

Synthèse sur le variant G614 du SRAS-CoV-2 : répercussions épidémiologiques et cliniques sur la COVID-19

Date 15 mars 2021 – version 1

Avant-propos

La surveillance des mutations qui s'accumulent naturellement dans le génome du SRAS-CoV-2 est une priorité de santé publique et clinique. Elle permet d'anticiper et d'évaluer les impacts potentiels des mutations sur les caractéristiques épidémiologiques et cliniques du virus. Elle vise à informer la prise de décision dans la lutte contre la COVID-19.

Le but de ce document est de faire l'état des connaissances sur le premier variant d'intérêt du SRAS-CoV-2 désigné G614 qui a émergé durant l'hiver 2020 et est rapidement devenu dominant dans le monde. Le document résume les études sur les effets de la mutation D614G sur les caractéristiques biologiques de ce variant (transmission, virulence, détection et sensibilité aux vaccins) comparativement à la souche de référence.

Les questions en lien avec les trois variants du SRAS-CoV-2 sous surveillance rehaussée qui ont émergé durant l'automne 2020 au Royaume-Uni (B.1.1.7), en Afrique du Sud (B.1.351) et au Brésil (P.1) font l'objet d'une autre synthèse qui est accessible par ce [lien](#).

Cette synthèse a été rédigée avec la collaboration du Comité sur la surveillance génomique du SRAS-CoV-2 au Québec de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).

Faits saillants

- Un premier variant d'intérêt du SRAS-CoV-2, désigné G614, est apparu durant les premiers mois de la pandémie de COVID-19 et s'est rapidement propagé dans le monde entier. Comparativement à la souche de référence (Wuhan-Hu-1) isolée en Chine en décembre 2019, il se caractérise par la mutation D614G, soit le remplacement de l'acide aspartique (D) en glycine (G) à la position 614 dans la protéine de spicule (ou *spike* en anglais).
- Actuellement, la mutation D614G se retrouve dans plusieurs lignées du SRAS-CoV-2, soit environ 96 % des séquences mondiales du virus. Au Québec, cette mutation est également dominante et sa contribution à l'évolution de l'épidémie de COVID-19 dans la province durant la première vague est actuellement à l'étude.
- Comparativement à la souche de référence, le variant G614 est associé à une charge virale plus élevée dans les voies respiratoires supérieures et serait plus efficace pour se répliquer et se transmettre (de 20 à 30 %), ce qui pourrait contribuer à sa transmissibilité accrue. Des événements de propagation intense causés par des rassemblements au début de la pandémie pourraient être à la source de sa dominance mondiale.
- Selon l'état actuel des connaissances, les études d'association ne permettent pas de conclure que le variant G614 a un impact plus important sur les hospitalisations et les décès que la souche de référence durant les premiers mois de la pandémie. L'âge, le sexe et les comorbidités sont les principaux facteurs de risque associés à la gravité clinique de la COVID-19.
- La mutation D614G n'affecterait pas la performance des trousse de détection des acides nucléiques du SRAS-CoV-2 ni celles de détection d'anticorps sériques contre ce virus. De plus, les vaccins développés contre la COVID-19 à partir de la souche de référence seraient d'efficacité équivalente contre le variant G614. Cependant, une surveillance continue de leur performance respective est nécessaire en raison de l'émergence d'autres variants du SRAS-CoV-2.

Définitions de travail

Mutation

Tout changement dans la séquence génétique du virus qui se produit lors de sa multiplication dans une cellule hôte. Il est à noter que les mutations dans le génome du virus peuvent être silencieuses ou entraîner un remplacement, une insertion ou une délétion d'un ou plusieurs acides aminés dans les protéines virales. En règle générale, ces changements n'ont pas d'effet sur les propriétés biologiques du virus (ex. : la contagiosité ou la virulence). La fréquence d'une nouvelle mutation au sein d'une population virale est influencée, entre autres, par la sélection naturelle et les événements de transmission¹.

Variant

Sous-type de virus dont le génome diffère par une ou plusieurs mutations par rapport au virus de référence. Au sens strict du terme, un variant du SRAS-CoV-2 se distingue par plusieurs mutations qui modifient ses propriétés biologiques comparativement à la souche de référence (Wuhan-Hu-1) isolée en Chine en décembre 2019 (ex. : une plus grande transmissibilité)².

Lignée

Un ensemble de virus descendants d'une même souche virale ancestrale. Les éléments qui suggèrent que des séquences virales forment une nouvelle lignée sont, entre autres, la monophylie (ancêtre commun), le regroupement dans une des branches de l'arbre phylogénétique global, les données épidémiologiques, l'introduction dans une nouvelle région géographique et la présence d'une ou plusieurs mutations caractéristiques³. La nomenclature Pangolin est recommandée par le Réseau canadien de génomique COVID-19 (RCanGéCO ou CanCOGen en anglais)⁴ pour désigner les lignées des variants d'intérêt.

¹ Adapté de la définition de « mutation », disponible sur le site [Nature Education](#) et de la publication de Lauring et Hodcroft (2021) « [Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean?](#) »

² Adapté de la définition de « variant » disponible dans la publication de Lauring et Hodcroft (2021) « [Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean?](#) »

³ Adapté de la définition de « lineage », disponible sur le site [Nature Education](#) et de « *What factors suggest your sequences form a new lineage?* » disponible sur le site [PANGO lineages](#)

⁴ Réseau canadien de génomique COVID-19 (RCanGéCO). Site Web: <https://www.genomecanada.ca/fr/rcang%C3%A9co>

Mise en contexte

Le SRAS-CoV-2⁵ est responsable de la pandémie de COVID-19. L'analyse des séquences génomiques virales obtenues de cas humains et animaux a permis de retracer ses origines jusqu'aux chauves-souris, bien que les études ne puissent pas encore expliquer comment le virus s'est transmis à l'homme (Zhou et coll., 2020; Boni et coll., 2020).

Le génome de ce virus à acides ribonucléiques (ARN) de 29 903 nucléotides encode 29 protéines connues à ce jour, dont quatre structurales : spicule (ou spike en anglais), nucléocapside, membrane et enveloppe (figure 1). Du point de vue génétique, ce virus est relativement stable dans le temps. L'analyse génomique des nombreux variants de la souche de référence (Wuhan-Hu-1), isolée en Chine le 26 décembre 2019, a permis d'estimer que le virus du SRAS-CoV-2 a un taux de mutation situé entre 6×10^{-4} et 1×10^{-3} par position sur le génome par année, soit entre 1,5 et 2,5 mutations dans l'ensemble du génome par mois (Dorp et coll. [1], 2020; Liu et coll., 2020).

Figure 1 Organisation génomique du SRAS-CoV-2

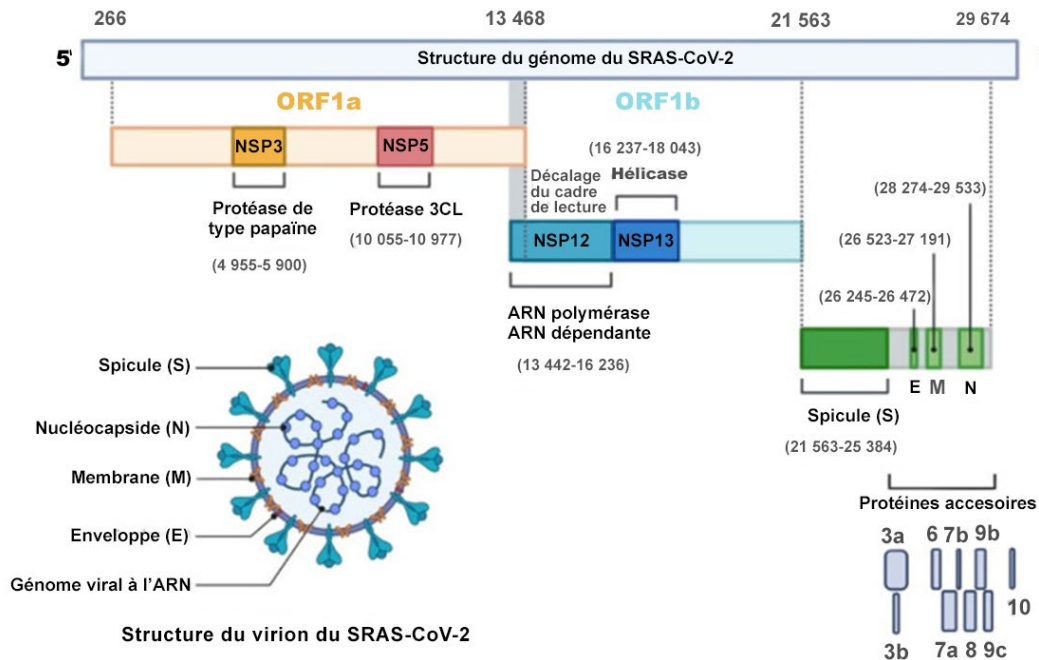


Figure traduite tirée de Alanagreh, Alzoughool, et Atoum, 2020, un article libre d'accès et sous licence *Creative Commons* (CC BY 4.0).

