

SARS-CoV-2 : « L'enjeu des vaccins est qu'ils induisent l'immunité la plus large »

Le bio-informaticien Derek Smith a mis au point des cartes antigéniques utilisées pour affiner la composition des vaccins grippaux. Il décrit comment cet outil pourrait être transposé au Covid-19

Derek Smith est bio-informaticien et dirige le laboratoire sur l'évolution des pathogènes de l'université de Cambridge, au Royaume-Uni. Il étudie l'évolution du virus de la grippe, de la dengue et du SARS-CoV-2 en cartographiant leurs variants et leurs dérivés selon ce que les scientifiques nomment des distances antigéniques. Ces distances traduisent l'effet, sur le pouvoir neutralisant des anticorps, de mutations entraînant des fines variations de la protéine de surface.

La cartographie antigénique, mise au point en 2003, traduit en distance ces variations et contribue aux prédictions sur l'évolution des virus grippaux sur laquelle se fonde la révision annuelle de la composition des vaccins contre la grippe par l'Organisation mondiale de la santé. S'appuyant sur l'analyse des données issues d'un réseau de laboratoires européens et américains, l'équipe de Derek Smith vient de dresser une cartographie antigénique des variants du SARS-CoV-2, permettant de réfléchir aux stratégies de vaccination tout en contribuant à la compréhension de l'évolution du virus.

Sur quel principe la cartographie antigénique repose-t-elle ?

Pour en comprendre le principe, on peut faire l'analogie avec les tables kilométriques, indiquant les distances entre les villes d'un même pays. Ces tables sont utiles pour connaître les distances, mais ne permettent pas de se représenter par exemple comment ces villes se positionnent les unes par rapport aux autres. Pour les virus tels que la grippe, la dengue ou le SARS-CoV-2, nous disposons de tables analogues indiquant des distances antigéniques obtenues en testant le pouvoir neutralisant des anticorps contenus dans des sérums prélevés à la suite d'une vaccination ou d'une infection.

Le pouvoir neutralisant de ces anticorps est maximal contre le variant contre lequel ils sont initialement dirigés, mais il diminue envers les autres variants selon une intensité qui dépend de l'importance des variations des sites antigéniques. Ces sites correspondent à des endroits très localisés de la protéine de surface constitués de quelques acides aminés et stimulant, lors de l'infection, le système immunitaire, qui produit en retour des anticorps capables de les reconnaître pour neutraliser le virus.

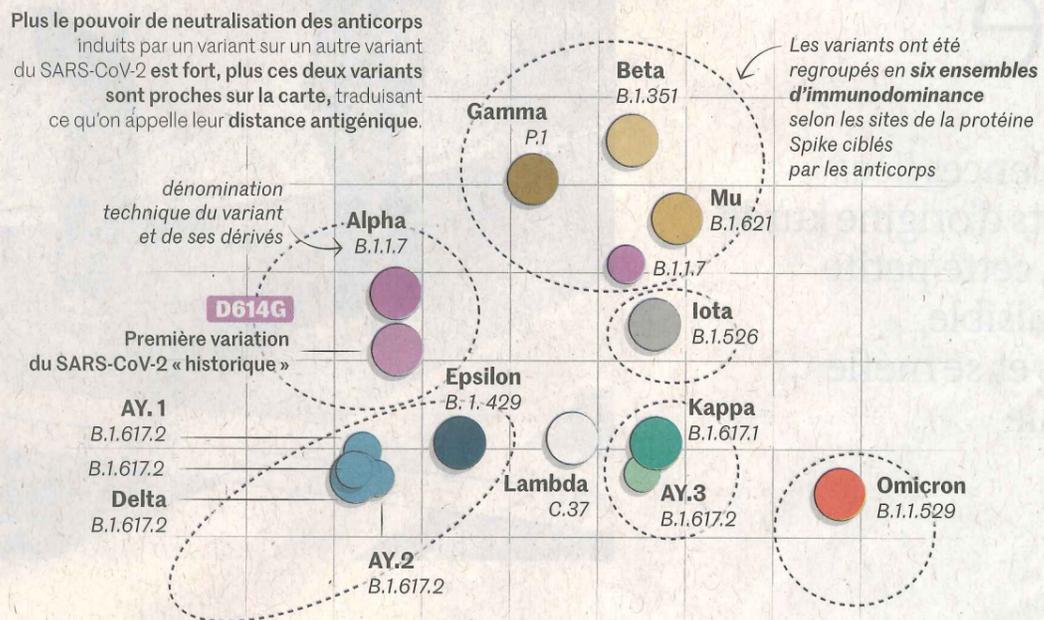
Dans le cas du SARS-CoV-2, ils se situent sur la protéine Spike et pour évaluer l'effet de leurs variations, on dilue les sérums jusqu'à ce qu'ils perdent leur pouvoir neutralisant. En testant ainsi chaque sérum contre le variant homologue et contre une série de variants hétérologues, on obtient des tables de distance antigénique, comparables aux distances kilométriques. La cartographie antigénique permet de visualiser les données contenues dans ces tables, et offre une information sur l'interaction du virus avec le système immunitaire complémentaire de l'analyse des variations du génome des variants.

