

LA VACCINATION PROTÈGE CONTRE LES VARIANTS DU CORONAVIRUS

Deux études récentes montrent que les anticorps générés par les vaccins contre la COVID-19 conservent la capacité de neutraliser les variants du coronavirus qui sont apparus au cours des derniers mois. Par contre, on observe que l'accumulation de mutations par le virus tend à diminuer cette neutralisation, ce qui suggère qu'une mise à jour périodique des vaccins pourrait éventuellement être nécessaire pour éviter une perte d'activité clinique.

DÉTECTION DES VARIANTS

On peut détecter de façon très spécifique la présence du coronavirus dans un échantillon (écouvillon nasal, salive) par une technique appelée « réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse » (RT-PCR). L'ARN du virus est tout d'abord copié en ADN à l'aide d'une enzyme (la transcriptase inverse) et des fragments de cet ADN sont par la suite amplifiés en utilisant des séquences qui reconnaissent spécifiquement certaines régions uniques au virus (un peu comme une photocopieuse moléculaire). Le nombre de ces fragments double à chaque cycle d'amplification (exponentielle d'ordre 2), ce qui permet de générer très rapidement des quantités mesurables d'ADN, même à partir d'une très petite quantité du matériel de départ.

La détection de variantes du virus, quant à elle, est en général moins rapide, car elle nécessite le séquençage de l'ensemble du matériel génétique du virus pour identifier les sites où ont été introduites les mutations. Par contre, le développement de kits RT-PCR capables d'amplifier spécifiquement les régions du virus contenant les mutations permettra d'accélérer considérablement la détection des variants responsables de l'infection.

Cette identification précise des variants du coronavirus est importante, car les vaccins de Moderna et de Pfizer qui sont actuellement administrés ont été produits en utilisant une séquence d'ARN présente dans le virus initialement isolé en Chine, avant l'apparition des

variants récemment identifiés au Royaume-Uni (UK) et en Afrique du Sud (SA). Ces variants présentent plusieurs mutations dans la protéine S localisée à la surface du virus et qui est la cible des anticorps neutralisants générés par ces vaccins. Puisque ces variants semblent particulièrement contagieux et sont en voie de devenir les principales formes du virus en circulation, il est primordial de déterminer si les vaccins offrent une protection similaire à celle observée pour la forme initiale du virus.

NEUTRALISER LES VARIANTS

Deux études récemment parues dans *Nature* et *Nature Medicine* indiquent que c'est effectivement le cas, mais qu'il faut demeurer sur le qui-vive, car l'accumulation de mutations semble favoriser la sélection de variants qui pourraient éventuellement échapper à ces anticorps.

Dans la première étude (1), les chercheurs ont étudié trois variants contenant une ou plusieurs mutations dans la protéine S : 1) le variant N501Y (UK et SA), qui augmente l'infectiosité du virus; 2) le variant $\Delta 69/70 + N501Y + D614G$ (UK) et 3) le variant E484K + N501Y + D614G (SA), dont une des mutations (E484K) semble conférer au virus une plus grande résistance aux anticorps neutralisants.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus sont assez rassurants : en utilisant comme source d'anticorps des sérums provenant de participants qui avaient reçu deux doses du vaccin Pfizer lors des essais cliniques, les chercheurs ont

observé la même capacité de neutralisation pour le virus initial ou pour ses variants actuels. Notons en particulier que la mutation N501Y, qui se propage très rapidement à l'heure actuelle, est aussi sensible aux anticorps générés par le vaccin que le virus initial. Par contre, la présence de la mutation E484K, présente dans le variant Sud-Africain, semble réduire légèrement l'activité de neutralisation de certains sérums, en accord avec des études réalisées avec des anticorps monoclonaux purifiés (2).

Dans l'autre étude, les chercheurs ont examiné la capacité de neutralisation du coronavirus par les anticorps provenant de sérums provenant de volontaires ayant reçu le vaccin Moderna ou celui de Pfizer (3). Dans les deux cas, on observe une légère diminution (1-3 fois) d'efficacité envers les principaux variants du virus qui circulent présentement (E484K, N501Y et K417N), mais il est probable que cette baisse d'efficacité ne soit pas suffisante pour abolir la protection offerte par ces deux vaccins.

Les chercheurs ont également montré que l'exposition répétée du virus aux anticorps neutralisants présents dans les sérums des personnes vaccinées provoque l'apparition des mêmes mutations que celles présentes dans les variants actuels. Il semble donc que ces variants sont le résultat d'une pression évolutive qui favorise la sélection de mutations favorisant une évasion du système immunitaire par le virus. En pratique, cela signifie que plus le temps passe, plus les probabilités sont grandes

que le virus réussisse à accumuler les mutations qui vont lui permettre d'échapper à la réponse immunitaire générée par les vaccins actuels. La meilleure défense contre les variants du virus demeure donc de vacciner le plus grand nombre de personnes le plus rapidement possible.

En attendant, il faut demeurer extrêmement vigilant et continuer à suivre en détail l'évolution du virus et son impact sur la réponse immunitaire. Comme on le fait déjà chaque année pour l'influenza, on devrait dès maintenant envisager que les mutations futures du virus vont éventuellement lui permettre de contourner l'immunité offerte par la vaccination et nécessiteront des ajustements aux vaccins actuels. Fort heureusement, la plateforme d'ARN messager sur laquelle sont basés ces vaccins est très flexible et devrait permettre de générer rapidement ces nouveaux vaccins en cas de besoin.

(1) Xuping Xie X et coll. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nature Medicine*, publié le 8 février 2021.

(2) Baum, A. et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 2020; 369 : 1014-1018.

(3) Wang Z et coll. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*, publié le 10 février 2021.

**Richard
Béliveau**
Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

