



Marcello Monetti¹, Bruno Pozzetto^{2,3},
Catherine Ploton¹, Xavier Gocko^{1,4}

Marcello Monetti et Bruno Pozzetto
sont tous deux premiers auteurs.

1. Département de médecine générale,
faculté de médecine Jacques-Lisfranc,
Université Jean-Monnet de Saint-Étienne

2. Service des agents infectieux
et d'hygiène, CHU de Saint-Étienne

3. Groupe immunité des muqueuses et
agents pathogènes (GIMAP, EA 3064),
faculté de médecine Jacques-Lisfranc,
Université Jean-Monnet de Saint-Étienne,
membre de l'Université de Lyon

4. Physiologie clinique de l'exercice,
EA 4607 SNA-EPIS, Université Jean-Monnet,
42023 Saint-Étienne

xavier.gocko@univ-stetienne.fr
*exercer*2021;171:118-27.

INTRODUCTION

Le 31 décembre 2019, la commission municipale de santé de Wuhan, en Chine, a annoncé que plusieurs cas de pneumonie pouvaient être attribués à un virus émergent nommé CoV-19, renommé ultérieurement Sars-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)¹. Le virus Sars-CoV-2 appartient à la famille des *Coronaviridae* dont les glycoprotéines d'enveloppe forment un aspect en couronne en microscopie électronique. Plusieurs coronavirus étaient connus pour infecter l'espèce humaine : quatre responsables de rhinites hivernales, le Sars-CoV, responsable du *severe acute respiratory syndrome* en 2002-2003, et le Mers-CoV, responsable du *Middle East respiratory syndrome* en 2012². Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a qualifié ce phénomène de pandémie. Le 6 mars 2021, le nombre de cas de Covid-19 (*coronavirus disease 2019*) dans le monde a été estimé à plus de 116 millions, et le nombre de décès à plus 2,5 millions³.

Face à cette pandémie, les États ont mis en place une éducation sanitaire à grande échelle, avec la recommandation de port du masque, de l'utilisation de gel hydroalcoolique pour l'hygiène

Le virus Sars-CoV-2 et ses variants

Sars-CoV-2 virus and its variants

des mains et du respect des distanciations physiques entre personnes non masquées. D'autres stratégies non médicamenteuses, comme la fermeture des écoles, des universités et des lieux de travail, ou encore le confinement à domicile et les limitations de la mobilité des citoyens, ont aussi été appliquées⁴. Parallèlement à ces mesures, de multiples principes actifs ont fait et font l'objet d'essais cliniques randomisés dans le monde, pour limiter la gravité de la Covid-19⁵. Le développement de vaccins a été accéléré, et leur autorisation de mise sur le marché (AMM) rapide a constitué un espoir dans la lutte contre cette pandémie. En France, en février 2021, trois vaccins étaient disponibles : deux vaccins à ARN messager (ARNm) : Comirnaty (nom de code BNT162b2) et Moderna (nom de code mRNA-1273) et un vaccin à vecteur adénovirus non réplicatif, AstraZeneca-Oxford AZD1222, encore appelé ChAdOx1-S [recombinant]⁶.

Dès 2020, des publications ont fait part de l'existence de variants d'intérêt du virus du Sars-CoV-2⁷. Début 2021, trois variants dits anglais, sud-africain et brésilien ont particulièrement

retenu l'attention du fait de leur plus grande transmissibilité à la suite de mutations survenues dans la protéine de spicule permettant une meilleure reconnaissance du récepteur cellulaire ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*). Outre leur plus grande contagiosité qui explique leur capacité à supplanter rapidement les autres souches, ces variants suscitent de nombreuses interrogations : pouvoir pathogène et gravité accrus, protection des sujets déjà immunisés contre une souche antérieure, efficacité des vaccins existants dirigés contre le spicule.

L'objectif de cette revue était de fournir aux médecins et aux usagers de la santé des éléments de réponse à ces questions prégnantes en février 2021, à l'aune des publications scientifiques actuellement disponibles (acceptées pour publication ou seulement soumises).

MÉTHODE

Pour la rédaction de cette revue narrative de la littérature sur ces différents sujets, les bases de données de documents de synthèse des autorités de santé françaises et internationales ainsi que la base de données MedLine ont été consultées. Les références en langue française ou anglaise publiées à partir du 31 décembre 2019 jusqu'à la date du 18 février 2021 ont été incluses. Les différentes équations de recherche sont disponibles dans l'encadré 1.

LE SARS-COV-2 ET SA FAMILLE

Les *Coronaviridae* sont divisés en quatre genres : *Alpha*-, *Beta*-, *Gamma*- et *Deltacoronavirus*. Avant l'émer-

```
(((South-Africa[Title/Abstract])
AND (SARS[Title/Abstract])) AND
(COVID-19[Title/Abstract])) AND
(("2020/12/01"[Date - Publication] :
"3000"[Date - Publication]))

((vaccine[Title/Abstract]) AND
(SARS[Title/Abstract])) AND
(variant[Title/Abstract]) AND
(("2020/11/30"[Date - Create] :
"3000"[Date - Create]))

((neutralization[Title/Abstract])
AND (SARS-CoV-2[Title/Abstract]))
AND (("2020/12/01"[Date - Create] :
"3000"[Date - Create]))
```

Encadré 1 - Équations de recherche et MeSH terms

gence du Sars-CoV-2, six coronavirus étaient connus comme responsables d'infections humaines : deux *Alphacoronavirus* (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre *Betacoronavirus* (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, Sars-CoV, Mers-CoV)². Comme le Sars-CoV, le Sars-CoV-2 a été classé dans le sous-genre *Sarbecovirus* du genre *Betacoronavirus*⁷ (figure 1).

Le 5 janvier 2020, le gouvernement chinois a publié la séquence génomique du virus, résultat d'une collaboration internationale avec l'université Fudan de Shanghai⁹. Le Sars-CoV-2 a des homologies génomiques avec le Sars-CoV (79 %) et avec le Mers-CoV (52 %). Le coronavirus dont il est le

plus proche sous l'angle phylogénétique est un virus de chauve-souris, le RaTG13-CoV (96 %). Les coronavirus sont très répandus dans de nombreuses espèces de mammifères (muriens, canins, félins, bovins, primates non humains, etc.). La proximité phylogénétique du Sars-CoV-2 avec un coronavirus de chauve-souris de l'espèce *Rhinolophus affinis* explique l'hypothèse d'un virus transmis de la chauve-souris à l'homme. L'éloignement géographique des lieux de vie des deux espèces (émergence à Wuhan, dans le centre de la Chine, chez l'homme et habitat de cette chauve-souris sur la côte est de ce

pays) a fait suspecter le rôle d'un hôte intermédiaire. La principale espèce suspectée a été le pangolin, à partir des arguments suivants :

- sa niche écologique recouvre celle des chauves-souris ;
- il est consommé en Chine, par exemple en ragoût ;
- une souche de coronavirus a été isolée chez cet animal, avec une homologie de 92 % ;
- le Sars-CoV-2 et le coronavirus du pangolin présentent une modification importante de leur domaine de liaison avec une affinité accrue pour les cellules respiratoires humaines exprimant le récepteur ACE2¹⁰.

