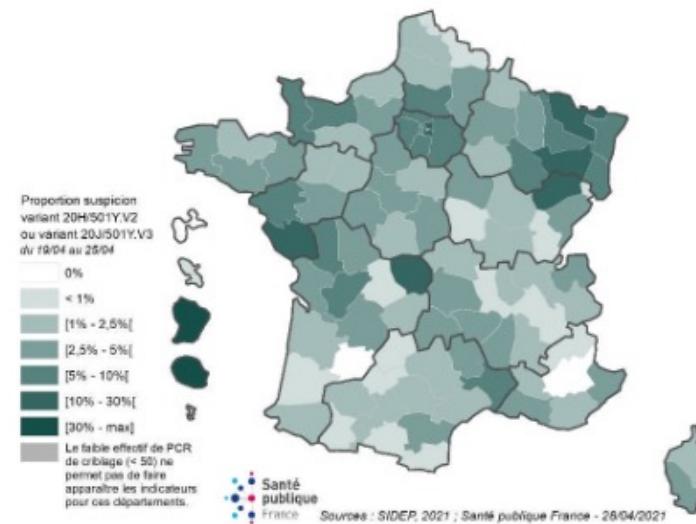


Niveau de circulation des variants en France

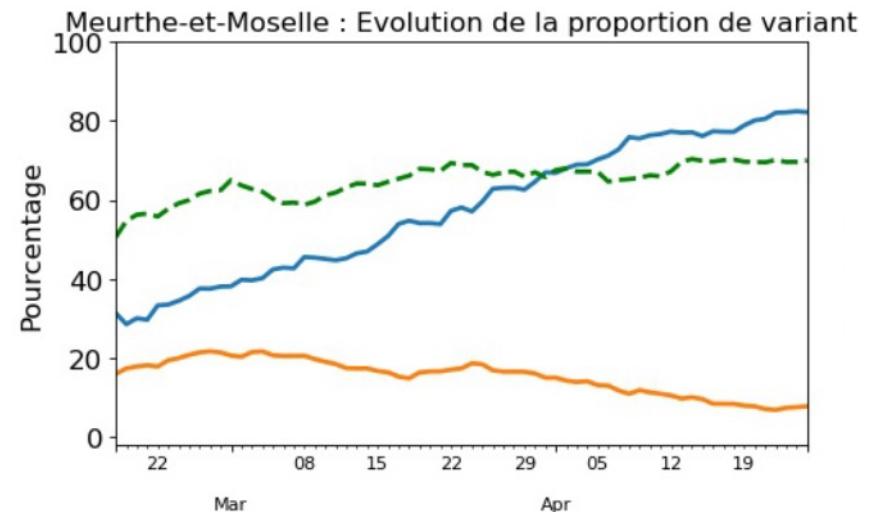
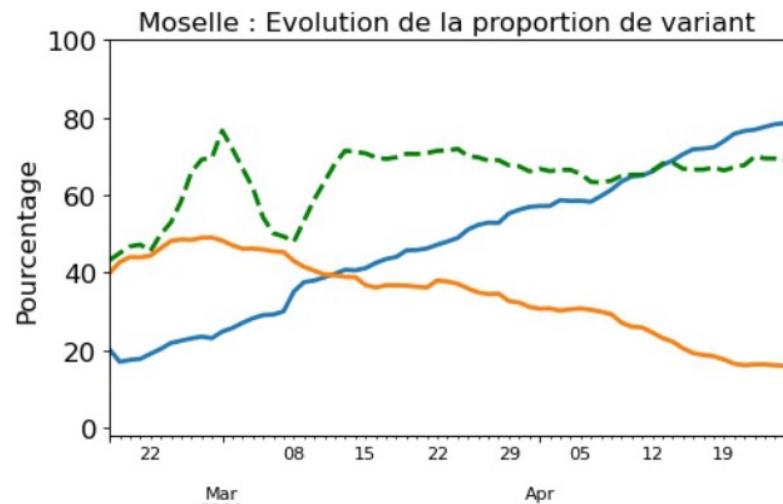
A)



B)



Exemple des évolutions des variants en co-circulation



Données SPF

Les variants circulant en France (30 avril 2021)

V450M						R				R		R		R				
L452R										N*								
S477N	N										(K) ^f							N
T478K						A												
V483A							K	K	K	K*	Q ⁱ				K	K	K	
E484K/Q		K/Q	K	K														
S494P																		
N501Y/T		Y	Y	Y	Y	Y				Y			T					
A570D	D	D																
Q613H																		
D614G	G	G	G	G	G		G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	
A653V						V												
H655Y					Y	Y	Y						Y					
G669S							S											
Q677H					(H)		H											
P681H/R	H	H						H			R						H	
A701V			V						V									
T716I	I	I											I					

Echappement vaccins

- Plus grande « stabilité » des vaccins ARNm
- Pas de différence notable avec le variant B.1.1.7
- Perte de protection des AC sérique avec les variants B.1.351 et P1 (liée à la mutation 484 et potentiellement 417)
- Pas de données clinique d'efficacité vaccinale (pour l'instant)

Conclusion

- Les virus évoluent avec des finalités
 - D'échappement au contrôle par les NPI
 - D'échappement à la pression immunitaire
- Les données sur les impact des différentes mutations s'accumulent, mais sont encore incomplètes
- Une surveillance étroite est en place (criblage et séquençage)
- L'évolution reste imprévisible même si il semble y avoir une convergence évolutive
- C'est la course au variant le plus « fit »



MERCI

Respiratory virus National Reference Center (NRC) :

NGS team

Antonin Bal (PhD Student)

Grégory Destras (PhD Student)

Grégory Quéromès (PhD Student)

Hadrien Regue (Bioinformatician)

Gwendolyne Burfin (technician)

Solenne Brun (technician)

Pr Florence Morfin

Dr Alexandre Gaymard

Dr Emilie Frobert

Dr Martine Valette

Pr Bruno Lina

Public resources for SARS-CoV-2 genome analysis :

- GISAID
- NextStrain
- COV-GLUE

Virpath lab (Université de Lyon)

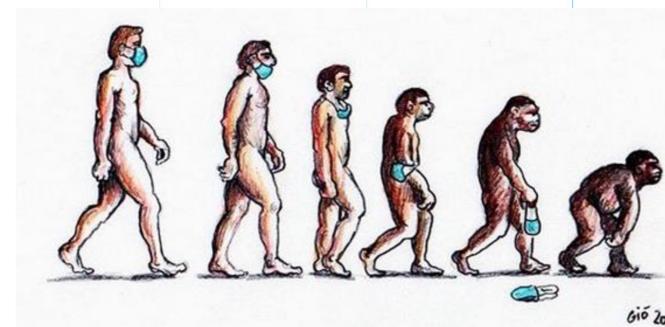
Dr Olivier Terrier

Dr Manuel Rosa-Calatrava

Mario Andres Pizzorno (Post-Doc)

Claire Nicolas de Lamballerie (Post-Doc)

Aurelien Traversier (technician)



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON