

---

**Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par  
Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires**

Mise à jour du 25/08/2021

---

Santé publique France et le Centre National de Référence Virus des infections respiratoires réalisent conjointement et de façon bimensuelle, une analyse de risque sur les différents variants du SARS-CoV-2 identifiés en France et à l'international, sur la base des informations disponibles sur leur diffusion en France et à l'international.

Le format de la présente actualisation de l'analyse de risque ainsi que de celle du 11/08/2021 est allégé par rapport aux précédentes. **Pour plus d'informations sur la définition des différentes catégories de variants classés dans cette analyse de risque, sur la nomenclature des variants, les connaissances disponibles sur les mutations d'intérêt ciblées par le criblage ainsi que sur les caractéristiques des VOC, VOI et VUM, veuillez-vous reporter à l'analyse de risque en date du 28/07/2021.** Les analyses de risque reprendront leur format habituel à partir de celle prévue pour le 08/09/2021.

### **1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 25/08/2021**

Les sources utilisées pour cette analyse de risque sont les suivantes : données du consortium EMERGEN dont les enquêtes Flash (cf. [page dédiée sur le site web de SpF](#)), résultats des RT-PCR de criblage, base de données virologiques internationale « *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data* » ou [GISAID](#).

Plusieurs faits marquants sont à noter dans la présente actualisation de l'analyse de risque liée aux variants émergents du SARS-CoV-2 :

#### **Classement des variants (Tableau 1) :**

- A ce jour, 5 variants sont classés comme VOC, 6 comme VOI et 8 comme VUM ;
- Le classement n'a pas évolué depuis la précédente analyse de risque, à l'exception de l'ajout des sous-lignages du VOC Delta, du VOC Gamma, du VUM B.1.619 et du VUM B.1.621

#### **Surveillance par criblage des mutations d'intérêt E484K, E484Q et L452R (Tableau 2 et Figure 1) :**

- Parmi les prélèvements criblés en France (dont le résultat est interprétable) sur la période du 16 au 22 août 2021 (semaine 33), la mutation L452R représentait 95,2% des prélèvements criblés pour cette mutation (+0,5 points par rapport à la semaine 32 et +2 points par rapport à la semaine 31), la mutation E484K 0,6% des prélèvements criblés pour cette mutation (-0,3 points par rapport à la semaine 32) et la mutation E484Q 0,4% des prélèvements criblés pour cette mutation (aucun changement par rapport à la semaine S32) ;
- D'après GISAID, le VOC Delta représentait 90% des séquences de France métropolitaine portant la mutation L452R sur la période 01/08-24/08/2021.

#### **Epidémiologie et impact en santé publique des variants préoccupants (VOC) et à suivre (VOI)**

- **Sur la base des données de séquençages, la situation actuelle en France est caractérisée par une circulation quasi-exclusive du VOC Delta**, qui représentait 98% des prélèvements séquencés dans les deux dernières enquêtes Flash. **Aucun autre variant ne semble actuellement progresser en France.** Le variant Delta a remplacé en quelques semaines le VOC Alpha qui était majoritaire en France métropolitaine et semble également avoir pris la place des autres variants qui circulaient à bas bruit.