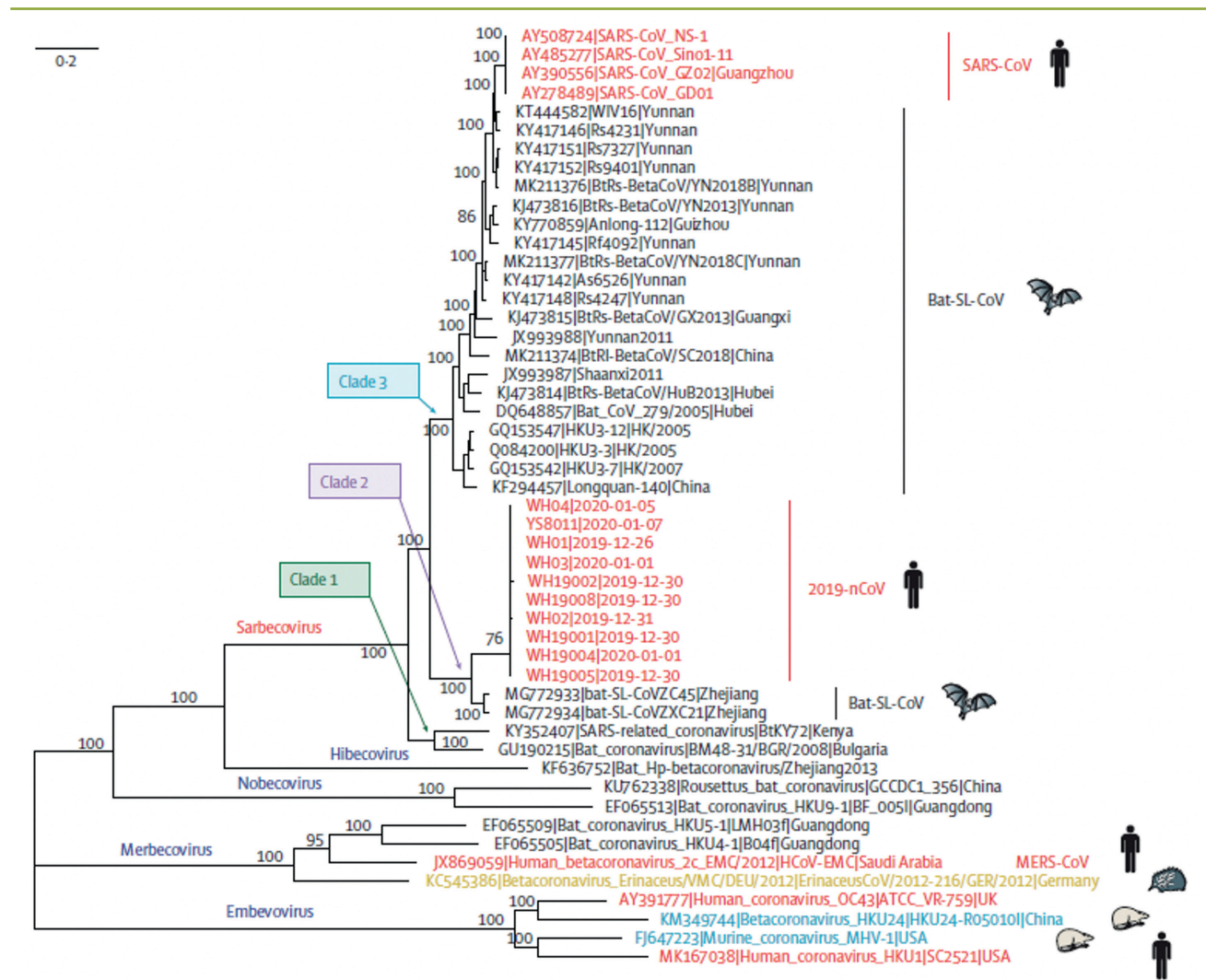


Figure 1 - Position du Sars-CoV-2 (désigné par le terme initial 2019-nCoV) au sein du genre Betacoronaviridae, d'après Lu, *et al.*⁸
Reproduit avec l'autorisation de l'éditeur.

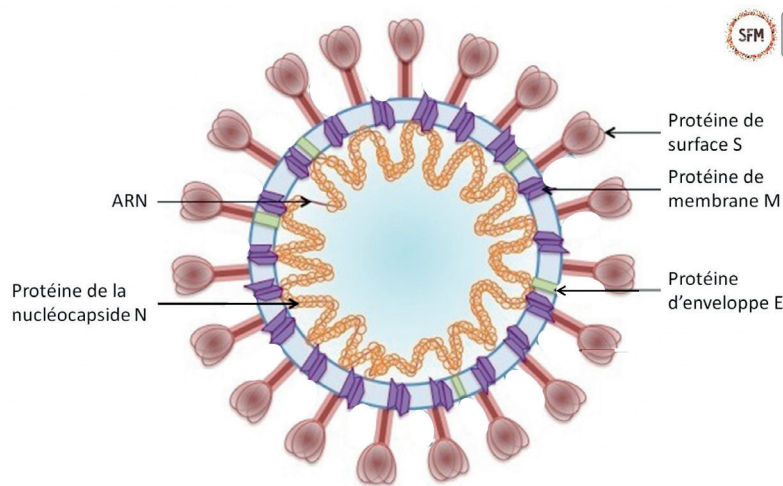


Figure 2 - Représentation schématique du virus Sars-CoV-2 et de ses protéines de structure
Modifié d'après Vabret, et al.¹² Reproduit avec l'autorisation de l'éditeur.

Cette hypothèse est actuellement discutée et d'autres hypothèses sont envisagées, comme celle d'un virus circulant depuis plusieurs années chez l'homme, à bas bruit, jusqu'à ce que des mutations successives dans la protéine de spicule le rendent plus transmissible, qu'il s'agisse d'une adaptation naturelle ou d'une souche échappée d'un laboratoire chinois travaillant sur la mise au point d'un vaccin anti-Sars-CoV¹⁰.

LE GÉNOME DU SARS-COV-2

Le virus Sars-CoV-2 est un virus de grande taille (100 nm de diamètre en moyenne) ; il est enveloppé et renferme un ARN monocaténaire constitué d'environ 30 000 nucléotides, comportant 14 cadres de lecture qui codent 27 protéines non structurales et structurales^{8,11}. Les quatre protéines structurales sont la glycoprotéine de spicule S (*Spike*) divisée en deux sous-unités S1 et S2, la glycoprotéine d'enveloppe E, la protéine de membrane M et la protéine de nucléocapside N qui s'enroule en hélice autour du génome viral (**figure 2**)¹¹.

Lorsque le virus pénètre dans l'organisme, la région dite RBD (*receptor binding domain*) de la sous-unité S1

de la protéine S se fixe au récepteur ACE2 exprimé à la surface des cellules des voies respiratoires. Cette fixation libère la sous-unité S2 qui, avec l'activation de la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2), permet l'endocytose, puis la fusion membranaire.

Le caractère plus infectieux du Sars-CoV-2 par rapport au Sars-CoV est dû à une affinité accrue du RBD pour le récepteur ACE2 et à la présence d'un site de clivage furine polybasique dans la région S2, qui facilite le clivage S1-S2 et par voie de conséquence l'accès du RBD au récepteur ACE2¹⁰. Ces différences majeures entre Sars-CoV et Sars-CoV-2, malgré leur proximité génétique, expliquent l'épidémiologie très différente de ces deux virus avec une tendance pandémique beaucoup plus marquée pour le Sars-CoV-2. Ces observations ont été confirmées par le travail de He, et al.¹³ qui a montré que la transmission du Sars-CoV-2 était beaucoup plus proche de celle du virus de la grippe que de celle du Sars-CoV. La contagiosité est maximale 2 à 3 jours avant les symptômes et 5 jours après chez les sujets symptomatiques, expliquant la transmission interhumaine beaucoup plus efficace de cet agent que celle de son prédécesseur¹³.