Comment avez-vous étudié l'évolution des variants du SARS-CoV-2 ?

Dans un premier temps, nous avons mené un travail de fond afin de vérifier la fiabilité des essais entre eux, notamment entre ceux utilisant du virus entier ou ceux utilisant des virus recombinants ne comprenant que la protéine Spike. Il s'agissait d'éliminer les biais afin d'obtenir les mêmes résultats quelle que soit la technique utilisée. Nous avons utilisé pour cela les tables antigéniques fournies par différents laboratoires

Cartographie de la distance antigénique entre variants du SARS-CoV-2

Résultats obtenus en testant le pouvoir neutralisant de sérums contenant des anticorps induits soit par la vaccination, soit par l'infection par l'un des 16 variants représentés sur la carte.



Source : université de Cambridge • Infographie : Le Monde

situés aux Etats-Unis et en Europe. Ce travail d'ajustement est primordial, car il nous sert de référence pour les cartographies à venir, pour le positionnement de chaque variant. Avec les modèles mathématiques, on peut en effet aisément produire des images séduisantes, proposant pourtant un reflet inexact de la réalité. Nous avons ensuite réalisé une première cartographie à partir des données de neutralisation de 126 sérums, prélevés soit après la vaccination par le vaccin Moderna, soit après l'infection par différents variants correspondant aux souches initiales des « variants » connus (Gamma, Epsilon, Iota, Kappa...) ainsi qu'à certains de leurs dérivés.

Que nous apprend cette première cartographie ?

Elle montre qu'il suffit d'une ou deux mutations en des positions bien définies de la protéine Spike pour qu'une distance antigénique apparaisse entre deux variants. C'est le cas notamment avec la mutation en position 484, que l'on retrouve chez plusieurs variants, dont Gamma, Delta et Omicron. On l'a vu aussi apparaître dans le variant Alpha, qui en était initialement dépourvu lors de son émergence au Royaume-Uni en 2020. Sur la cartographie, le variant Alpha initial est très proche de la souche initiale de Wuhan, mais il s'en éloigne dès que la mutation 484 apparaît.

Nous avons aussi pu positionner Omicron, bien que cette position nécessite d'être encore affinée avec les données obtenues à partir de sérums de personnes infectées par ce variant, et qui seront disponibles d'ici à quelques mois. Comme on pouvait s'y attendre, Omicron est le variant le plus éloigné de la souche initiale sur la cartographie, bien que cet éloignement ne soit pas proportionnel au nombre de mutations. Là aussi seules quelques mutations parmi les cinquante du virus sont responsables de cet éloignement. Concernant le sous-variant BA.2 d'Omicron, les données très préliminaires dont nous disposons suggèrent qu'il ne varie pas sur le plan antigénique par rapport à Omicron.

Vous avez aussi découvert un phénomène d'immunodominance. De quoi s'agit-il ?