- Le **VOC Delta** est désormais le variant majoritaire à l'échelle internationale : il représente 93% des séquences déposées dans GISAID sur la période 01/08-24/08/21 (par date de prélèvement), 89% lorsque les séquences du Royaume-Uni sont exclues. Ce variant se caractérise par une compétitivité<sup>1</sup> accrue par rapport aux autres variants, notamment le VOC Alpha. Il est plus transmissible que les virus historiques. Des études ont montré une charge virale plus élevée chez les personnes infectées par Delta par rapport à Alpha (à la fois chez les personnes vaccinées et non vaccinées), et par ailleurs un intervalle générationnel plus court a également été suggéré pour Delta, ainsi qu'un risque accru d'hospitalisation et de formes sévères. Plusieurs études observationnelles conduites dans différents pays ont montré que l'efficacité vaccinale après un schéma complet de vaccination restait élevée vis-à-vis des formes symptomatiques et des formes graves liées à l'infection par le Delta (cf. analyses de **risques précédentes**). En Israël, où 78% de la population éligible à la vaccination (soit les plus de 12 ans) a reçu un schéma vaccinal complet, la situation épidémiologique s'est dégradée rapidement depuis l'introduction du VOC Delta : le taux d'incidence est passé de 1/100 000 hab au début du mois de juin (du 07 au 13 juin, S23) à 579 /100 000 hab. en S33 (du 16 au 22 août). Cette situation pourrait s'expliquer par le fait que l'effet de la vaccination s'atténue avec le temps, avec un impact déjà visible chez les personnes vaccinées en premier (les plus âgées). En effet, une étude récente en Israël montre une diminution du niveau de protection chez les personnes vaccinées depuis plus de 146 jours et en particulier chez les personnes âgées (1). Une autre étude menée en Israël sur la cinétique des anticorps contre le SARS-CoV-2 après la vaccination ou l'infection montre que si le titre d'anticorps est plus élevé au début chez les sujets qui ont été vaccinés et jamais infectés par rapport aux sujets précédemment infectés et non vaccinés, celui-ci diminue plus rapidement après 6 mois dans le premier groupe par rapport au second (2). Il n'est pas encore établi dans quelle mesure la reprise de l'épidémie en Israël est due à la plus forte infectiosité du variant Delta, à la protection moindre du vaccin contre Delta par rapport aux autres souches, à la diminution des niveaux d'anticorps ou à une combinaison de ces facteurs.
- Le système de classification pangolin inclut désormais les lignages AY, qui sont des sous-lignages du VOC Delta. Les mutations de la Spike L452R, T478K et P681R, caractéristiques du Delta, sont retrouvées dans tous les AY, comme dans le B.1.617.2. Parmi les sous-lignées AY.1 et AY.2, qui portent la mutation K417N, AY.1 est détecté très sporadiquement et AY.2 n'a pas encore été détecté en France selon les données de séquençage françaises. Il est important de noter qu'aucune donnée n'est disponible à ce stade pour indiquer que les sous-lignages AY présentent des caractéristiques phénotypiques différentes de celles de B.1.617.2, par conséquent ils sont tous inclus comme VOC Delta à l'heure actuelle.
- En France métropolitaine, le VOC Alpha ne représentait que 1% des séquences interprétables lors de l'enquête Flash #19 (10/08/21 - données préliminaires), tandis que Delta dominait avec 98,1% des séquences interprétables. Gamma a augmenté temporairement en juillet mais a diminué ensuite et représentait 1% ou moins des prélèvements séquencés au cours des trois dernières enquêtes Flash (1 seule détection dans Flash #19). Bêta a également diminué depuis juillet, avec une prévalence inférieure à 1% depuis Flash #15 et aucune détection dans Flash #19 ;
- Les données de criblage portant sur la mutation L452R (portée quasi exclusivement par le VOC Delta actuellement) indiquent que Delta est désormais majoritaire dans l'ensemble des DROM. Il a rapidement remplacé les variants qui étaient prédominants dans ces territoires (Alpha aux Antilles, Beta à la Réunion et à Mayotte, et Gamma en Guyane), témoignant d'une meilleure compétitivité du Delta par rapport à ces variants.

<sup>1</sup> La notion de compétitivité inclut les caractéristiques du virus en termes de transmissibilité du virus et de sensibilité aux mesures de contrôle, y compris vaccinales.