Une fois entré, le virus peut répliquer son ARN en utilisant la machine-

rie cellulaire. Comme pour la plupart des virus à ARN, le cycle viral des coronavirus se déroule exclusivement dans le cytoplasme de la cellule-hôte.

MUTATIONS VIRALES ET PREMIERS VARIANTS D'INTÉRÊT

Contrairement à la plupart des virus à ARN, les coronavirus bénéficient d'une activité exoribonucléasique médiée par le complexe NS14-NS10 qui corrige certaines erreurs commises par l'ARN polymérase ARN-dépendante lors de réplication virale. En conséquence, le Sars-CoV-2 présente une stabilité génétique supérieure à celle d'autres virus à ARN à tropisme respiratoire comme celui de la grippe⁷. Cependant, la dissémination très rapide du virus Sars-CoV-2 chez de très nombreux individus à travers le monde et l'existence de plusieurs populations de virus (concept de quasi-espèce) chez un même individu favorisent la propagation de ces mutations⁷.

Lorsqu'une ou plusieurs mutations ont tendance à devenir majoritaires à l'échelle populationnelle, il en résulte un « mutant d'intérêt » (VOC en anglais, pour *variant of concern*). En effet, la plupart des mutations sont neutres ou délétères pour le virus. En revanche, les mutations qui affectent la protéine de spicule en favorisant l'entrée du virus dans la cellule par une meilleure adéquation entre le RBD et le récepteur ACE2 constituent un avantage sélectif pour le virus. La conséquence de l'émergence de ces mutants d'intérêt est leur capacité à remplacer les souches existantes et à devenir majoritaires du fait de cet avantage sélectif. C'est pourquoi les mutations des variants d'intérêt portent principalement sur la région S1 de la protéine S et notamment sur la région RBD. Ces mutations sont décrites en détail avec l'analyse des mutants d'intérêt ci-après.

L'identification des variants de Sars-CoV-2 est rendue possible grâce à l'existence de plateformes de

séquençage des souches circulantes particulièrement actives dans certains pays comme la Grande-Bretagne ou le Danemark, qui permettent de repérer ces variants. Il est important de comprendre que ces plateformes jouent le rôle de lanceur d'alertes, mais les variants dépistés dans ces pays peuvent avoir émergé dans des zones géographiques très distantes où il n'existe pas de surveillance virologique active. Ainsi le mutant dit anglais, identifié en Grande-Bretagne, peut avoir émergé dans une région très distante de ce pays où le séquençage est peu ou pas pratiqué.

Grâce au partage de séquences *via* le réseau internet, il est possible d'établir des relations phylogéniques entre ces différentes séquences, permettant de reconstituer la généalogie temporelle entre les différentes souches virales. Des bases de données internationales de partage de séquences peuvent ainsi se constituer. Pour le Sars-CoV-2, la base GISAID, libre d'accès, initialement dédiée aux variations des virus *influenza*, est la référence¹⁴. Elle permet de suivre l'évolution planétaire du virus.

La première mutation du virus original identifié à Wuhan (*wild type*) a été documentée entre fin janvier et début février 2020¹⁵. Ce premier variant présentait la substitution D614G (remplacement d'un acide aspartique par une glycine) au niveau de la région S1 de la glycoprotéine de spicule. Cette mutation est devenue majoritaire au niveau des souches qui circulent dans le monde, ce qui répond à la définition d'un mutant d'intérêt. Les études effectuées sur les souches de cellules respiratoires humaines et sur les modèles animaux ont montré que la mutation avait probablement amélioré un peu la transmissibilité du virus, sans affecter son pouvoir pathogène, ni l'efficacité des tests diagnostiques par RT-PCR ou l'efficacité des vaccins qui étaient en phase d'essai. Au contraire, cette mutation aurait augmenté la capacité des anticorps produits par le biais du vaccin à neutraliser la protéine S¹⁶⁻¹⁸.

En août 2020, un deuxième variant, nommé Cluster 5, a été décelé au Danemark chez 12 patients dont 8 étaient des professionnels de l'élevage de visons¹⁹. Ce variant a été détecté dans cinq élevages de visons du nord du Jutland. Trente-cinq mutations et quatre délétions ont été identifiées pour la séquence responsable du codage de la protéine S²⁰. Face à ce variant, un abattage massif de visons a été entrepris. La circulation de ce variant semble avoir été faible. Ce variant a reposé la question de l'hôte intermédiaire entre chauve-souris et homme.

À ce stade de la discussion, il est légitime de se poser la question des facteurs favorisant l'émergence de variants d'intérêt. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce phénomène :

- l'immunité naturelle développée par les personnes à la suite d'une circulation non contrôlée du Sars-CoV-2, notamment dans des régions où les mesures de confinement et les mesures barrières ont été peu appliquées, pourrait favoriser l'émergence de « mutants d'échappement ».
- La pression de sélection de l'immunité humorale sur les souches *wild type* favoriserait l'apparition de mutants dans la région S, moins bien reconnus par les anticorps neutralisants²¹ ;

- il a également été décrit l'émergence de mutants avec de nombreuses mutations chez des patients immunodéprimés avec un portage prolongé du Sars-CoV-2 (plusieurs semaines, plusieurs mois) ; l'absence de réponse immunitaire efficace chez ces sujets favorise la constitution d'une quasi-espèce (du même type que celles observées dans les infections chroniques à virus de l'immunodéficience humaine [VIH] ou à virus de l'hépatite C) avec l'accumulation de mutations ; ces souches peuvent ensuite disséminer dans la population générale²² ;

- des auteurs ont évoqué le rôle facilitateur de certains traitements antiviraux (remdésivir) ou du plasma de convalescents sur l'émergence de mutants d'échappement, même si ces publications n'ont pas encore fait l'objet de revue par des pairs²³.

- Le Sars-CoV-2 est un virus à ARN de la famille des *Coronaviridae*. Les données phylogénétiques plaident en faveur d'un virus transmis de la chauve-souris à l'homme avec possiblement un mammifère intermédiaire. Du fait de l'existence d'un mécanisme de « correction d'épreuves », ces virus génèrent moins de mutations que d'autres virus respiratoires, comme les virus de la grippe, mais leur circulation mondiale très importante favorise l'émergence de mutants. Certains d'entre eux, du fait de mutations préjudiciables pour le virus ou d'une circulation interhumaine limitée, disparaissent. D'autres, qualifiés de « mutants d'intérêt », persistent du fait de leur avantage sélectif et tendent à devenir majoritaires, comme cela a été le cas pour le mutant D614G. Les mutations au sein de la protéine S peuvent augmenter la transmissibilité du virus en améliorant l'affinité du RBD pour son récepteur ACE2.

Encadré 2 - Aperçu sur la variabilité du Sars-CoV-2

L'encadré 2 (ci-dessus) résume les principales données relatives à la variabilité du Sars-CoV-2.