Les mutations du SRAS-CoV-2 se produisent naturellement lors de la réplication du virus dans les cellules de son hôte. Toutefois, elles apparaissent deux fois moins vite que celles du virus influenza A (responsable de la grippe). Ceci serait dû à une ARN polymérase virale qui possède un mécanisme plus efficace de correction des erreurs (Callaway, 2020). En s'accumulant, les mutations observées par séquençage du génome entier permettent de distinguer différentes lignées virales du SRAS-CoV-2 lors d'analyses phylogénétiques. Combinées aux informations géographiques et temporelles, elles permettent de suivre la transmission du virus (Hadfield et coll., 2018). Une première étude québécoise permet d'ailleurs de retracer plus de 200 événements d'introduction du virus dans la province durant la première vague et de les associer aux lignées virales d'origine européenne, caraïbéenne et états-unienne (Carmen Lia Murall et coll., 2020).

⁵ Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) était précédemment désigné 2019-nCoV-2.

La protéine de spicule est une des protéines essentielles à la transmission du virus. Elle tapisse l'extérieur de l'enveloppe du virus et joue un rôle clé dans l'infection en lui permettant de se fixer au récepteur ACE2 (pour *angiotensin converting enzyme 2* en anglais) présent à la surface des cellules de son hôte, de fusionner son enveloppe à celle de la membrane cellulaire et d'y entrer (Huang et coll., 2020). Par conséquent, la surveillance des mutations dans la protéine de spicule est d'importance, car elles ont le potentiel d'améliorer la transmission et la virulence du virus, mais aussi d'altérer l'efficacité des trousse de détection, des vaccins et des traitements par anticorps pour la COVID-19 qui ont été développés à partir de la souche de référence.

Depuis le début de la pandémie, de multiples variants de la souche de référence circulent dans le monde⁶. Un premier variant d'intérêt désigné G614, en raison de la mutation signature D614G dans la protéine de spicule, est apparu durant l'hiver 2020 et est rapidement devenu dominant mondialement. D'autres variants ont émergés durant l'été 2020 dans quelques pays sans se propager plus largement, dont ceux avec les mutations signatures Y453F au Danemark, S477N en Australie et A222V en Europe. Actuellement, trois nouveaux variants d'intérêt sont sous surveillance mondiale rehaussée : B.1.1.7 (d'origine britannique), B.1.351 (d'origine sud-africaine) et P.1 (d'origine brésilienne). Ils ont évolué du variant G614 (lignée parent B.1) et suscitent des préoccupations quant à l'impact des nouvelles mutations retrouvées dans la protéine de spicule (tableau 1) (ECDC, 2021).

Tableau 1 Variants d'intérêt du SRAS-CoV-2

Nom du variant	Premier cas rapporté ¹	Mutation caractéristique dans le spicule ²	Cause de préoccupation	Endroits où des cas ont été rapportés en date du 10 mars 2021 ¹
G614	Allemagne/Chine Janvier 2020	D614G	Propagation rapide Contagiosité Dominance mondiale	96 % des séquences mondiales, incluant au Canada
B.1.1.7	Royaume-Uni Septembre 2020	Délétion 69-70 N501Y D614G	Propagation rapide Contagiosité Virulence Détection par PCR ³	94 pays, incluant les États-Unis et le Canada (dont le Québec)
B.1.351	Afrique du Sud Octobre 2020	K417N E484K N501Y D614G	Propagation rapide Contagiosité Évasion immunitaire	48 pays, incluant les États-Unis et le Canada (dont le Québec)
P.1	Brésil/Japon Janvier 2021	K417T E484K N501Y D614G	Propagation rapide Contagiosité Évasion immunitaire	26 pays, incluant les États-Unis et le Canada (dont le Québec)

¹ Sources des données : PANGO lineages https://cov-lineages.org/global_report.html; COVID CG <https://covidcg.org/>; CDC, US COVID-19 Cases Caused by Variants <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant-cases.html>; Gouvernement du Canada, Maladie à coronavirus de 2019 (COVID-19) : Mise à jour quotidienne sur l'épidémiologie <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/resume-epidemiologique-cas-covid-19.html#VOC> ; INSPQ, Variants de SRAS-CoV-2 sous surveillance. <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/variants>

² Mutation ayant un impact sur les propriétés biologiques du virus, selon les données scientifiques actuelles.

³ En raison d'une délétion dans le gène de spicule, l'absence d'un signal d'amplification d'acides nucléiques peut être obtenue pour ce gène, malgré la présence du virus pour certains tests de dépistage.

⁶ Organisation mondiale de la santé. SARS-CoV-2 Variants, Disease Outbreak News (31 December 2020) <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>

Objectif

► Résumer l'état actuel des connaissances sur le variant G614 à travers les questions suivantes :

1. Qu'est-ce que la mutation D614G?
2. Quelle est la proportion des virus du SRAS-CoV-2 avec cette mutation?
3. Quels sont les effets de cette mutation sur la transmission, la virulence et la détection du virus?
4. Quelles sont les conséquences de cette mutation sur l'efficacité théorique des vaccins?

Méthodologie abrégée

Pour répondre à ces objectifs, une veille signalétique produite par l'INSPQ pour le SRAS-CoV-2 a été consultée pour rechercher les articles pertinents sur les variants (mots-clés : variant, D614G, SARS-CoV-2 et COVID-19; période d'observation : du 23 juin 2020 au 27 janvier 2021). Des articles en prépublication (avant révision par les pairs) ont été inclus. Des publications complémentaires ont été trouvées à partir des références citées dans ces articles. Les résultats d'une veille signalétique produite par le consortium génomique du Royaume-Uni pour le SRAS-CoV-2 (COG-UK)⁷ ont également été consultés.

Résultats

Qu'est-ce que la mutation D614G?

► La mutation D614G est le remplacement de l'acide aspartique (D) en glycine (G) à la position 614 dans la protéine de spicule du SRAS-CoV-2.

La mutation D614G a été identifiée pour la première fois à la fin du mois de janvier 2020 en Allemagne dans le cadre de l'investigation d'une écloison liée à un visiteur en provenance de Shanghai (Rothe et coll., 2020). Elle a également été retrouvée en Chine durant la même période (Korber et coll., 2020). Au Québec, le premier cas d'infection avec le variant G614 a été identifié le 4 mars 2020 (communication personnelle, Laboratoire de santé publique du Québec [LSPQ]).

Cette mutation est due au changement ponctuel « adénine → guanine » à la position 23 403 du génome viral, dans la séquence du gène de la protéine de spicule. Ce changement provoque le remplacement de l'acide aspartique (D) en glycine (G) à la position 614 dans la protéine de spicule, d'où le nom D614G. Cette mutation est située en dehors du domaine de liaison du récepteur cellulaire ACE2, qui semble situé entre les acides aminés 333 et 527 de la protéine de spicule (Lan et coll. [1], 2020).

⁷ COG-UK: <https://www.cogconsortium.uk/studies/>

Quelle est la proportion des virus du SRAS-CoV-2 avec cette mutation?

- Actuellement, la mutation D614G se retrouve dans plusieurs lignées du SRAS-CoV-2, soit environ 96 % des séquences mondiales du virus. Au Québec, cette mutation est également dominante.