Notre cartographie montre que, selon les sérums, différents sites antigéniques de la protéine Spike sont mobilisés. Par exemple, les sérums prélevés après infection par le variant historique de Wuhan réagissent avec un site de la protéine Spike dans laquelle est incluse la position 484, tandis que ceux issus de personnes infectées par les variants Gamma ou Bêta réagissent avec d'autres sites, mais pas avec celui incluant la position 484.

Nous avons ainsi pu définir six groupes de variants, suivant le profil de leurs sites antigéniques et la découverte de ce phénomène que nous nommons immunodominance est une piste de recherche importante pour l'optimisation des vaccins contre le SARS-CoV-2. L'enjeu est en effet qu'ils induisent une immunité couvrant le spectre le plus large possible de variants et nous étudions l'intérêt de vaccins ciblant différents groupes d'immunodominance. Nous tentons aussi de repérer s'il existe chez certains variants un ensemble de sites d'immunodominance couvrant différents groupes.

A votre avis, faut-il déjà actualiser la composition des vaccins ?

Il est clair qu'Omicron s'est adapté de manière à prendre l'avantage et qu'il va être nécessaire de mettre à jour les vaccins. A ce stade, nous avons besoin de connaître la réponse immunitaire d'un vaccin dirigé contre Omicron, ainsi que d'un vaccin dirigé contre deux variants incluant Omicron et le variant historique, et de comprendre jusqu'à quel point cette immunité protège contre l'ensemble des variants en circulation.

Des études sont notamment en cours pour comparer l'effet d'un vaccin dirigé contre la souche initiale de Wuhan à celui dirigé contre le variant Omicron, lorsqu'il est utilisé en troisième dose chez des personnes préalablement vaccinées avec deux doses du vaccin dirigé contre la souche originale.

Quelles analogies faites-vous avec le virus grippal ?

Ce qu'on retrouve en commun, c'est la survenue de mutations identiques chez des virus en circulation survenant de façon indépendante et que l'on peut détecter par la surveillance génomique. Plus de quatre millions

de génomes de variants du SARS-CoV-2 ont été séquencés depuis l'apparition du virus et cette surveillance inédite a notamment permis de retrouver la mutation en position 484 dans des milliers de variants prélevés à travers le monde, ce qui signifie qu'elle est importante pour l'évolution du virus. Elle apparaît régulièrement dans certains variants, puis disparaît, et nous nous attendions à ce qu'elle finisse par prendre le dessus, comme nous avons l'habitude de l'observer avec certaines mutations du virus grippal, où ce phénomène est prédictif des variants à venir. Nous la surveillons ainsi dans les variants Alpha en circulation et, avant qu'elle ne s'impose, Delta est apparu. Et pour Delta, nous surveillons également certaines mutations en tentant de prédire l'émergence des prochains variants, mais Omicron est alors apparu, bousculant à nouveau la donne.

Ce phénomène-là n'est pas connu pour le virus grippal et il est important de l'étudier pour comprendre comment émergent les variants du SARS-CoV-2 – en explorant en particulier l'hypothèse de l'incubation chez des personnes immunodéprimées en raison d'une réponse immunitaire insuffisante qui laisse au virus la possibilité de persister et de muter.

Que vous inspirent ces études ?

En tant que virologue, assister à cette évolution est fascinant. Quand nous avons commencé à travailler sur l'évolution du SARS-CoV-2, nous avons réalisé que c'était comme si on avait découvert la vie sur une autre planète. Les mêmes principes fondamentaux d'évolution que ceux connus avec le virus de la grippe – dont l'échappement à l'immunité collective – allaient s'appliquer, mais il allait aussi se produire d'autres choses, avec des dynamiques d'évolution singulières. Nous pouvons transférer une partie de notre connaissance du virus de la grippe vers le SARS-CoV-2, mais nous devons aussi garder l'esprit ouvert, car c'est un virus différent. Mais nous avons deux systèmes d'évolution qui sont très apparentés et ces comparaisons vont nous permettre de mieux les connaître, l'un comme l'autre. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR

CATHERINE MARV