MUTANTS D'INTÉRÊT APPARUS FIN 2020-DÉBUT 2021

Le variant 501Y.V1 dit « variant anglais »

Le 14 décembre 2020, les autorités britanniques ont rapporté la présence d'un variant du Sars-CoV-2 nommé VOC 202012/01 (*variant of concern*, 1^{er} décembre 2020) ou lignée B.1.1.7²⁴. Ce variant comporte 17 mutations. Une des mutations les plus importantes concerne le RBD de la région S1 avec, en position 501, le remplacement d'une asparagine (N) par une tyrosine (Y). Cette mutation N501Y (familièrement surnommée Nelly) explique l'autre nom de ce variant 501Y.V1²⁵. Le variant 501Y.V1 s'est rapidement propagé au Royaume-Uni et a progressivement remplacé les



souches concurrentes. Deux formes de variant 501Y.V1 ont été décrites. La première, sans délétion en position 69 et 70, a circulé principalement entre début septembre et mi-novembre 2020 et a été estimée 10 % (6-13 %) plus transmissible que la souche 501N. La seconde, qui comporte les délétions Δ69/Δ70, circule depuis fin septembre 2020 et a été estimée entre 40 et 70 % plus transmissible que la lignée 501N²⁶. L'origine géographique de ce variant est inconnue ; il est probable qu'il ait émergé il y a déjà plusieurs mois dans une région où l'absence d'activité de séquençage n'a pas permis de l'identifier. Les formes cliniques sont identiques, même si la toux, les nausées, la fatigue et les myalgies semblent plus fréquentes^{27,28}. Le pouvoir pathogène de ce variant fait débat. Pour certains, il n'est pas responsable de davantage de formes sévères²⁹. Il ne semble pas exister de différence de sévérité en termes de durée d'hospitalisation et de mortalité à 28 jours du diagnostic³⁰. *A contrario*, pour Challen, il existait une probabilité élevée d'augmentation du risque de mortalité par le variant 501Y.V1³¹. Des modélisations ont estimé que ce variant pourrait devenir majoritaire en France dès la mi-mars 2021, avec un pic d'hospitalisation comparable à celui de la première vague, en l'absence d'intervention³². Le taux de nouvelles contaminations dues au variant 501Y.V1 a frôlé les 50 % le 25 février 2021³³.

Le variant 501Y.V2 dit « variant sud-africain »

Le 18 décembre 2020, les autorités sud-africaines ont rapporté la présence d'un nouveau variant du Sars-CoV-2 : lignée B.1.351, alias variant 501Y.V2. Les chercheurs sud-africains ont identifié *a posteriori* 16 mutants de ce type entre le 6 mars et le 26 août 2020³⁴. À ce stade, les souches ne comportaient qu'une mutation.

Les souches B.1.1.54, B.1.1.56 et C.1 ont diffusé en Afrique du Sud, jusqu'à représenter 42 % de l'ensemble des contaminations. La lignée C1 était la plus répandue en août 2020. Elle comportait 16 mutations, dont la D614G.

Variants	Mutations communes aux trois variants	Mutations spécifiques
Variant dit anglais 501Y.V1	D614G N501Y	Délétions Δ69 / Δ70 et Y144 substitutions A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H
Variant dit sud-africain 501Y.V2		Substitutions L18F, D80A, D215G, R246I, E484K, K417N, A701V
Variant dit brésilien 501Y.V3		Substitutions V1176F, L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417N/T, H655Y, E484K, T1027I

Tableau 1 - Caractéristiques génétiques des variants d'intérêt dits « anglais », « sud-africain » et « brésilien ».

La souche B.1.106 a été éradiquée grâce à des mesures de lutte contre la transmission nosocomiale dans la province du KwaZulu-Natal. Le variant 501Y.V2 a huit mutations de la protéine S, dont trois concernent le RBD (K417N, E484K et N501Y). Ce variant partage avec le variant dit anglais les mutations N501Y³⁵. Il circule désormais de façon quasi exclusive en Afrique du Sud et tend à devenir majoritaire dans toute l'Afrique australe. Il semblerait originaire de Namibie.

Le variant 501Y.V3 dit « variant brésilien »

Le 9 décembre 2020, le ministère de la Santé brésilien a annoncé le premier cas de réinfection dans le nord du Brésil chez un soignant de 37 ans : la primo-infection était due à une souche B.1.1.33 et la réinfection à une souche B.1.1.28. Ce variant a d'abord été détecté à Rio de Janeiro et comportait la mutation E484K³⁶. Sa diffusion rapide a été notifiée à Manaus, au cœur de l'Amazonie, dans une ville où l'immunité naturelle lors de la première vague avait pourtant atteint 67 %³⁷. Dans cette ville, le variant 501Y.V3 a été responsable d'une nouvelle vague d'infections, avec une mortalité considérable. Il a aussi été identifié à Tokyo³⁸ et en Italie³⁹ chez des voyageurs en provenance du Brésil. Ce variant partage avec les variants anglais et sud-africain la mutation dominante N501Y et avec le mutant dit sud-africain d'autres mutations

associées comme K417N/T et E484K au niveau du RBD, ce qui lui confère une haute transmissibilité³⁶.

Le 25 février 2021, Santé publique France estimait le taux de nouvelles contaminations dues aux variants 501Y.V2 et V3 à 6 %³³. Les mutations qui caractérisent ces trois variants sont résumées dans le **tableau 1**.

Au cours de la même période sont apparus d'autres variants qui ont été responsables d'épidémies plus localisées, par exemple le variant dit californien qui circule actuellement dans l'ouest des États-Unis⁴⁰. La **figure 3**, issue de la base Gisaid, montre l'évolution des souches de Sars-CoV-2 depuis l'origine de la pandémie fin 2019, avec l'émergence des variants d'intérêt 501Y.V1, 501Y.V2 et 501Y.V3.

Les variants d'intérêt 501Y.V1, 501Y.V2 et 501Y.V3 se caractérisent par un nombre élevé de mutations. Ils possèdent en commun des mutations au niveau de la région S1 et du RBD (substitutions N501Y, K417N, E484K et D614G) qui leur assurent une transmissibilité accrue leur permettant de devenir rapidement majoritaires, voire exclusifs. Si le pouvoir pathogène du variant 501Y.V1 semble inchangé, les données sont encore insuffisantes pour conclure pour les deux autres variants.

Encadré 3 - Caractéristiques des variants d'intérêt 501Y.V1, 501Y.V2 et 501Y.V3

IMMUNITÉ ET VARIANTS

Réinfection et variants

Les réinfections décrites dans la littérature étaient rares en janvier 2021 (31 avant le cas français) et le plus souvent moins sévères⁴¹. Des réinfections sévères dues aux variants ont été décrites en Grande-Bretagne⁴² avec le N501YV1, en Afrique du Sud avec le N501YV2, et au Brésil⁴³ avec le variant N501YV3⁴⁴ et en France avec le N501YV2⁴⁵. Le patient anglais était un homme de 78 ans avec un diabète de type 2, une néphropathie dialysée et un antécédent d'infarctus du myocarde. Sa deuxième Covid-19 (8 mois après la première) s'est manifestée

par une pneumonie avec un nouvel infarctus⁴². Le patient sud-africain était un homme de 58 ans avec un antécédent d'asthme. Sa deuxième Covid-19 (4 mois après la première) s'est traduite par un syndrome de détresse respiratoire nécessitant une intubation et une ventilation mécanique⁴³. La patiente brésilienne était une soignante de 45 ans sans antécédent. Sa deuxième Covid-19 (4 mois après) était plus sévère que la première, mais peut être classée comme modérée (céphalées, diarrhées, toux, myalgies, dyspnée et agueusie)⁴⁴. En France, en janvier 2021, un patient de 58 ans avec un antécédent d'asthme a été testé positif pour le Sars-CoV-2

129 jours après sa première infection. Sa Covid-19 a comporté une détresse respiratoire nécessitant une intubation et une ventilation mécanique⁴⁵.