- Les sous-lignages P.1.4, P.1.6 et P.1.7 du **VOC Gamma** ont été ajoutés en plus des sous-lignages P.1.1 et P.1.2 ; ils présentent un profil de mutations comparable à celui de P.1, P.1.1 et P.1.2 avec la mutation supplémentaire N679K dans P.1.4 et P681H dans P.1.6 et P.1.7. Les positions des mutations N679K et P681H sont proches du site de clivage, mais les conséquences fonctionnelles potentielles ne sont pas connues à ce stade. Il est supposé que la mutation P681H pourrait augmenter la transmissibilité du virus (3).
- Le sous-lignage B.1.619.1 a été ajouté, qui présente un profil de mutations identique au VUM B.1.619.
- Le **VUM 21H (B.1.621)**, initialement détecté en Colombie) et le sous-lignage B.1.621.1, qui porte les mêmes mutations dans la Spike, ont été détectés sporadiquement en France métropolitaine depuis mai 2021 (105 détections au 25/08/2021, toutes indications de séquençage confondues), bien que son niveau de circulation demeure globalement très faible (prévalence de 0,3% ou moins depuis Flash #14, aucune détection dans Flash #18 et #19). Les données expérimentales préliminaires de Public Health England suggèrent une diminution de la neutralisation par les anticorps post-infectieux ou post-vaccinaux et ces résultats de laboratoire suggèrent que B.1.621 pourrait avoir des propriétés d'évasion immunitaire similaires à celles du VOC Beta. A l'heure actuelle on ne sait pas comment le B.1.621 se comportera par rapport à Delta et ce variant fait l'objet d'une surveillance attentive, même si une transmission accrue par rapport à Delta semble peu probable (4, 5). Aucune donnée sur la sévérité n'est disponible à ce jour.

Tableau 1 : Classement des variants au 25/08/2021 d'après les données des enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
<b>20I (V1, B.1.1.7, Alpha)</b> 1% des séquences (Flash #19)	<b>21D (B.1.525, Eta)</b> Non détecté lors de Flash #19	<b>21F (B.1.526, Iota)</b> Non détecté lors de Flash #19
<b>20H (V2, B.1.351/ B.1.351.2/B.1.351.3, Beta)</b> Non détecté lors de Flash #19	<b>21B (B.1.617.1, Kappa)</b> Non détecté lors de Flash #19	<b>20A (B.1.214.2)</b> Non détecté lors de Flash #19
<b>20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma)</b> 1% des séquences (Flash #19)	<b>20B (B.1.1.318)</b> Non détecté lors de Flash #19	<b>20A (B.1.619/B.1.619.1)</b> Non détecté lors de Flash #19
<b>20I/484K (B.1.1.7 + E484K)</b> Non détecté lors de Flash #19	<b>20D (C.36.3)</b> Non détecté lors de Flash #19	<b>20A (B.1.620)</b> Non détecté lors de Flash #19
<b>21A (B.1.617.2/AY.*, Delta)</b> 98% des séquences (Flash #19)	<b>20I/484Q (B.1.1.7 + E484Q)</b> Non détecté lors de Flash #19	<b>21C (B.1.427 / B.1.429, Epsilon)</b> Non détecté lors de Flash #19
	<b>21G (C.37, Lambda)</b> Non détecté lors de Flash #19	<b>20B (P.2, Zeta)</b> Non détecté lors de Flash #19
		<b>21H (B.1.621/B.1.621.1)</b> Non détecté lors de Flash #19
		<b>20I/452R (B.1.1.7 + L452R)</b> Non détecté lors de Flash #19

Mise à jour de l'analyse de risque réalisée le 25/08/2021. La nomenclature OMS attribuée à certains variants est ajoutée entre parenthèses (alphabet grec). Les données indiquées concernent uniquement la France métropolitaine. Enquête Flash #19 réalisée le 10/08/21 : données préliminaires sur 104 séquences interprétables. AY.\* comprend AY.1-AY.12, la mutation K417N est uniquement présente dans les variants AY.1 et AY.2 ; P.1.\* comprend P.1.1, P.1.2, P.1.4, P.1.6, P.1.7

## 2. Connaissances disponibles sur l'impact des trois mutations E484K, E484Q et L452R

Les connaissances disponibles sur l'impact de chacune de ces trois mutations ainsi que la liste des VOC, VOI et VUM qui portent ces mutations, sont indiquées dans le tableau 2.