DANS LE MONDE

Dès son émergence en Europe, le variant G614 a progressivement remplacé la souche de référence (avec le résidu D614) jusqu'à devenir dominant dans le monde durant le mois de mars 2020 (figure 2). Selon la banque GISAID, la mutation D614G se retrouve actuellement dans la plupart des lignées du SRAS-CoV-2, soit environ 96 % des séquences mondiales du virus en date du 28 février 2021 (n = 538 203 sur 559 364 génomes)⁸.

Figure 2 Évolution mondiale de la proportion du variant G614 au début de la pandémie

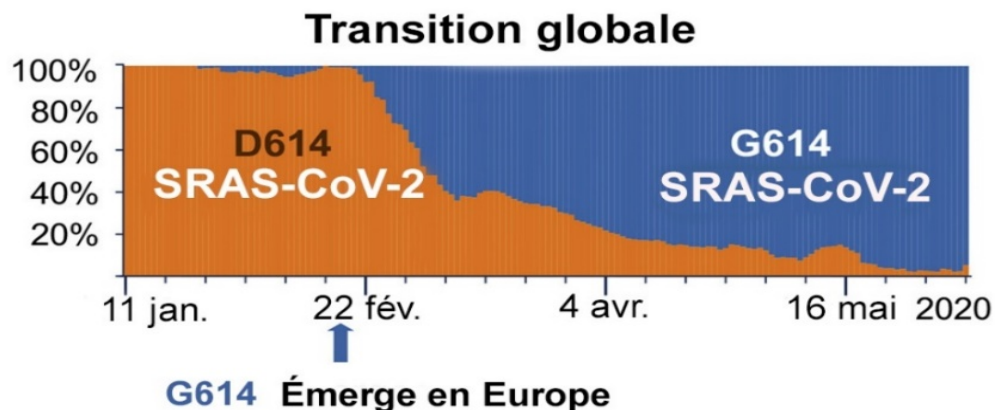


Figure traduite tirée de Korber et coll., 2020, un article libre d'accèsnet sous licence *Creative Commons* (CC BY-NC-ND 4.0).

AU QUÉBEC

Entre le 25 février et le 1^{er} avril 2020, 87 % des virus québécois du SRAS-CoV-2 analysées phylogénétiquement contenaient la mutation D614G (n = 642 sur 734 génomes) (figure 3).

⁸ COVID-19 CoV Genetics browser: <https://covidcg.org/?tab=group>

Figure 3 Analyse phylogénétique des SRAS-CoV-2 séquencés au Québec durant la première vague mettant en évidence le variant G614 (jaune)

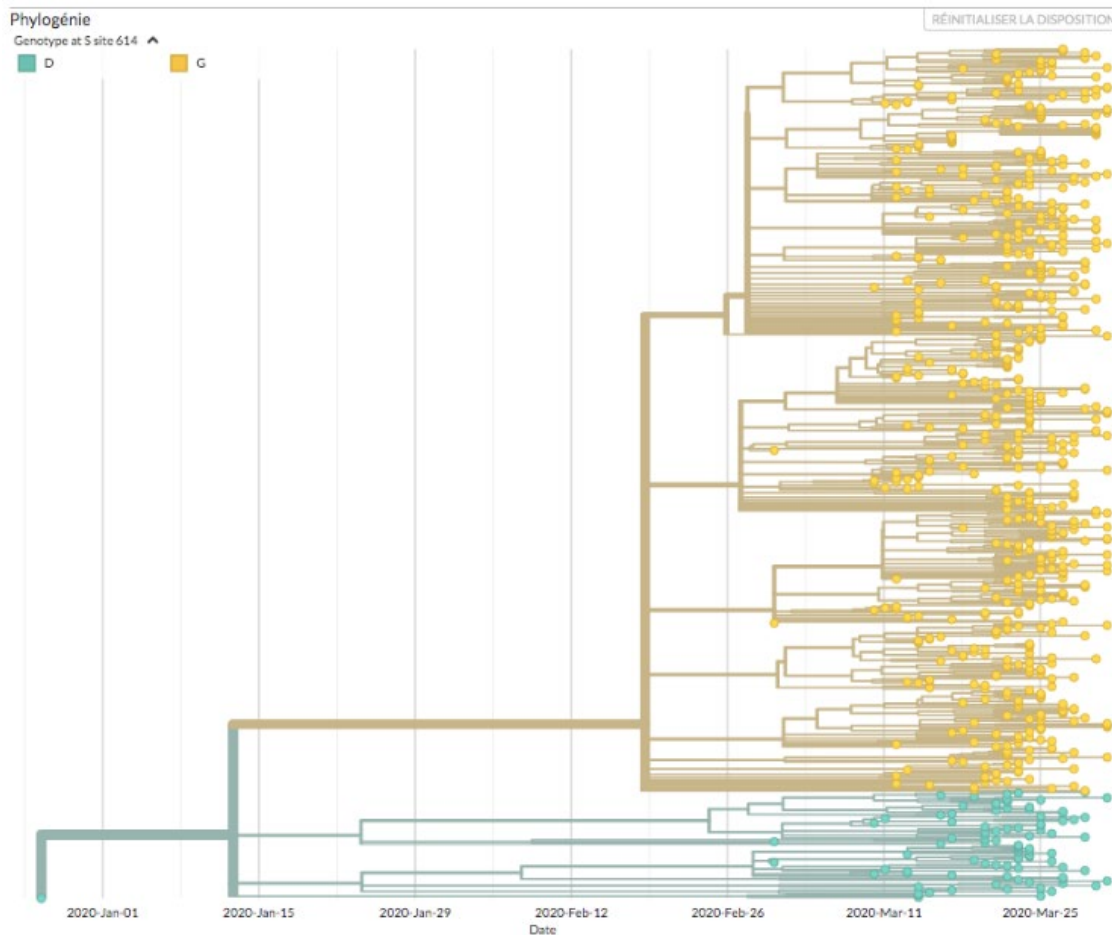


Figure tirée du site Web du regroupement pour le séquençage du SARS-CoV-2 au Québec (CoVSeQ) à l'adresse suivante : https://covseq.ca/Quebec/release-1?c=gt-S_614

Plusieurs facteurs pourraient expliquer pourquoi le variant G614 est devenu dominant dans le monde. Les deux principales hypothèses sont les suivantes :

- La mutation D614G mènerait à une plus grande charge virale dans les voies respiratoires supérieures, ce qui augmenterait la transmission du variant;
- Des événements de propagation intense causés par des rassemblements au début de la pandémie auraient contribué à la plus grande transmission du variant.

Bien que les études de laboratoire et phylogéniques démontrent que la mutation D614G soit associée à une plus grande charge virale et à un accroissement des capacités répliquatives et de transmission du virus (voir section suivante), l'incertitude demeure quant à la présence d'un lien de causalité entre cette mutation et la dominance mondiale du variant G614 (Dorp et coll. [2], 2020; Grubaugh, Hanage et Rasmussen, 2020). Selon toute vraisemblance, l'avantage répliquatif conféré par la mutation D614G ne serait pas, à lui seul, responsable de la dominance de ce variant du SRAS-CoV-2 (Callaway, 2020; Furuyama et coll., 2020). Plusieurs événements de propagation intense impliquant ce variant, dès les premiers mois de la pandémie, pourraient aussi expliquer ce phénomène.

Quels sont les effets de cette mutation sur la transmission, la virulence et la détection du virus?

TRANSMISSION

► Comparativement à la souche de référence, le variant G614 est associé à une charge virale plus élevée dans les voies respiratoires supérieures et serait plus efficace pour se répliquer et se transmettre (de 20 à 30 %), ce qui pourrait contribuer à sa transmissibilité accrue. Des événements de propagation intense causés par des rassemblements au début de la pandémie pourraient être à la source de sa dominance mondiale.

La mutation D614G suscite beaucoup d'intérêt dans la communauté scientifique, en raison de trois types d'observations.