Vaccins et variants

Les mutations de la protéine S, cible des vaccins, posent la question de la capacité de ces derniers à protéger contre les infections par des mutants d'intérêt. Pour répondre à cette question, plusieurs études, dont certaines non encore validées par des pairs, ont rapporté l'activité neutralisante du plasma (ANP) *in vitro* de personnes vaccinées avec les vaccins à ARNm BNT162b2 et le mRNA-1273 sur ces

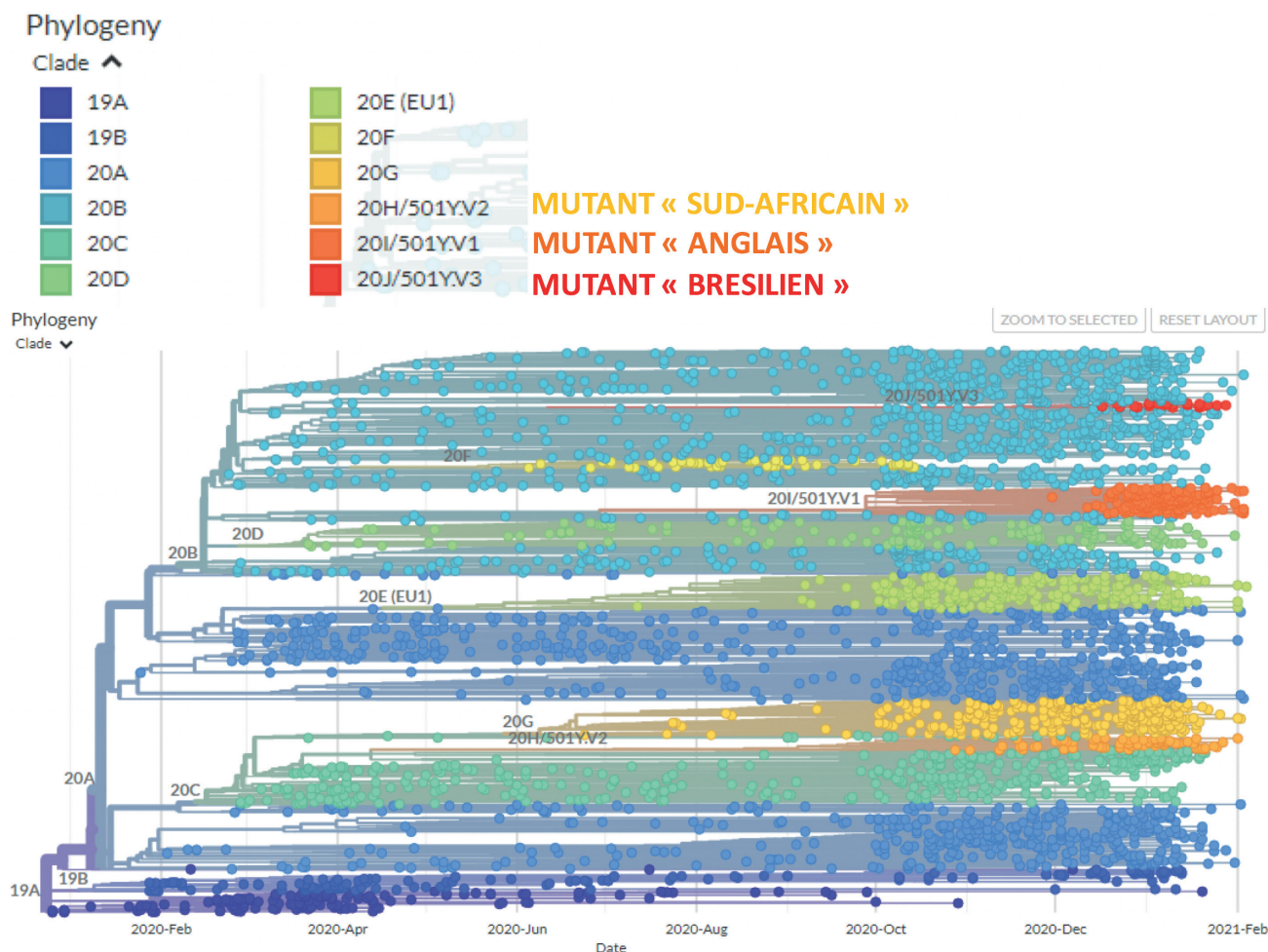


Figure 3 - Copie d'écran de la base GISAID récapitulant l'évolution du Sars-CoV-2 au cours de la pandémie depuis son origine en Chine en novembre 2019. Chaque clade est représenté par une couleur différente⁴⁴.



mutations. L'ANP de personnes vaccinées avec le mRNA-1273 paraît préservée vis-à-vis du variant 501Y.V1 et en particulier en cas de mutation unique de la séquence 501⁴⁶. En revanche, l'ANP de personnes vaccinées avec le BNT162b2 semblait considérablement réduite vis-à-vis de la mutation E484K⁴⁷. Pour Wang, *et al.*, l'ANP de personnes vaccinées par BNT162b2 ou mRNA-1273 était considérablement réduite vis-à-vis des mutations E484K ou N501Y ou la combinaison K417N:E484K:N501Y⁴⁸.

L'ANP de personnes vaccinées avec le BNT162b2 était considérablement réduite vis-à-vis du variant 501Y.V2. La séquence E484K semblait responsable de cette perte d'efficacité⁴⁹⁻⁵⁴. Dans un essai clinique multicentrique randomisé en double insu réalisé en Afrique du Sud, le variant 501Y.V2 semblait résistant au vaccin d'AstraZeneca ChAdOx1-nCoV19⁵⁵. L'État sud-africain a décidé de suspendre l'utilisation du ChAdOx1-nCoV19 et à lui préférer le

vaccin de Johnson & Johnson, en une seule injection⁵⁶.

Les données en population en Israël tendraient à confirmer l'efficacité du vaccin BNT162b2 sur le variant 501Y.V1⁵⁷. Un mois et demi après le début de la campagne de vaccination, le 6 février 2021, 80 % des personnes de plus de 60 ans étaient vaccinées. Rossman, *et al.* (étude non encore validée par les pairs) ont comparé le nombre de nouveaux cas de Covid-19, le nombre d'hospitalisations et le nombre d'hospitalisations pour une forme sévère aux données collectées 21 jours auparavant. Ces trois indicateurs ont connu respectivement une diminution de 49 %, 36 % et 29 %. Les auteurs de cet article reconnaissent qu'il existe de nombreux autres facteurs ayant pu influencer ces résultats. Cependant, la diminution était encore plus marquée pour les personnes âgées de plus de 60 ans, cibles prioritaires de la vaccination, et aussi plus marquée dans les villes où la vaccination a été plus précoce⁵⁸.

Israël n'avait pas connu une dynamique similaire lors du précédent confinement. Ces trois éléments semblent en faveur d'un effet de la vaccination par BNT162b2 alors même que le variant 501Y.V1 était majoritaire en février 2021 en Israël⁵⁸.