A noter que les données virologiques et épidémiologiques disponibles à ce jour suggèrent **qu'aucune de ces trois mutations d'intérêt ne suffit à elle seule à rendre un variant plus compétitif que d'autres variants qui ne portent pas ces mutations.**

Tableau 2 : Connaissances disponibles sur les mutations E484K, E484Q et L452R ou les variants qui les portent au 25/08/2021(6-20)

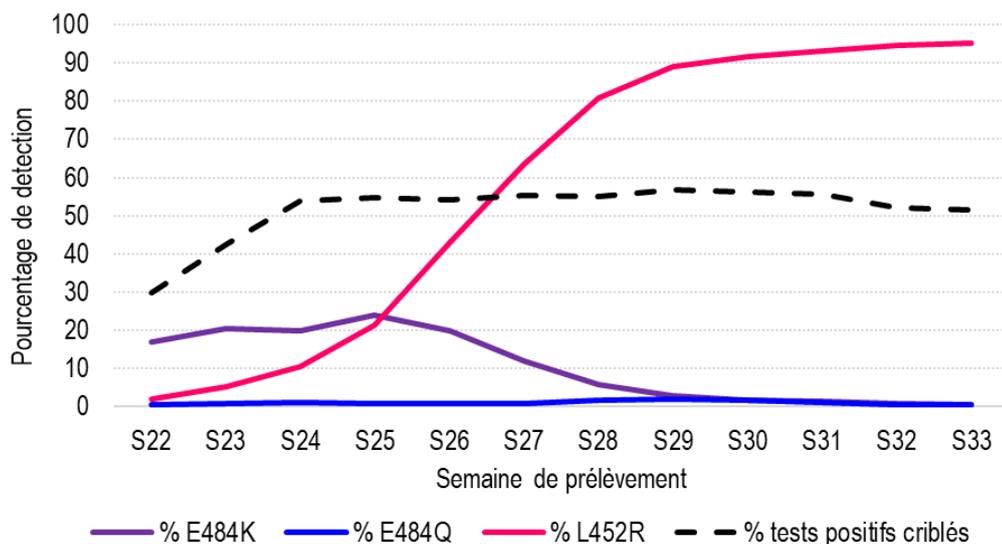
Mutation	Date de la 1ère séquence dans GISAID	Variants portant la mutation	Impact de la mutation
<b>E484K</b>	A l'international : avril 2020 En France : novembre 2020	VOC 20H (V2, B.1.351/B.1.351.2/ B.1.351.3, Beta) VOC 20J (V3, P.1/P.1.* , Gamma) VOC 20I/484K (B.1.1.7+E484K) VOI 21D (B.1.525, Eta) VOI 20B (B.1.1.318) VUM 21F (B.1.526, Iota) VUM 20A (B.1.619/B.1.619.1) VUM 20A (B.1.620) VUM 20B (P.2, Zeta) VUM 21H (B.1.621/B.1.621.1)	<b>Nombreuses données in vitro :</b> - Diminution d'efficacité de la réponse humorale neutralisante (post-infection, post-vaccinale et anticorps monoclonaux) <b>Données épidémiologiques :</b> - Augmentation du nombre de variants portant cette mutation au cours de l'année 2021 - Augmentation de la détection de cette mutation au niveau international au cours du 1er trimestre 2021, stabilisation en mai-juin 2021, puis diminution récente (1,8% des séquences mondiales, hors Royaume-Uni, pour des prélèvements de la période 01/08-24/08/21, soit -2,7 points par rapport à juillet 21)*
<b>E484Q</b>	A l'international : mars 2020 En France : février 2021	VOI 20I/484Q (B.1.1.7+E484Q) VOI 21B (B.1.617.1, Kappa)	<b>Données in vitro très limitées :</b> - Impact hypothétique sur l'efficacité de la réponse humorale neutralisante, non démontré <b>Données épidémiologiques :</b> - Nombre limité de variants porteurs de cette mutation - Diminution de la détection de cette mutation au niveau international (0,09% des séquences mondiales, hors RU, pour des prélèvements de la période 01/08-24/08/21, soit -0,08 points par rapport à juillet 21)*
<b>L452R</b>	A l'international : mars 2020 En France : octobre 2020	VOC 21A (B.1.617.2/AY.*, Delta) VOI 21B (B.1.617.1, Kappa) VOI 20D (C.36.3) VUM 21C (B.1.427 / B.1.429) VUM 20I/452R (B.1.1.7 + L452R)	<b>Données in vitro assez nombreuses :</b> - Diminution d'efficacité de la réponse humorale neutralisante (post-infection, post-vaccinale et anticorps monoclonaux) - Augmentation de l'affinité du virus pour son récepteur cellulaire <b>Données épidémiologiques :</b> - Augmentation du nombre de variants porteurs de cette mutation au cours de l'année 2021 - Augmentation de la détection de cette mutation au niveau international (91% des séquences mondiales, hors RU, pour des prélèvements de la période 01/08-24/08/21 soit +4,4 points par rapport à juillet 21)*, dont 97,9% de Delta*