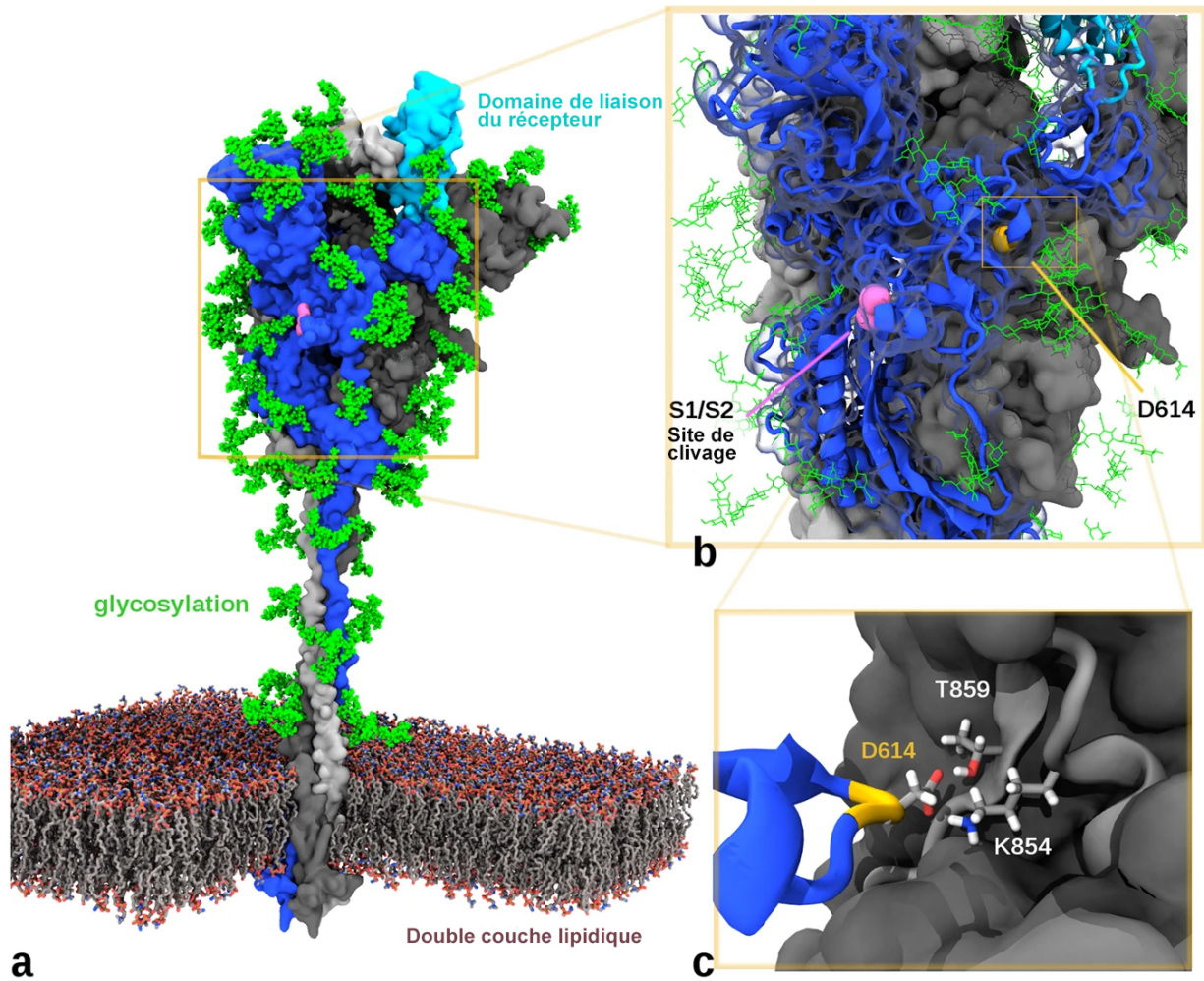
Premièrement, les études de laboratoire démontrent que la mutation D614G apporterait un avantage sélectif au variant en le rendant plus efficace à infecter les cellules humaines, soit jusqu'à 9 fois plus dans certaines lignées de cellules, comparativement à la souche de référence (D614) (Zhang et coll. [1], 2020; Korber et coll., 2020; Yurkovetskiy et coll., 2020; Daniloski et coll., 2020). Plus récemment, deux études sur des animaux de laboratoire (hamsters) suggèrent que le variant G614 est associé à une plus grande production et excrétion du virus dans les voies respiratoires supérieures (Hou et coll., 2020; Plante et coll., 2020). De plus, ce variant se transmettrait plus rapidement entre les hamsters par le biais de gouttelettes et d'aérosols, comparativement à la souche de référence (Hou et coll., 2020). Parallèlement, selon l'analyse quantitative de l'ARN des échantillons de patients infectés, le variant G614 est associé à une charge virale plus élevée dans les voies respiratoires supérieures comparativement à la souche de référence (Wagner et coll., 2020; Mueller et coll., 2020; Korber et coll., 2020; Volz et coll., 2020). Il est à noter que les études de laboratoire sont réalisées dans des milieux contrôlés avec des approches méthodologiques qui diffèrent de la réalité de la transmission interhumaine. Entre autres, pour des raisons de biosécurité, ces études utilisent des pseudoparticules virales qui expriment à leur surface la protéine de spicule du SRAS-CoV-2. De plus, seule la mutation D614G était généralement présente, excluant trois autres mutations concomitantes définissant la lignée B.1 du variant G614 lorsqu'il a été détecté (Mercatelli et Giorgi, 2020).

Deuxièmement, les analyses informatiques structurales montrent que la mutation D614G modifie la conformation trimérique de la protéine de spicule en faveur d'une conformation « ouverte ». Cette conformation améliorerait les activités de liaison et de fusion de la particule virale au contact du récepteur cellulaire ACE2 (figure 4) (Yurkovetskiy et coll., 2020; Zhang et coll. [2], 2020; Mansbach et coll., 2020).

Troisièmement, l'analyse épidémiologique des variants du SRAS-CoV-2 montre que la souche de référence est depuis le mois de mars progressivement remplacée par le variant G614 (Korber et coll., 2020). Selon les données génomiques mondiales, la dynamique de transmission du virus dans différentes populations expliquerait sa dominance. Le variant G614 serait de 20 à 30 % plus contagieux que la souche de référence (COG-UK 2020; Volz et coll., 2020; 2020; Leung et coll., 2020). Cependant, l'incertitude demeure chez les experts, car les résultats de ces études ne permettent pas de rejeter l'hypothèse que la dominance mondiale du variant G614 serait due au hasard (« effet fondateur »⁹) à la faveur de plusieurs événements de propagation intense.

⁹ Effet fondateur ou *founder effect* : « le principe selon lequel les fondateurs d'une nouvelle population ne portent qu'une fraction de la variation génétique totale de la population source » (traduction libre de l'anglais). Source: [Nature education](#)

Figure 4 **Modélisation de la protéine de spicule du SRAS-CoV-2**



- a) Modélisation de la protéine sous sa forme trimérique fixée à une membrane lipidique, avec la localisation approximative du domaine de liaison du récepteur cellulaire ACE2 (bleu clair).
- b) Gros plan illustrant la position de l'acide aminé D614 (jaune).
- c) Vue en coupe de l'interface D614 avec la chaîne adjacente (gris). D614 peut former une liaison hydrogène avec T859 et un pont salin avec K854. La mutation D614G devrait perturber ces deux interactions.

Figure traduite tirée de McAuley et coll., 2020, un article libre d'accès et sous licence *Creative Commons (CC BY 4.0)*.

VIRULENCE

- **Selon l'état actuel des connaissances, les études d'association ne permettent pas de conclure que le variant G614 ait un impact plus important sur les hospitalisations et les décès que la souche de référence durant les premiers mois de la pandémie. L'âge, le sexe et les comorbidités sont les principaux facteurs de risque associés à la gravité clinique de la COVID-19.**

Les impacts du variant G614 sur la gravité clinique de la COVID-19 ont été le sujet de plusieurs études d'association utilisant des données phylogénétiques (proportion du variant G614) et épidémiologiques disponibles (âge, sexe, statut d'hospitalisation et létalité). Les variables utilisées pour mesurer la gravité de la maladie étaient le statut d'hospitalisation (consultation en externe ou à l'urgence, hospitalisation et séjour en soins intensifs), l'état de santé (grave ou critique, besoin en oxygène) et la létalité. À ce jour, les données scientifiques sont limitées : seulement 12 études ont été recensées par cette synthèse, dont 5 révisées par des pairs, et les résultats sont partagés. En effet, on dénombre un nombre égal d'études démontrant la présence ou l'absence d'association statistiquement significative entre le variant G614 et une plus grande gravité clinique de la COVID-19 (tableau 2).