En Écosse, une étude non encore revue par les pairs observait cet effet en population. Le risque d'être hospitalisé pour une Covid-19 quatre semaines après l'administration de la première dose du vaccin BNT162b2 et du vaccin ChAdOx1-S, a été estimé réduit respectivement de 85 % (IC95 = 76-91) et de 94 % (IC95 = 73-99)⁵⁹. Cette étude de cohorte prospective en temps réel portait sur 5,4 millions de personnes. Les auteurs ont insisté sur l'importance de ne pas comparer les vaccins : l'étude n'était pas faite pour cela. Ils ont aussi déclaré que pour eux le vaccin ChAdOx1-S pourrait être efficace chez les personnes de plus de 65 ans, mais leur étude n'avait pas la puissance statistique suffisante pour

Étude	Effectif - Vaccin testé	Résultats	Interprétation
Xie, <i>et al.</i> 8 février 2021 Nat Med	Sérum de 20 sujets vaccinés par 2 doses de BNT162b2	Réduction du GMT** : 0,8 à 1,4 fois par les variants 501Y.V1 et 501Y.V2	Efficacité conservée avec petite réduction des titres
Muik, <i>et al.</i> 29 janvier 2021 Science	Sérum de 20 sujets vaccinés par 2 doses de BNT162b2	Réduction du GMT : 0,8 fois par le variant 501Y.V1	Efficacité conservée avec petite réduction des titres
Tada, <i>et al.</i> 7 février 2021 bioRxiv	Sérum de 5 sujets vaccinés par 2 doses de BNT162b2	Réduction de l'ID50*** : 3,1 à 4,3 fois par le variant 501Y.V2 et la mutation E484K	Efficacité conservée avec petite réduction des titres
Wang, <i>et al.</i> 10 février 2021 Nature	Sérum de 14 sujets vaccinés par 2 doses de BNT162b2 Sérum de 6 sujets vaccinés par 2 doses de mRNA 1273	Réduction du GMT : 1 à 3 fois par les variants 501Y.V1 501Y.V2 et 501Y.V3 pour les deux vaccins	Efficacité conservée avec petite réduction des titres
Wang, <i>et al.</i> 29 janvier 2021 Res sq	Sérum de 12 sujets vaccinés par 2 doses de BNT162b2 Sérum de 10 sujets vaccinés par 2 doses de mRNA 1273	Réduction du GMT : 1,8 à 2 fois par le variant 50Y.V1 pour les deux vaccins. Réduction du GMT : 6,5 fois pour BNT162b2 et 8,6 fois pour mRNA 1273 par le variant 501Y.V2	Efficacité conservée pour le variant 502.V1. Réduction importante d'efficacité pour le variant 501.V2
Edara, <i>et al.</i> 5 février 2021 medRxiv	Sérum de 16 sujets vaccinés par 2 doses de mRNA 1273	Réduction du GMT : < 2 fois par le variant 501Y.V1	Efficacité conservée avec petite réduction des titres
Mahdi, <i>et al.</i> 14 février 2021 medRxiv	ECR* contre placebo sur 20 021 Africains du Sud vaccinés par 2 doses de ChAdOx1 nCoV-19	Efficacité contre le variant 501Y.V2 de 10,4 %	Efficacité très réduite contre le variant 501Y.V2

Tableau 2 - Efficacité *in vitro* des anticorps neutralisants induits par les vaccins vis-à-vis des variants

* ECR : essai clinique randomisé ; **GMT (geometric mean titer) : titre d'anticorps moyen (pour la grippe, une réduction de 4 fois du GMT demande la réalisation d'un nouveau vaccin) ; ***ID₅₀ : dose inhibitrice 50 %.

l'affirmer. Dans cette étude, l'utilisation du ChAdOx1-S après 65 ans était majoritaire⁵⁹.

Cette revue narrative n'a pas identifié de travaux ayant étudié l'ANP *in vitro* vis-à-vis du variant 501Y.V3. Compte tenu des mutations communes (E4 84K/N501Y) aux variants 501Y.V2 et 501Y.V3, une réduction de l'efficacité des vaccins semble logique⁵⁴. Le **tableau 2** résume les résultats des études qui ont analysé l'efficacité des vaccins vis-à-vis des variants.

Variants, plasma de convalescents et anticorps monoclonaux

Le plasma de convalescents et les immunoglobulines hyperimmunes ont été utilisés avec succès pour traiter certaines viroses respiratoires. Le 12 octobre 2020, la Cochrane concluait à l'impossibilité de dire si ces thérapies avaient un effet bénéfique sur les patients hospitalisés pour une Covid-19⁶⁰. Les tests *in vitro* de ces

Des cas de réinfections ont été décrits avec les variants 501Y.V1, 501Y.V12 et 501Y.V3. Les vaccins à ARNm semblent conserver une efficacité pour le variant 501Y.V1. Cette efficacité serait plus diminuée pour le 501Y.V2. Ce variant semble résistant au ChAdOx1-nCoV19. La même perte d'efficacité semble probable pour le plasma de convalescents et les anticorps monoclonaux. La mutation E484K pourrait être au cœur de cette perte d'efficacité.

Encadré 4 - Réinfections, vaccins et plasma de convalescent

thérapies montrent une activité neutralisante conservée ou légèrement diminuée vis-à-vis du variant 501Y.V1 et de légèrement à très diminuée avec possibilité de réinfection vis-à-vis du variant 501Y.V2^{46,47,51,52,57,61}. Les anticorps monoclonaux et cocktails d'anticorps pourraient avoir la même réduction d'efficacité^{49,61}. L'**encadré 4**

résume les profils d'efficacité de ces thérapies. Le **tableau 3** détaille les résultats des études qui ont analysé l'efficacité des thérapies à base de plasma de convalescents vis-à-vis des variants.

LIMITES

La première limite de ce travail est son inscription dans l'actualité. Certaines données sont très labiles et, par exemple, l'enquête de l'OMS en cours a discuté la date des premiers cas de Covid-19 ou l'hôte intermédiaire ; elle a argué que la théorie de l'échappement d'un laboratoire était très peu probable. Par ailleurs, plusieurs articles cités dans cette revue sont encore soumis à publication^{23,35,44,46-52,54,55,58,61,62}. Les données sur le variant dit brésilien étaient peu nombreuses au moment de la recherche ; la prudence s'impose donc par rapport aux résultats rapportés.

Étude	Effectif	Résultats	Interprétation
Jangra, et al. 29 janvier 2021 medRxiv	Plasma de 34 patients guéris	Réduction du GMT* de 2,4 à 4,2 fois par la mutation E484K	Capacité neutralisante conservée (avec réduction de protection variable en fonction du titre d'anticorps)
Edara, et al. Février 2021 medRxiv	Plasma de 20 patients guéris	Réduction du GMT < 2 fois par le variant 501Y.V1	Capacité neutralisante conservée
Wibner, et al. Janvier 2021 bioRxiv	Plasma de 88 patients guéris	Réduction de l'ID ₅₀ *** de 32 et 48 % par le variant 501Y.V2	Réduction variable de la capacité neutralisante en fonction du titre d'anticorps. Possibilité de réinfection non éliminée
Wang, et al. 29 janvier 2021 Res sq	Plasma de 20 patients guéris	Réduction du GMT de 3 fois par le variant 501Y.V1 et de 11 à 33 fois par le variant 501Y.V2	Capacité neutralisante conservée vis-à-vis du variant 502.V1 Perte plus marquée avec possibilité de réinfection non éliminée pour le variant 501.V2
Cele, et al. 19 janvier 2021 MedRxiv	Plasma de 6 patients guéris	Augmentation de l'IC ₅₀ ** de 6 à 200 fois par le variant 501Y.V2	Réduction importante de la capacité neutralisante Possibilité de réinfection non éliminée
Tada, et al. 7 février 2021 bioRxiv	Plasma de 10 patients guéris	Réduction de l'ID ₅₀ de 1,7 fois par le variant 501Y.V2 et la mutation E484K	Capacité neutralisante conservée