\* Les séquences déposées par le Royaume-Uni représentent environ 35% de la totalité des séquences de SARS-CoV-2 déposées dans GISAID à l'échelle internationale, sur la période 01/08-24/08/2021 (date de prélèvement). Afin d'éviter un biais d'interprétation des données à l'échelle mondiale, les séquences britanniques ont été exclues de l'analyse sur cette période.

En ce qui concerne les données de criblage :

- La détection de la **mutation E484K** est en diminution depuis la semaine 25 : 0,6% en S33 au niveau national parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation, après un pic à 24% de détection en S25, à un moment où le niveau de circulation du SARS-CoV-2 était faible au niveau national (Figure 1).
- La proportion de la **mutation E484Q** parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation est très faible: elle était de 0,4% en semaine 33.
- La détection de la **mutation L452R** est quant à elle toujours en progression et largement majoritaire à ce jour, avec une proportion parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation de 95,2% en semaine 33. A noter que d'après les données GISAID françaises, le lignage B.1.617.2 et les sous-lignages AY.\* de Delta représentaient 90% de l'ensemble des séquences porteuses de la mutation L452R sur la période 01/08-24/08/21 (par date de prélèvement). Les 10 % restants n'ont pas encore été désignés comme variant spécifique. **De fait, la majorité des tests criblés positifs récemment pour la mutation L452R concerne le variant Delta.**

Figure 1 : Part des mutations E484K, E484Q et L452R parmi l'ensemble des tests criblés pour chacune de ces mutations et part des tests criblés pour au moins une de ces trois mutations parmi l'ensemble des tests positifs pour le SARS-CoV-2



### 3. Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique

#### 4.1 En France métropolitaine (Tableau 3, Figure 2)

Le **VOC Delta (21A)** poursuit sa progression rapide en France métropolitaine, avec une prévalence de 98,1% lors de l'enquête Flash #19 (10/08/21, données préliminaires).

Lors de l'analyse de risque précédente, un focus avait été réalisé sur les délétions concernant le domaine N-terminal de la protéine Spike du SARS-CoV 2, en raison d'un pic de ce type de séquences observé dès fin mai 2021 et subsistant au début de l'été. Selon les données GISAID, la prévalence des délétions  $\Delta 69-70$  ou  $\Delta 144-145$  a nettement diminué depuis juillet et est actuellement stable et en dessous de 5% des séquences déposées, au niveau national et international. L'accroissement de ce type de séquences chez Delta reste

cependant toujours à suivre, en raison de l'impact sur la conformation de la protéine, pouvant avoir des conséquences sur les vaccins et thérapeutiques contre le SARS-CoV-2.

Le système de classification pangolin inclut désormais les lignages AY, qui sont des sous-lignages du VOC Delta et qui diffèrent légèrement de la souche originale B.1.617.2, qui circulait depuis le mois de mai 2021. Les mutations de la Spike L452R, T478K et P681R, caractéristiques du Delta, sont retrouvées dans tous les AY. Les profils des sous lignages AY.3 à AY.12 sont assez similaires entre eux avec notamment une proportion de séquences avec la mutation K417N très faible voire nulle. En cela ils diffèrent de AY.1 et AY.2 où cette mutation est présente dans plus de 90% des séquences déposées sur GISAID (21). AY.1 est détecté très sporadiquement et AY.2 n'a pas encore été détecté en France selon les données de séquençage françaises (EMERGEN-DB) et internationales (GISAID).