Il est à noter que les six études qui rapportent l'absence d'association sont celles effectuées à partir de l'analyse du statut d'hospitalisation et de l'état de santé. Dans ces études, un lien direct existe entre les cas et les virus séquencés, à l'exception de Nagy et coll. en 2020 qui ont déduit les mêmes conclusions à partir de l'analyse de létalité. À l'inverse, pour les six autres études qui rapportent la présence d'une association avec la létalité, aucun lien direct n'existe entre les cas et les virus séquencés. Aussi, les 12 études recensées comportent des limites méthodologiques importantes, dont un risque de biais de sélection lors de l'échantillonnage, un risque de biais d'information concernant le statut des cas et les décès dans les pays, et la présence de facteurs de confusion comme la comorbidité.

Ainsi, il n'existe pas de consensus scientifique sur cette question, d'autant plus que d'autres mutations, dans le gène de spicule ou d'autres régions du génome, qui sont phylogénétiquement liées avec la mutation D614G pourraient aussi être à l'origine des associations observées (Farkas, Mella et Haigh, 2020). Selon l'état actuel des connaissances, l'âge, le sexe et les comorbidités sont les principaux facteurs de risque associés à la gravité clinique de la COVID-19 (Zheng, 2020).

Tableau 2 Études d'association entre le variant G614 et la virulence de la COVID-19

Référence	Population à l'étude	Variable étudiée	Analyse statistique	Résultat	Limites
Korber et coll., 2020*	999 patients COVID-19 hospitalisés ou non au Royaume-Unis (première vague, date de collecte des données indéterminée)	Statut d'hospitalisation	Régression univariée	Pas d'association entre le variant G614 et un risque plus élevé d'hospitalisation ($p = 0.89$).	Risque de biais de sélection dans l'échantillonnage
			Test exact de Fisher	Pas de différence entre le nombre de patients hospitalisés (admis et séjour dans une USI combiné) et non hospitalisés ($p = 0,7$) selon le type de variant (D614 ou G614).	
Lorenzo-Redondo et coll., 2020	88 patients COVID-19 hospitalisés ou non aux États-Unis (Illinois), du 14 au 21 mars 2020	État de santé (selon le statut d'hospitalisation)	Régression logistique multivariée	Pas d'association entre le variant G614 et un état de santé grave (séjour dans une USI et/ou décès : RC = 0,12 [0,01 -1,13] ; $p = 0,092$) ou modéré (hospitalisé/admis : RC = 1,13 [0,22 - 5,63]; $p = 0,9$) comparativement à un état de santé léger (externe ou urgence)	Risque de biais de sélection dans l'échantillonnage
			Test du Chi-2	Pas de différence entre le nombre de patients dans un état de santé léger, modéré et sévère selon le type de clade viral (avec ou sans la mutation D641G) ($p = 0,7$).	
Wagner et coll., 2020	248 patients COVID-19 hospitalisés ou non aux États-Unis (État de Washington), du 5 mars au 25 avril 2020	Statut d'hospitalisation	Régression log-binomiale multivariée	Pas d'association entre le variant G614 et un risque plus élevé d'hospitalisation. L'intervalle de confiance du RC croise la valeur 1.0	Risque de biais de sélection dans l'échantillonnage
			Indéterminée	Pas de différence entre la proportion de patients hospitalisés en séjour dans une USI ou décédés selon le type de variant (D614 ou G614). Les intervalles de confiance se recoupent.	
Mak et coll., 2020*	113 patients COVID-19 dans un état sévère ou non en Chine (Hong-Kong), du 21 janvier au 12 juin 2020	État de santé	Test exact de Fisher	Pas de différence dans la proportion de patients dans un état grave et non grave ($p = 1,0$) selon le type de variant (D614 ou G614).	Risque de biais de sélection dans l'échantillonnage

Tableau 2 Études d'association entre le variant G614 et la virulence de la COVID-19 (suite)

Référence	Population à l'étude	Variable étudiée	Analyse statistique	Résultat	Limites
Volz et coll., 2020*	Total (BD 1+ BD 2) = 13 985 patients COVID-19 au Royaume-Unis BD 1 = 12 315 patients hospitalisés du 3 février au 4 juillet 2020 ▶ 9 782 (G614) ▶ 2 533 (D614) BD 2 = 1 670 patients hospitalisés du 28 février au 30 juin 2020 ▶ 486 (D614) ▶ 1 184 (G614)	État de santé	Régression log-binomiale multivariée	Dans la BD 1 Pas d'association entre le variant G614 et un risque plus élevé de décès, 28 jours après un diagnostic de COVID-19 (RC=1,09 [0,97-1,23]) Dans la BD 2 Pas d'association entre le variant G614 un besoin plus élevé en oxygène ou d'un soutien respiratoire (moyenne postérieure = 0,03 [-0,80 -0,84])	Risque de biais de sélection dans l'échantillonnage
Nakamichi et coll., 2020	190 patients COVID-19 hospitalisés ou non aux États-Unis (État de Washington), du 5 mars au 8 avril 2020	Statut d'hospitalisation	Test exact de Fisher	Pas de différence entre le nombre de patients hospitalisés ($p = 0,06$) ou décédés ($p = 0,6$) selon le type de clade viral (avec ou sans la mutation D614G).	Risque de biais de sélection dans l'échantillonnage
Becerra-Flores et Cardozo, 2020*	Patients décédés et cas confirmés de COVID-19 dans 12 pays du monde, selon les données rapportées par le CDC européen en date du 6 avril 2020	Létalité	Régression linéaire	Présence d'une association entre le variant G614 et la létalité médiane ($p = 0,02$; $R^2 = 0,45$) ou moyenne ($p = 0,02$; $R^2 = 0,48$)	Risques liés aux biais d'information dans les données rapportées dans les pays ou aux facteurs de confusion
Hu et Riley, 2020	Patients décédés et cas confirmés de COVID-19 en Europe (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, France et Italie), aux États-Unis (Californie, Illinois, New York, New Jersey et Michigan), et dans les comtés de Californie, selon les données rapportées par www.worldometer.info/coronavirus en date du 6 juin 2020	Létalité	Test exact de Fisher bilatéral avec correction de Bonferroni	Présence d'une association entre la sous-clade A23403G-C14408T (variant G614) et la létalité : Royaume-Uni (RC=2,1 [1,6 - 2,7]) et Italie (RC=8,8 [4,3 - 20]) comparativement à l'Allemagne. Présence d'une association entre la sous-clade A23403G-C14408T-G25563T (variant G614) et la létalité : l'État de New York (RC=14 [11 - 17]) comparativement à la Californie	Risques liés aux biais d'information dans les données rapportées dans les pays ou aux facteurs de confusion

Tableau 2 Études d'association entre le variant G614 et la virulence de la COVID-19 (suite)

Référence	Population à l'étude	Variable étudiée	Analyse statistique	Résultat	Limites
Toyoshima et coll., 2020*	Patients décédés et cas confirmés de COVID-19 dans 28 pays du monde selon les données rapportées par www.worldometer.info/coronavirus en date du 7 mai 2020	Létalité	Coefficient de corrélation de Pearson, test exact de Fisher	Présence d'une association entre le variant G614 et la létalité ($r = 0,43$, $p = 0,022$)	Risques liés aux biais d'information dans les données rapportées dans les pays ou aux facteurs de confusion
Kumar et coll., 2020	Patients décédés et cas confirmés de COVID-19 en Inde, selon les données rapportées par api.covid19india.org/ , en date du 7 juillet 2020	Létalité	Régression linéaire	Présence d'une association entre le variant G614 et la létalité (coefficient = 0,03; erreur standard = 0,009; $p = 0,01$; $R^2 = 0,38$)	Risques liés aux biais d'information dans les données rapportées dans les pays ou aux facteurs de confusion
Nagy, Pongor, et Györfy, 2020	3 184 patients COVID-19 hospitalisés ou non dans plusieurs pays du monde (Asie, Afrique et Amériques). Données génomiques et patients rapportées sur www.gisaid.org ; traitement des données le 28 juillet 2020	État de santé (selon le statut d'hospitalisation)	Chi-2	Présence d'une association : les patients porteurs du variant G614 étaient en proportion plus nombreux (que ceux porteurs de la souche de référence D614) à être dans un état de santé sévère (séjour dans une USI et décès) ($p < 0,001$)	Risque de biais de sélection dans l'échantillonnage
Farkas, Mella, et Haigh, 2020	Patients décédés et cas confirmés de COVID-19 dans 49 pays du monde, selon les données rapportées par l'université Johns Hopkins https://coronavirus.jhu.edu/map.html le 28 septembre 2020	Létalité	Coefficient de corrélation de Spearman	Présence d'une association entre le variant G614 et la létalité ($r=0.31$; $p = 0,03$)	Risques liés aux biais d'information dans les données rapportées dans les pays ou aux facteurs de confusion

* Étude révisée par les pairs; BD, base de données; USI : unité de soins intensifs; RC, rapport des cotes avec son intervalle de confiance à 95 %.