Tableau 3 - Efficacité des variants vis-à-vis du plasma de convalescent (études *in vitro*)

* GMT (geometric mean titer) : titre d'anticorps moyen (pour la grippe une réduction du GMT de 4 fois demande la réalisation d'un nouveau vaccin) ;

** IC₅₀ : concentration inhibitrice 50 % du sérum ; *** ID₅₀ : dose inhibitrice 50 % du virus.



CONCLUSIONS

Le Sars-CoV-2 est un virus à ARN de la famille des *Coronaviridae*. Même s'il possède une enzyme limitant les erreurs de lecture de la polymérase, contrairement aux virus de la grippe, il est sujet à de nombreuses mutations. La plupart de ces mutations sont sans conséquence. En revanche, certains mutants, dits d'intérêt, ont un avantage sélectif et deviennent majoritaires, comme illustré par la mutation D614G apparue au début de la première vague en 2020. À la fin de 2020 ont émergé dans diverses régions du monde trois variants (501Y.V1 dit anglais, 501Y.V2 dit sud-africain et 501Y.V3 dit brésilien) qui, à la suite de mutations d'adaptation dans le site de liaison au récepteur, ont considérablement amélioré leur transmissibilité et tendent à devenir majoritaires par rapport aux souches antérieures. Ces

variants d'intérêt posent la question de l'efficacité de l'immunité naturelle ou vaccinale induite par les souches historiques. L'efficacité des vaccins à ARN messager semble conservée ou légèrement diminuée pour le variant 501Y.V1 et plus diminuée pour les variants 501Y.V2 et 501Y.V3. Ces deux derniers variants semblent notamment résistants au vaccin ChAdOx1-nCoV19 d'AstraZeneca. L'efficacité thérapeutique de plasma de convalescents et d'anticorps monoclonaux, dont les bénéfices étaient déjà incertains avec les souches historiques, est encore davantage remise en question vis-à-vis des deux variants 501Y.V2 et 501Y.V3. L'activité des anticorps monoclonaux utilisés en clinique devra être réévaluée sur ces variants. Les vaccins à ARN messager pourraient avoir besoin d'être actualisés périodiquement pour compenser une perte potentielle d'efficacité.

Pour terminer, il est important de comprendre que la dissémination des variants est fortement dépendante de la circulation mondiale du Sars-CoV-2. C'est pourquoi il est indispensable de lutter plus activement sur cette circulation en s'appuyant sur un trépied combinant l'application stricte des mesures barrières, l'utilisation itérative de tests faciles à mettre en œuvre pour dépister/diagnostiquer et isoler les forts contaminateurs, et la généralisation de la vaccination à toute la population mondiale dans un délai le plus court possible. C'est à ce prix que l'émergence des variants sera freinée et que cette pandémie qui dévaste la qualité de vie et l'économie de nos sociétés sera maîtrisée. ◆

Liens et conflits d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec le contenu de cet article. Les liens d'intérêts éventuels de chacun des auteurs sont disponibles sur le site : www.transparence.sante.gouv.fr

Résumé

En ce mois de février 2021, la pandémie de Covid-19 pose de nouvelles questions aux soignants et aux usagers de la santé. Les principales questions concernent les variants du Sars-CoV-2.

Que sait-on du Sars-CoV-2 ? Qu'est-ce qu'un variant ? Ces variants sont-ils plus transmissibles et plus dangereux ? Les patients avec un antécédent de Covid-19 peuvent-ils se réinfecter ? Les trois vaccins actuellement disponibles en France (2 à ARNm et 1 à vecteur adénovirus non répliquatif) sont-ils efficaces sur ces variants ? Cette revue narrative de la littérature fournit des éléments de réponse à ces questions prégnantes en février 2021.

→ **Mots-clés :** Sars-CoV-2 ; Covid-19 ; protéines à pointes ; mutation ; vaccins, anticorps.

Summary

During the month of February 2021, Covid-19 pandemic raises new concerns to caregivers and healthcare users. Most issues relate to Sars-CoV-2 variants.

What do we know about the virus? What is a variant? Do these variants have a higher transmission potential? Can they cause more severe infections? Can people with previous Covid-19 infection become reinfected by the new variants? Three vaccines are available on the French market at present: two of them are mRNA based while the other one is an adenovirus vector vaccine. Are these current options effective against the variants? This narrative literature review provides the elements to answer these meaningful questions in February 2021.

→ **Keywords:** Sars-CoV-2; Covid-19; spike protein; mutation; vaccines; antibodies.

Références

1. **Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses.** The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44.
2. **Institut national de la santé et de la recherche médicale.** Coronavirus et Covid-19. Du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère. Paris : INSERM, 2021. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-informations/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov> [consulté le 18 février 2021].
3. **Johns Hopkins Coronavirus Resource Center.** COVID-19 Map. Baltimore : Johns Hopkins University & Medicine, 2021. Disponible sur : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [consulté le 6 mars 2021].

4. **Li Y, Campbell H, Kulkarni D, et al.** The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. *Lancet Infect Dis* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30785-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30785-4).
5. **Wang B, Lai J, Yan X, et al.** COVID-19 Clinical Trials Registered Worldwide for Drug Intervention: An Overview and Characteristic Analysis. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:5097-108.
6. **Bruel S, Gagneux-Brunon A, Charles R, Gocko X, Botelho-Nevers E.** Développement des vaccins et stratégies vaccinales contre la COVID-19. Des données pour une décision partagée. *exercer* 2021;169:26-32.
7. **Lauring AS, Hodcroft EB.** Genetic Variants of SARS-CoV-2: What Do They Mean? *JAMA* 2021; 325(6):529-31.

8. **Lu R, Zhao X, Li J, et al.** Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565-74.
9. **GenBank.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3. Bethesda : NCBI, 2020. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947> [consulté le 18 février 2021].
10. **Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF.** The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26(4):450-2.
11. **Wu A, Peng Y, Huang B, et al.** Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27:325-28.