Les données in vitro sur le K417N, que l'on retrouve également dans le VOC Beta, n'ont jusqu'à présent pas montré de différence significative dans la neutralisation dans le contexte du variant Delta en utilisant des sérums provenant de personnes naturellement immunisées ou vaccinées à deux doses. Toutefois, la mutation K417N a été associée à un échappement à la neutralisation par les anticorps monoclonaux de classe 1 dans un test utilisant des pseudovirus. La contribution de la mutation K417N à un échappement immunitaire est susceptible de varier selon le contexte et nécessite d'être évaluée en fonction de l'évolution virale (22-24).

En France, selon les données EMERGEN, la grande majorité des Delta circulants reste actuellement rattachée au lignage B.1.617.2 (76% selon les données EMERGEN du mois d'août) mais certains sous-lignages de Delta circulent actuellement de manière localisée, depuis la S23. A ce jour, les sous-lignages détectés le plus fréquemment en France métropolitaine sont le AY.4 et AY.12. Les évolutions spatio-temporelles de ces sous-lignages seront décrites ultérieurement car la nomenclature est récente avec des changements possibles de classifications dans chacun des sous-lignages. Les AY.2, AY.8 et AY.11 n'ont pas encore été détectés en France.

Dans un contexte où le variant Delta est dominant à l'échelle internationale, la division en sous-lignages devrait permettre d'observer les éventuelles évolutions du virus dans les prochaines semaines et mois, bien qu'aucun impact épidémiologique ou clinique entre les différents sous-lignages n'ait été mis en évidence à ce jour par rapport au B.1.617.2.

La prévalence du **VOC Alpha (20I, V1)** était de 1% lors de Flash #19 et le **VOC Beta (20H, V2)** n'a pas été détecté lors de cette enquête. Ces deux variants sont en nette régression depuis le mois de juillet.

**La part du VOC Gamma (20J, V3)** fluctue d'une enquête Flash à l'autre, la progression détectée en juillet semble s'être arrêtée. Les données préliminaires de Flash #19 montrent une prévalence de 1% (correspondant à 1 cas).

La part du **VOC 20I/484K** est en constante diminution depuis l'enquête Flash #14 et il n'a pas été détecté lors de Flash#19 (Tableau 3).

Il est à noter que le **VUM 21H (B.1.621 et B.1.621.1)**, détecté initialement en Colombie, a été détecté pour la première fois dans le cadre d'une enquête Flash lors de l'enquête #14 (3 cas, soit 0,3% des séquences interprétables, 2 cas chacun dans Flash #15 et #16, soit 0,1%, et 4 cas dans Flash #17, soit 0,1%). Il n'a pas été détecté lors de Flash #18 et #19. Sa détection étant par ailleurs plus fréquemment rapportée en métropole dans le cadre des autres indications de séquençage (105 cas confirmés au total, dont 97 soit 92% depuis la semaine 25). Les régions dans lesquelles ce variant est le plus fréquemment détecté sont l'Île de France et l'Occitanie (29 et 20 prélèvements respectivement)

**Les autres VOI ou VUM semblent circuler de façon sporadique à nulle à l'heure actuelle en France métropolitaine.**

A noter que des fluctuations de chacun de ces variants sont fréquemment observées d'une enquête Flash à l'autre, incitant à la prudence dans l'interprétation des tendances à court terme. Ces fluctuations sont dues à plusieurs facteurs, notamment le fait que certains départements ne sont pas systématiquement représentés à