DÉTECTION

► **La mutation D614G n'affecterait pas la performance des trousse de détection des acides nucléiques du SRAS-CoV-2, ni celles de détection d'anticorps sériques contre ce virus. Cependant, une surveillance continue de leur performance est nécessaire en raison de l'émergence d'autres variants.**

Les méthodes actuelles de détection du SRAS-CoV-2 peuvent être divisées en deux grandes stratégies de tests en laboratoire : virologiques et sérologiques. La première stratégie comprend au moins deux approches distinctes qui consistent en la détection de l'ARN viral (test d'amplification des d'acides nucléiques) et de la protéine de la nucléocapside (test antigénique). La deuxième stratégie consiste en la détection d'anticorps sériques (généralement les IgM et IgG) dirigés contre la protéine de spicule ou celle de la nucléocapside. Les tests de détection d'ARN, et dans une moindre mesure d'anticorps, jouent un rôle important dans l'identification des cas de la COVID-19 (Ji et coll., 2020).

En ce qui concerne les tests de détection d'ARN, plusieurs organisations ont mis au point des trousse de détection rapide par amplification des acides nucléiques du SRAS-CoV-2. Durant les premiers mois de la pandémie, la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis a approuvé plus de 37 trousse de détection.¹⁰ Selon une revue de la littérature, la majorité de ces trousse utilisent une approche multiplexe pour détecter au moins deux régions (ou cibles) géniques afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du test (Ji et coll., 2020). Toutefois, seulement 8 % des trousse (n = 2 / 24, pour lesquelles la cible est spécifiée) détectent le gène de la protéine de spicule, privilégiant le gène de la nucléocapside et/ou le gène de l'ARN polymérase virale (RdRP) en raison de meilleurs résultats de sensibilité. Il est à noter que les amorces et sondes développées par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américains ciblent uniquement le gène de la nucléocapside (Lu et coll., 2020). Au Québec, selon un panel de vérification du LSPQ pour la sensibilité de huit trousse multiplexes commerciales et maisons utilisées par 22 laboratoires du réseau, seulement deux trousse ciblaient le gène de spicule (communication personnelle, LSPQ).

En ce qui concerne la détection d'anticorps sériques, les trousse approuvées par la FDA pour le SRAS-CoV-2 ciblent la protéine de spicule et/ou celle de la nucléocapside (Ji et coll., 2020). Les anticorps neutralisants (de classe IgG) contre la protéine de spicule mesurés par ces trousse sont ceux qui ciblent notamment le domaine de liaison du récepteur cellulaire ACE2. Ce domaine de liaison est la principale cible de ces anticorps dans la conformation trimérique de la protéine de spicule (figure 4), bien que d'autres régions de la protéine soient également connues pour posséder des épitopes de neutralisation (Brouwer et coll. 2020). Toutefois, compte tenu de la position interne de l'acide aminé 614 de la protéine de spicule, il ne devrait pas faire partie des épitopes neutralisés (McAuley et coll., 2020).

En résumé, la mutation D614G n'affecterait pas la performance des trousse de détection des acides nucléiques du SRAS-CoV-2, ni celles de détection d'anticorps sériques contre ce virus (Klumpp-Thomas et coll. 2020). Cependant, une surveillance continue des performances des tests diagnostiques est nécessaire, car l'émergence de variants devenus indétectables par certains tests diagnostiques développés au début de la pandémie est une possibilité (Wang et coll., 2020; Gand et coll., 2020).

¹⁰ U.S. Food and Drug Administration. In Vitro Diagnostics EUAs <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas#imft1>

Quelles sont les conséquences de cette mutation sur l'efficacité théorique des vaccins contre la COVID-19?

- **Les vaccins développés contre la COVID-19 à partir de la souche de référence seraient d'efficacité équivalente contre le variant G614. Cependant, une surveillance continue de leur efficacité est nécessaire en raison de l'émergence d'autres variants.**

Les vaccins contre la COVID-19 ciblent principalement la protéine de spicule en raison de son rôle clé dans la transmission du virus et de sa capacité à induire des anticorps neutralisants ainsi qu'une réponse immunitaire cellulaire (Amanat et Krammer, 2020; Suthar et coll., 2020; Lan et coll., [2] 2015). Certaines études d'associations géniques précédemment décrites dans ce document laissent craindre que le variant G614 pourrait affecter l'efficacité théorique des vaccins qui ont été développés à partir de la souche de référence. Une étude d'origine australienne a testé cette hypothèse par modélisation informatique, mais également en laboratoire à partir d'échantillons de sang de furets ayant préalablement reçu un vaccin candidat contre la COVID-19 (McAuley et coll., 2020). Selon cette étude, les titres d'anticorps neutralisants du variant G614 étaient similaires à ceux de la souche de référence (D614) ($p > 0.05$). Par ailleurs, trois autres études de laboratoire ont démontré que le variant G614 serait en fait plus sensible aux anticorps neutralisants comparativement à la souche de référence (Hou et coll., 2020; Plante et coll., 2020; Weissman et coll., 2020). En effet, les sérums de hamsters, de souris et de primates immunisés avec la souche de référence, mais aussi ceux de patients convalescents pour la COVID-19, ont été évalués pour la neutralisation de pseudoparticules virales portant la protéine de spicule avec ou sans la mutation D614G sur leur surface. Dans tous les cas, le variant G614 était modérément plus sensible à la neutralisation que la souche de référence ($p < 0,01$). Plus récemment, une étude de laboratoire de la compagnie Moderna a démontré l'efficacité de son vaccin lors d'essais de neutralisation contre le variant G614, à partir de huit échantillons de plasma d'individus vaccinés à la phase 1 (Wu et coll., 2021). Ainsi, les vaccins développés contre la COVID-19 à partir de la souche de référence seraient d'efficacité équivalente contre le variant G614. Cependant, une surveillance continue de leur efficacité est nécessaire en raison de l'émergence d'autres variants.

Conclusion

Les efforts de séquençage du SRAS-CoV-2 déployés dans plusieurs pays depuis le début de la pandémie ont démontré que de multiples variants ont émergé à partir de la souche de référence (Wuhan-Hu-1) et circulent dans le monde. Le variant G614 est le premier variant d'intérêt à être apparu durant les premiers mois de la pandémie de COVID-19. Comparativement à la souche de référence, ce variant est associé à une charge virale plus élevée dans les voies respiratoires supérieures et serait plus efficace pour se répliquer et se transmettre, ce qui pourrait contribuer à sa transmissibilité accrue. Parallèlement, des événements de propagation intense causés par des rassemblements au début de la pandémie pourraient être à la source de sa dominance mondiale. Toutefois, ce variant ne serait pas associé à une augmentation de la gravité de la COVID-19. De plus, les vaccins développés contre la COVID-19 à partir de la souche de référence seraient d'efficacité équivalente contre ce variant. Actuellement, l'INSPQ travaille sur l'analyse combinée de l'information génétique et épidémiologique ainsi que de modèles mathématiques afin d'identifier quelle a été la contribution du variant G614 sur la transmission et la virulence du SRAS-CoV-2 durant la première vague de COVID-19 au Québec.