12. Mourez T, Burrell S, Boutolleau D, Pillet S. *Traité de virologie médicale*. 2^e édition. Paris : Société française de microbiologie, 2019.
13. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020;26(5):672-5.
14. GISAIID. Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data. Disponible sur : <https://www.gisaid.org> [consulté le 18 février 2021].
15. Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL. Making Sense of Mutation: What D614G Means for the COVID-19 Pandemic Remains Unclear. *Cell* 2020;182(4):794-5.
16. Weissman D, Alameh MG, de Silva T, et al. D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization. *Cell Host Microbe* 2021;29(1):23-3.e4.
17. World Health Organization. SARS-CoV-2 Variants Disease Outbreak News ». Geneva : WHO, 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov-2-variants/en/> [consulté le 18 février 2021].
18. Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2895-3.
19. Hammer AS, Quaade ML, Rasmussen TB, et al. SARS-CoV-2 Transmission between Mink (Neovison vison) and Humans, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2021;27(2):547-51.
20. Larsen HD, Fonager J, Lomholt FK, et al. Preliminary report of an outbreak of SARS-CoV-2 in mink and mink farmers associated with community spread, Denmark, June to November 2020. *Euro Surveill* 2021;26(5):2100009.
21. Simon-Lorière E. Point sur les données épidémiologiques de la pandémie à COVID-19 : quatrième séance exceptionnelle organisée par l'Académie des sciences sur la maladie à coronavirus COVID-19. Paris : Académie des sciences, 2021. Disponible sur : <https://www.academie-sciences.fr/fr/Seances-publiques/point-epidemie-covid-19-seance-exceptionnelle-academie-sciences.html> [consulté le 18 février 2021].
22. 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;183(7):1901-12.e9.
23. Kemp SA, Collier DA, Datt R, et al. Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation. *medRxiv* 2020;12.05.20241927. doi : 10.1101/2020.12.05.20241927.
24. Wise J. Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK. *BMJ* 2020;371:m4857.
25. Tang JW, Tambyah PA, Hui DS. Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK. *J Infect* 2020;S0163-4453(20)30786-6.
26. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Euro Surveill* 2021;26(1):2002106.
27. Office for National Statistics. Coronavirus (COVID-19) Infection Survey: characteristics of people testing positive for COVID-19 in England, 27 January 2021. London : Office for National Statistics, 2021. Disponible sur : <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronaviruscovid19infectionsinthecommunityinengland/characteristicsofpeopletestingpositiveforcovid19inengland27january2021> [consulté le 18 février 2021].
28. Specto T, Stevens C, Ourselin S. No evidence of change in symptoms from new coronavirus variant. King College of London, february 2021. Kings College London: London, 2021. Disponible sur : <https://www.kcl.ac.uk/news/no-evidence-change-symptoms-new-coronavirus-variant> [consulté le 18 février 2021].
29. Kirby T. New variant of SARS-CoV-2 in UK causes surge of COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021;9(2):e20-1.
30. Gov UK. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of Concern 202012/01. London : Gov UK, 2021. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201> [consulté le 18 février 2021].
31. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ* 2021;372:n579.
32. Sabbatini CE, Di Domenico L, Pullano G, Colizza V. Estimated date of dominance of VOC-202012/01 strain in France and projected scenarios. Paris : EPLcx lab, 2021. Disponible sur : https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-voc_dominance-20210116.pdf [consulté le 18 février 2021].
33. Santé publique France. Point épidémiologique du 25 février 2021. Saint-Maurice : SPF, 2021. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-25-fevrier-2021> [consulté le 26 février 2021].
34. Tegally H, Wilkinson E, Lessells RJ, et al. Sixteen novel lineages of SARS-CoV-2 in South Africa. *Nat Med* 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01255-3.
35. Tegally H, Wilkinson E, Giobanetti M, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv* 2020;12.21.20248640. doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.
36. Resende PC, Bezerra JP, Teixeira de Vasconcelos RH, et al. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020. Disponible sur : <https://virological.org/t/sars-cov-2-reinfection-by-the-new-variant-of-concern-voc-p-1-in-amazonas-brazil/596> [consulté le 18 février 2021].
37. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet* 2021;397(10273):452-5.
38. Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, et al. Novel SARS-CoV-2 Variant Identified in Travelers from Brazil to Japan. *Emerg Infect Dis* 2021;10;27(4).
39. Maggi F, Novazzi F, Genoni A, et al. Imported SARS-CoV-2 Variant P.1 Detected in Traveler Returning from Brazil to Italy. *Emerg Infect Dis* 2021;27(4).
40. Zhang W, Davis BD, Chen SS, Sincuir Martinez JM, Plummer JT, Vail E. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA* 2021. doi: 10.1001/jama.2021.1612.
41. Babiker A, Marvil C, Waggoner JJ, Collins M, Piantadosi A. The Importance and Challenges of Identifying SARS-CoV-2 Reinfections. *J Clin Microbiol* 2020;JCM.02769-20.
42. Harrington D, Kele B, Pereira S, et al. Confirmed Reinfection with SARS-CoV-2 Variant VOC-202012/01. *Clin Infect Dis* 2021;ciab014.
43. Zucman N, Uhel F, Descamps D, Roux D, Ricard JD. Severe reinfection with South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2: A case report. *Clin Infect Dis* 2021;ciab129.
44. Vasques Nonaka CK, Miranda Franco M, Gräf T, et al. Genomic Evidence of a Sars-Cov-2 Reinfection Case With E484K Spike Mutation in Brazil. Preprints 2021;2021010132. doi: 10.20944/preprints202101.0132.v1.
45. Zucman N, Uhel F, Descamps D, Roux D, Ricard JD. Severe reinfection with South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2: A case report. *Clin Infect Dis* 2021;ciab129.
46. EdaraVV, FloydK, LaiL, et al. Infection and mRNA-1273 vaccine antibodies neutralize SARS-CoV-2 UK variant. *medRxiv* 2021;2021.02.02.21250799. doi: 10.1101/2021.02.02.21250799.
47. Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, et al. The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. *medRxiv* 2021;2021.01.26.21250543. doi: 10.1101/2021.01.26.21250543.
48. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *bioRxiv* 2021;01.15.426911. doi: 10.1101/2021.01.15.426911.
49. Wang P, Liu L, Iketani S, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. *bioRxiv* 2021;01.25.428137. doi: 10.1101/2021.01.25.428137.
50. Xie X, Liu Y, Liu J, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K, and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv* 2021;2021.01.27.427998. doi: 10.1101/2021.01.27.427998.
51. Tada T, Dcosta BM, Samanovic-Golden M, et al. Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies. *bioRxiv* 2021;2021.02.05.430003. doi: 10.1101/2021.02.05.430003.
52. Ho D, Wang P, Liu L, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. Preprint Research Square 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-155394/v1.
53. Muik A, Wallisch AK, Sängler B, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* 2021:eabg6105.
54. Xie X, Liu Y, Liu J, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K, and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Biorxiv* 2021;01.27.427998. doi: 10.1101/2021.01.27.427998.
55. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *medRxiv* 2021.02.10.21251247. doi: 10.1101/2021.02.10.21251247.
56. Cohen J. South Africa suspends use of AstraZeneca's COVID-19 vaccine after it fails to clearly stop virus variant. *Science* 2021. Disponible sur : <https://www.sciencemag.org/news/2021/02/south-africa-suspends-use-of-astrazenecas-covid-19-vaccine-after-it-fails-to-clearly-stop> [consulté le 18 février 2021].
57. Linder R. Pfizer vaccine is just as effective against Covid U.K. strain, Israeli data shows. *Tel Aviv : Harretz*, 2021. Disponible sur : <https://www.haaretz.com/israel-news/israel-pfizer-vaccine-effective-covid-u-k-strain-1.9507594> [consulté le 18 février 2021].
58. Rossman H, Shilo S, Meir T, Gorfine M, Shalit U, Segal E. Patterns of COVID-19 pandemic dynamics following deployment of a broad national immunization program. *medRxiv* 2021;02.08.21251325. doi: 10.1101/2021.02.08.21251325.
59. Torjesen I. Covid-19: first doses of vaccines in Scotland led to a substantial fall in hospital admissions. *BMJ* 2021;372:n523.
60. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD013600.
61. Wibmer KC, Ayres F, Hermanus T, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *bioRxiv* 2021;01.18.427166. doi: 10.1101/2021.01.18.427166.
62. Cele S, Gazy I, Jackson L, et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants from neutralization by convalescent plasma. *medRxiv* 2021;01.26.21250224. doi: 10.1101/2021.01.26.21250224.