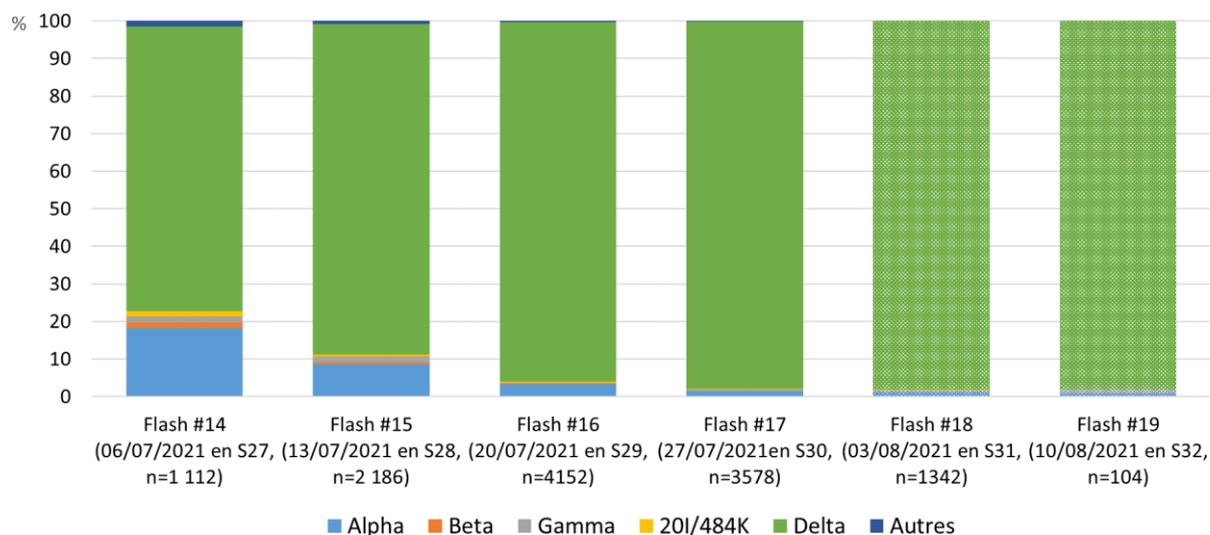
chaque enquête Flash, et que plusieurs départements ont été sur-échantillonnés lors d'enquêtes précédentes en raison d'un contexte épidémiologique particulier.

**Tableau 3 : Détection des variants lors des enquêtes Flash #14-19, France métropolitaine**

Variant	Classement	Flash #14 (06/07/2021)		Flash #15 (13/07/2021)		Flash #16 (20/07/2021)		Flash #17 (27/07/2021)		Flash #18 (03/08/2021)*		Flash #19 (10/08/2021)*	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
20I (V1, B.1.1.7, Alpha)	VOC	202	18,2	196	8,6	138	3,3	50	1,4	16	1,2	1	1,0
20H (V2, B.1.351/B.1.351.2/B.1.351.3, Beta)	VOC	18	1,6	11	0,5	7	0,2	3	0,1	1	0,1	0	0
20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma)	VOC	17	1,5	39	1,7	9	0,2	14	0,4	6	0,4	1	1,0
20V484K (B.1.1.7 + E484K)	VOC	15	1,3	18	0,8	11	0,3	6	0,2	3	0,1	0	0,0
<b>21A (B.1.617.2/AY*, Delta)</b>	<b>VOC</b>	<b>843</b>	<b>75,8</b>	<b>2005</b>	<b>87,6</b>	<b>3976</b>	<b>95,8</b>	<b>3498</b>	<b>97,8</b>	<b>1316</b>	<b>98,1</b>	<b>102</b>	<b>98,1</b>
21D (B.1.525, Eta)	VOI	0	0	2	0,09	0	0	0	0	0	0	0	0
21B (B.1.617.1, Kappa)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20B (B.1.1.318)	VOI	0	0	7	0,3	3	0	0	0	0	0	0	0
20D (C36.3)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20V484Q (B.1.1.7 + E484Q)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21G (C.37, Lambda)	VOI	4	0,4	3	0,1	2	0,1	0	0	0	0	0	0
21F (B.1.526, Iota)	VUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20A (B.1.214.2)	VUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20A (B.1.619/B.1.619.1)	VUM	0	0	1	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0
20A (B.1.620)	VUM	0	0	2	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0
21C (B.1.427/B.1.429, Epsilon)	VUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20B (P.2, Zeta)	VUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21H (B.1.621/B.1.621.1)	VUM	3	0,3	2	0,1	2	0,1	4	0,1	0	0	0	0
20V452R (B.1.1.7 + L452R)	VUM	1	0,1	1	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0

