

Les scientifiques intrigués par de nouvelles mutations du SARS-CoV-2

L'annonce, par le ministre britannique de la santé, de l'abondance d'un variant dans le sud de l'Angleterre relance les spéculations sur la possible apparition de souches plus virulentes et réfractaires à la vaccination.

Par [David Larousserie](#)

Publié le 16 décembre 2020 à 19h30 - Mis à jour le 18 décembre 2020 à 09h05

S.D614G, S.N501Y, S.N439K, S.H69/V70, S.S477N... Ces codes étranges sont surveillés comme le lait sur le feu par les virologues. Ils désignent en effet des parties d'une protéine-clé du virus responsable du Covid-19, la spicule, qui donne cette forme hérissée au SARS-CoV-2 et grâce à laquelle il s'accroche aux cellules humaines avant de les infecter.

C'est aussi la molécule [sur laquelle repose l'action des vaccins](#) qui « l'imitent » pour stimuler la production d'anticorps. Alors, tout changement dans cette protéine pourrait modifier le comportement du virus vers une infectiosité ou une virulence plus grande. Ou encore amoindrir l'efficacité des vaccins.

Preuve du caractère sensible de la question, lundi 14 décembre, une déclaration du ministre britannique de la santé, Matt Hancock, a inquiété : une nouvelle lignée virale aurait été détectée avec une plus grande fréquence dans le pays. Aussitôt, le [consortium COG-UK](#) (Covid Genomics Consortium), qui séquence à tour de bras des génomes du virus, a « ouvert une enquête » sur cette souche mystérieuse. Elle comporte plus d'une douzaine de mutations, dont au moins deux sur la fameuse spicule.

Depuis un an, le virus a peu bougé

L'une de ces mutations est un changement du 501^e acide aminé sur les 1 273 constituant la protéine, dans la zone qui sert à l'accrochage sur les cellules. Dans la base de données Gisaïd, qui collecte les génomes mondiaux afin de les rendre disponibles aux chercheurs, il y en a déjà plus de 2 000 qui présentent cette variante (sur 267 600 séquences recensées). L'autre mutation est l'absence des 69^e et 70^e acides aminés. Ceux-ci n'interviennent pas dans la liaison, mais ce changement est susceptible de modifier la forme dans l'espace de la protéine et, ainsi, d'induire potentiellement de nouveaux effets. Au total, 4 916 séquences similaires sont déjà présentes dans Gisaïd.

Seulement une trentaine de « lettres » de la séquence génomique, sur 30 000, et 15 acides aminés, séparent les actuels virus en circulation des premiers

Ces mutations ne sont pas nouvelles. Les délétions (pertes de matériel génétique) aux positions 69 et 70, par exemple, ont été vues dès février en Allemagne et en Thaïlande. Mais, en Angleterre, 350 séquences présentant ces deux types de mutations simultanément ont été récemment comptabilisées. « *Il faut se méfier des constats d'augmentation du nombre de ces séquences car l'Angleterre ou le Danemark, qui en ont recensé beaucoup, sont aussi des pays qui séquent le plus* », souligne François Balloux, de l'University College de Londres. Avec ses collègues, cet été, il a aussi calculé que, dans les 40 000 séquences analysées, aucune mutation recensée n'était le signe d'une

augmentation de la transmission. « *Le hasard peut expliquer l'apparente augmentation locale de certaines mutations, par exemple à la suite d'un événement de superpropagation* », précise le chercheur.

Le virus, depuis un an, a en réalité peu bougé, rappelle une équipe de l'Institut Pasteur dans les [Comptes rendus de l'Académie des sciences](#), le 24 novembre : seulement une trentaine de « lettres » de la séquence génomique, sur 30 000, et 15 acides aminés, séparent les actuels virus en circulation des premiers. Régulièrement, le consortium GISAID conclut ses bulletins hebdomadaires recensant les « nouvelles » mutations en les qualifiant de « *non connues pour être liées à plus de sévérité* ».

Article réservé à nos abonnés Lire aussi [Covid-19 : peu d'indices qu'une mutation ait rendu le virus plus bénin](#)

Dénombrer ces mutations n'est aussi que la première étape pour savoir si elles concernent un changement de comportement. Il faut ensuite lier ces génomes à des données épidémiologiques, puis tester en laboratoire ces souches in vitro ou sur des animaux. C'est long et difficile, comme le montre l'attention portée à la mutation dite [D614G](#) de la spicule. Sa présence dominante dans certaines régions de la planète avait fait craindre une évolution du virus. Plusieurs travaux ont conclu à un léger accroissement de la charge virale et de la transmission, mais pas de la virulence. En outre, les modifications moléculaires induites ne perturbent pas l'action des anticorps.

Possible « échappement de la réponse immunitaire »

Cependant, la nouvelle lignée signalée en Angleterre a des particularités intrigantes. François Balloux note ainsi que la 501^e position est la même que celle qui a été modifiée dans l'adaptation du virus aux visons, observée notamment au Danemark (mais avec un autre acide aminé). La même aussi qui est concernée lorsque l'on force le virus à s'adapter aux souris. L'association entre autant de mutations fait penser également à certains spécialistes que le virus aurait pu évoluer, non pas seulement en sautant d'un hôte à l'autre, mais au sein des cellules d'un même patient, qui aurait hébergé longtemps le SARS-CoV-2.

Article réservé à nos abonnés Lire aussi [Covid-19 : le Danemark décide d'abattre 17 millions de visons](#)

Surtout, une équipe de l'université de Cambridge, dans une prépublication [mise en ligne le 11 décembre](#), a aussi remarqué, sur un malade immunodéprimé traité plusieurs fois par du plasma de convalescent pendant cent jours, que le virus avait évolué, avec notamment l'apparition... de la délétion 69/70. Et que le patient ne répondait plus au traitement. Les chercheurs concluent à un possible « *échappement de la réponse immunitaire* », autrement dit le scénario redouté, qui fait que les anticorps apportés par le plasma ne sont plus aussi efficaces.

« *L'exemple du patient anglais est particulier car il était immunodéprimé, donc il est difficile de généraliser. En outre, les vaccins s'appuient sur l'ensemble de la spicule et plusieurs anticorps sont produits, donc la plupart pourraient continuer à être efficaces malgré les modifications du virus. Enfin, les nouvelles techniques vaccinales sont plus simples à mettre à jour à partir des séquences virales. Il n'y a pour l'instant pas d'inquiétude particulière à avoir* », rassure Etienne Simon-Lorière, spécialiste des virus ARN à l'Institut Pasteur. Quoi qu'il en soit, comme un génome viral ne cesse de se transformer et d'évoluer, vivre avec le virus supposera de vivre aussi avec les annonces de ses mutations inquiétantes.