Références

- Alanagreh, L.; Alzoughool, F.; Atoum, M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens* 2020, 9, 331. <https://doi.org/10.3390/pathogens9050331>
- Amanat, Fatima, et Florian Krammer. 2020. « SARS-CoV-2 vaccines: status report ». *Immunity* Apr 14; 52(4): 583–589. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136867/>.
- Becerra-Flores, Manuel, et Timothy Cardozo. 2020. « SARS-CoV-2 Viral Spike G614 Mutation Exhibits Higher Case Fatality Rate ». *International Journal of Clinical Practice*; 74(8), e13525. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13525>.
- Boni, Maciej F., Philippe Lemey, Xiaowei Jiang, Tommy Tsan-Yuk Lam, Blair W. Perry, Todd A. Castoe, et coll. 2020. « Evolutionary Origins of the SARS-CoV-2 Sarbecovirus Lineage Responsible for the COVID-19 Pandemic ». *Nature Microbiology* 5(11): 1408-17. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0771-4>.
- Brouwer, Philip, Tom Caniels, Karlijn van Straten, Jonne Snitselaar, Yoann Aldon, Sandhya Bangaru, et coll. 2020. « Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability ». *Science* Aug 7; 369(6504):643-650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540902/>.
- Callaway, Ewen. 2020. « The Coronavirus Is Mutating — Does It Matter? » *Nature* 585 (7824): 174-77. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02544-6>.
- Carmen Lia Murall, Eric Fournier, Jose Hector Galvez, Sarah J. Reiling, Pierre-Olivier Quirion, Anne-Marie Roy, et coll. 2020. « Genomic Epidemiology of Early Introductions of SARS-CoV-2 into the Canadian Province of Québec ». *Virological*, septembre. <https://virological.org/t/genomic-epidemiology-of-early-introductions-of-sars-cov-2-into-the-canadian-province-of-quebec/553>.
- COG-UK (COVID-19 Genomics UK) Consortium 2020. Updated analysis of SARS-CoV-2 spike protein variant D614G in the UK: evaluating evidence for effects on transmission and pathogenicity (2020). <https://www.cogconsortium.uk/wp-content/uploads/2020/07/25th-June-2020-Report-COVID-19-Genomics-UK-COG-UK-Consortium.pdf>
- Dorp, Lucy van, Mislav Acman, Damien Richard, Liam P. Shaw, Charlotte E. Ford, Louise Ormond, et coll. [1] 2020. « Emergence of Genomic Diversity and Recurrent Mutations in SARS-CoV-2 ». *Infection, Genetics and Evolution* 83 (septembre): 104351. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104351>.
- Dorp, Lucy van, Damien Richard, Cedric CS Tan, Liam P. Shaw, Mislav Acman, et François Balloux. [2] 2020. « No Evidence for Increased Transmissibility from Recurrent Mutations in SARS-CoV-2 ». *BioRxiv*, août, 2020.05.21.108506. <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108506>.
- CDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA, first update – 21 January 2021. ECDC: Stockholm; 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update>
- Farkas, Carlos, Andy Mella, et Jody J. Haigh. 2020. « Large-Scale Population Analysis of SARS-CoV-2 Whole Genome Sequences Reveals Host-Mediated Viral Evolution with Emergence of Mutations in the Viral Spike Protein Associated with Elevated Mortality Rates ». *MedRxiv*, octobre, 2020.10.23.20218511. je. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.23.20218511v1>
- Furuyama, T. N., Antoneli, F., Carvalho, I. M., Briones, M. R., & Janini, L. M. 2020. « Temporal data series of COVID-19 epidemics in the USA, Asia and Europe suggests a selective sweep of SARS-CoV-2 Spike D614G variant ». arXiv preprint arXiv:2006.11609. <https://arxiv.org/abs/2006.11609>

- Gand, Mathieu, Kevin Vanneste, Isabelle Thomas, Steven Van Gucht, Arnaud Capron, Philippe Herman, et coll. 2020. « Use of Whole Genome Sequencing Data for a First in Silico Specificity Evaluation of the RT-QPCR Assays Used for SARS-CoV-2 Detection ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (15): 5585. <https://doi.org/10.3390/ijms21155585>.
- Grubaugh, Nathan D., William P. Hanage, et Angela L. Rasmussen. 2020. « Making Sense of Mutation: What D614G Means for the COVID-19 Pandemic Remains Unclear ». *Cell* 182 (4): 794-95. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.040>.
- Hadfield, James, Colin Megill, Sidney M Bell, John Huddleston, Barney Potter, Charlton Callender et coll. 2018. « Nextstrain: Real-Time Tracking of Pathogen Evolution ». Édité par Janet Kelso. *Bioinformatics* 34 (23): 4121-23. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty407>.
- Hou, Yixuan J., Shiho Chiba, Peter Halfmann, Camille Ehre, Makoto Kuroda, et coll. 2020. « SARS-CoV-2 D614G Variant Exhibits Enhanced Replication Ex Vivo and Earlier Transmission in Vivo ». *BioRxiv*, septembre, 2020.09.28.317685. <https://doi.org/10.1101/2020.09.28.317685>.
- Hu, Yuan, et Lee W. Riley. 2020. « Dissemination and Co-Circulation of SARS-CoV2 Subclades Exhibiting Enhanced Transmission Associated with Increased Mortality in Western Europe and the United States ». *MedRxiv*, juillet, 2020.07.13.20152959. <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.20152959>.
- Huang, Yuan, Chan Yang, Xin-feng Xu, Wei Xu, et Shu-wen Liu. 2020. « Structural and Functional Properties of SARS-CoV-2 Spike Protein: Potential Antivirus Drug Development for COVID-19 ». *Acta Pharmacologica Sinica* 41 (9): 1141-49. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>.
- Ji, Tianxing, Zhenwei Liu, GuoQiang Wang, Xuguang Guo, Changchun Lai, et coll. 2020. « Detection of COVID-19: A review of the current literature and future perspectives ». *Biosensors and Bioelectronics* 166: 112455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739797/>.
- Klumpp-Thomas C., Kalish H., Hicks J., Mehalko J., Drew M., Memoli M. J., Hall Mé D., Esposito D., Sadtler K. (2020), D614G Spike Variant Does Not Alter IgG, IgM, or IgA Spike Seroassay Performance, *The Journal of Infectious Diseases*, 2020;, jiaa743 <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa743>
- Korber, Bette, Will M. Fischer, Sandrasegaram Gnanakaran, Hyejin Yoon, James Theiler, et coll. 2020. « Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence That D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus ». *Cell* 182 (4): 812-827.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>.
- Kumar, Ballamoole Krishna, Bakilapadavu Venkatraja, Kattapuni Suresh Prithvisagar, Praveen Rai, Anusha Rohit, et coll. 2020. « Mutational Analysis Unveils the Temporal and Spatial Distribution of G614 Genotype of SARS-CoV-2 in Different Indian States and Its Association with Case Fatality Rate of COVID-19 ». *BioRxiv*, juillet, 2020.07.27.222562. <https://doi.org/10.1101/2020.07.27.222562>.
- Lan, J., Ge, J., Yu, J. et al. [1] 2020. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 581, 215–220 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
- Lan, Jiaming, Yanfeng Yao, Yao Deng, Hong Chen, Guangwen Lu, et coll. [2] 2015. « Recombinant receptor binding domain protein induces partial protective immunity in rhesus macaques against Middle East respiratory syndrome coronavirus challenge ». *EBioMedicine* 2 (10): 1438-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629538/>
- Lauring A. S., Hodcroft E. B. (2021) Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? *JAMA*. Published online January 06, 2021. doi:10.1001/jama.2020.27124. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775006>
- Leung, Kathy, Yao Pei, Gabriel M Leung, Tommy T. Y. Lam, et Joseph T. Wu. 2020. « Empirical transmission advantage of the D614G mutant strain of SARS-CoV-2 ». *medRxiv*, 2020.09.22.20199810. <https://doi.org/10.1101/2020.09.22.20199810>

- Leung, K., Shum, M. H., Leung, G. M., Lam, T. T., & Wu, J. T. (2021). Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Eurosurveillance*, 26(1), 2002106. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002106?crawler=true>
- Liu, Sheng, Jikui Shen, Shuyi Fang, Kailing Li, Juli Liu, et coll. 2020. « Genetic Spectrum and Distinct Evolution Patterns of SARS-CoV-2 ». *Frontiers in Microbiology* 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.593548>
- Lorenzo-Redondo, Ramon, Hannah Hyochan Nam, Scott Christopher Roberts, Lacy Marie Simons, Lawrence J Jennings, et coll. 2020. « A Unique Clade of SARS-CoV-2 Viruses Is Associated with Lower Viral Loads in Patient Upper Airways ». *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20107144>
- Lu, Xiaoyan, Lijuan Wang, Senthilkumar K Sakthivel, Brett Whitaker, Janna Murray, et coll. 2020. « US CDC real-time reverse transcription PCR panel for detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ». *Emerging infectious diseases* 26 (8): 1654. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396505/>
- Mak, Gannon C. K., Angela W. L. Lau, Andy M. Y. Chan, Desmond Y. W. Chan, et Dominic N. C. Tsang. 2020. « The D614G Substitution in the S Gene and Clinical Information for Patients with COVID-19 Detected in Hong Kong ». *Journal of Clinical Virology* 130 (septembre): 104550. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104550>
- Mansbach, Rachael A., Srirupa Chakraborty, Kien Nguyen, David C. Montefiori, Bette Korber, et coll. 2020. « The SARS-CoV-2 Spike Variant D614G Favors an Open Conformational State ». *BioRxiv*, juillet, 2020.07.26.219741. <https://doi.org/10.1101/2020.07.26.219741>
- McAuley, Alexander J., Michael J. Kuiper, Peter A. Durr, Matthew P. Bruce, et coll. 2020. « Experimental and in Silico Evidence Suggests Vaccines Are Unlikely to Be Affected by D614G Mutation in SARS-CoV-2 Spike Protein ». *Npj Vaccines* 5 (1): 1-5. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00246-8>
- Mercatelli, Daniele, et Federico M. Giorgi. 2020. « Geographic and Genomic Distribution of SARS-CoV-2 Mutations ». *Frontiers in Microbiology* 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01800>
- Mueller, Nicola Felix, Cassia Wagner, Chris D. Frazar, Pavitra Roychoudhury, Jover Lee, Louise H. Moncla, et coll. 2020. « Viral Genomes Reveal Patterns of the SARS-CoV-2 Outbreak in Washington State ». *MedRxiv*, septembre, 2020.09.30.20204230. <https://doi.org/10.1101/2020.09.30.20204230>
- Nagy, Ádám, Sándor Pongor, et Balázs Györfy. 2020. « Different Mutations in SARS-CoV-2 Associate with Severe and Mild Outcome ». *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.10.16.20213710>
- Nakamichi, Kenji, Jolie Zhu Shen, Cecilia S Lee, Aaron Y Lee, Emma Adaline Roberts, et coll. 2020. « Outcomes Associated with SARS-CoV-2 Viral Clades in COVID-19 ». Preprint. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2020.09.24.20201228>
- Plante, Jessica A., Yang Liu, Jianying Liu, Hongjie Xia, Bryan A. Johnson, Kumari G. Lokugamage, et coll. 2020. « Spike Mutation D614G Alters SARS-CoV-2 Fitness ». *Nature*, octobre, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>
- Rothe, Camilla, Mirjam Schunk, Peter Sothmann, Gisela Bretzel, Guenter Froeschl, et coll. 2020. « Transmission of 2019-NCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany ». *New England Journal of Medicine* 382 (10): 970-71. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Suthar, Mehul S, Matthew G Zimmerman, Robert C Kauffman, Grace Mantus, Susanne L Linderman, et coll. 2020. « Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients ». *Cell Reports Medicine*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835303/>

Toyoshima, Yujiro, Kensaku Nemoto, Saki Matsumoto, Yusuke Nakamura, et Kazuma Kiyotani. 2020. « SARS-CoV-2 Genomic Variations Associated with Mortality Rate of COVID-19 ». *Journal of Human Genetics*, juillet, 1-8. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-0808-9>

Volz, Erik M, Verity Hill, John T McCrone, Anna Price, David Jorgensen, et coll. 2020. « Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity ». *Cell*, 20 novembre 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275900/>

Wagner, C, P Roychoudhury, CD Frazar, J Lee, NF Müller, LH Moncla, et coll. 2020. « Comparing viral load and clinical outcomes in Washington State across D614G substitution in spike protein of SARS-CoV-2 ». <https://github.com/blab/ncov-wa-d614g#comparing-viral-load-and-clinical-outcomes-in-washington-state-across-d614g-substitution-in-spike-protein-of-sars-cov-2>

Wang, Rui, Yuta Hozumi, Changchuan Yin, et Guo-Wei Wei. 2020. « Mutations on COVID-19 Diagnostic Targets ». *Genomics* 112 (6): 5204-13. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.028>

Wang, Z., Schmidt, F., Weisblum, Y., Muecksch, F., Barnes, C.O., Finklin, S., Schaefer-Babajew, D., Cipolla, M., Gaebler, C., Lieberman, J.A., et al. (2021). mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants (Immunology). <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.15.426911v1>

Weissman D, Alameh MG, de Silva T, Collini P, Hornsby H, Brown R, et coll. 2020. « D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization ». *Cell Host Microbe*. 2020 Dec 1:S1931-3128(20)30634-X. Epub ahead of print. PMID: 33306985; PMCID: PMC7707640. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193131282030634X?via%3Dihub>

Wu, K., Werner, A.P., Moliva, J.I., Koch, M., Choi, A., Stewart-Jones, G.B.E., Bennett, H., Boyoglu-Barnum, S., Shi, W., Graham, B.S., et al. (2021). mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *BioRxiv* 2021.01.25.427948. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1>

Yurkovetskiy, Leonid, Kristen E. Pascal, Christopher Tomkins-Tinch, Thomas Nyalile, Yetao Wang, et coll. 2020. « SARS-CoV-2 Spike Protein Variant D614G Increases Infectivity and Retains Sensitivity to Antibodies That Target the Receptor Binding Domain ». *BioRxiv*, juillet, 2020.07.04.187757. <https://doi.org/10.1101/2020.07.04.187757>

Zhang, Lizhou, Cody B Jackson, Huihui Mou, Amrita Ojha, Erumbi S Rangarajan, et coll. [1] 2020. « SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity ». *Nat Commun* 11, 6013 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19808-4>

Zhang, Jun, Yongfei Cai, Tianshu Xiao, Jianming Lu, Hanqin Peng, Sarah M Sterling, et coll. [2] 2020 « Structural Impact on SARS-CoV-2 Spike Protein by D614G Substitution », 27. *BioRxiv*. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.13.337980v1>

Zheng, Zhaohai, Fang Peng, Buyun Xu, Jingjing Zhao, Huahua Liu, et coll. 2020. « Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis ». *Journal of Infection*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445320302346>

Zhou, Peng, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang et coll. 2020. « A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin ». *Nature* 579 (7798): 270-73. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Synthèse sur le variant G614 du SRAS-CoV-2 : répercussions épidémiologiques et cliniques sur la COVID-19

AUTEURS

Grégory Léon, conseiller scientifique spécialisé
Laurianne Morin, agente de planification, de programmation et de recherche

COLLABORATEURS

Rachid Amini, conseiller scientifique
Vicky Bertrand, coordonnatrice professionnelle
Julie Bestman-Smith, microbiologiste et infectiologue
Réjean Dion, médecin-conseil en santé publique
Christophe Garenc, conseiller scientifique spécialisé
Rodica Gilca, médecin spécialiste
Isabelle Girard, conseillère en communication
Sandrine Moreira, conseillère scientifique spécialisée

Comité sur la surveillance phylogénétique du SRAS-CoV-2 au Québec

Membres par ordre alphabétique, de l'INSPQ : Rachid Amini, Réjean Dion, Éric Fournier, Christophe Garenc, Rodica Gilca, Nathalie Gravel, Abakar Idriss-Hassan, Grégory Léon, Jérôme Martinez, Sandrine Moreira et Matthieu Tandonnet; du Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval : Laurianne Morin; du MSSS : Eliel Brochu, Annick Des Cormiers et Eveline Toth ; et du CHU de Québec-HEJ : Julie Bestman-Smith

MISE EN PAGE

Glenda Deschamps, adjointe à la direction
Bureau d'information et d'études en santé des populations

Marie-France Richard, agente administrative
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

© Gouvernement du Québec (2021)

N° de publication : 3122