Nombre de séquences interprétables : Flash #14 : 1 112 ; Flash #15 : 2 288 ; Flash #16 : 4 152 ; Flash #17 : 3 578 ; Flash #18 : 1 342 ; Flash #19 : 104. \*Les données de Flash #18 et #19 sont préliminaires. Les variants mis en évidence dans le tableau sont ceux pour lesquels une progression de leur détection est observée sur la base des 2 dernières enquêtes.

**Figure 2 : Evolution de la part de chaque variant parmi les VOC et autres variants détectés lors des enquêtes Flash #14-19\*, France métropolitaine, données Flash #18 et #19 non consolidées.**



#### 4.2 Dans les DROM

Les données de criblage indiquent que Delta est désormais majoritaire dans l'ensemble des DROM y compris dans les COM de Saint-Martin (SXM) et de Saint-Barthélemy (SBH). Il a rapidement remplacé les variants qui étaient prédominants dans ces territoires (Alpha aux Antilles et à SXM et à SBH, Beta à la Réunion et à Mayotte, et Gamma en Guyane), témoignant d'une meilleure compétitivité du Delta par rapport à ces variants. La diffusion rapide du Delta est préoccupante compte-tenu des couvertures vaccinales insuffisantes dans ces zones géographiques. En S33, la proportion de tests de criblage positifs pour la mutation L452R était de 91% en Guadeloupe (vs. 93% en S32), 73% en Martinique (vs. 66% en S32), 87% en Guyane (vs. 78% en S32), 77% à la Réunion (vs. 67% en S32). Les données de séquençage disponibles confirment la tendance à l'augmentation du variant Delta dans ces territoires tandis qu'une circulation à bas bruit reste observée pour les variants Alpha aux Antilles, Alpha et Beta à la Réunion et Gamma en Guyane. En Martinique, le séquençage a permis d'identifier la diffusion d'un profil particulier du variant Alpha portant la mutation S98F dans la protéine Spike. A ce stade il n'existe pas de données montrant un impact significatif de cette mutation. A Mayotte, les données de criblage indiquent également une prédominance du variant Delta mais le nombre de tests criblés est faible.

#### 4. Conclusion au 25/08/2021

Le **VOC Delta** est désormais largement majoritaire en France, dans la plupart des pays européens, et plus largement au niveau international. Le VOC Delta a rapidement remplacé le variant Alpha en métropole ainsi que tous les autres variants qui circulaient à bas bruit, attestant d'une compétitivité plus élevée par rapport aux autres variants. **Le VOC Delta représente toujours à l'heure actuelle une menace majeure en termes de santé publique en France et ailleurs dans le monde.**

Si ce variant est à l'origine d'une situation épidémiologique très préoccupante dans de nombreux pays, notamment dans certains pays en Asie et en Afrique, cela ne semble pas être systématiquement le cas en Europe à ce stade. Il est bien sûr extrêmement difficile de comparer les situations épidémiologiques d'un pays à l'autre à un instant donné, car elles dépendent fortement du contexte local et des mesures de contrôle qui y sont prises. La diffusion de Delta en Europe est concomitante d'un allègement marqué des mesures de contrôle de la pandémie dans la plupart des pays et notamment la réouverture des bars, restaurants et discothèques ou encore de la saison estivale propice aux déplacements et aux rassemblements. Par ailleurs, les niveaux de couverture vaccinale et d'immunité post-infectieuse diffèrent d'un pays à l'autre, de même que les flux de voyageurs estivaux. De fait, estimer la contribution précise de Delta au contexte épidémique de chaque pays est très complexe.

Toutefois, les données disponibles indiquent clairement une transmissibilité accrue de Delta et une augmentation du R de base par rapport aux souches virales de référence et à Alpha. Ce variant est également associé à une augmentation du risque d'hospitalisation, voire, selon certaines données préliminaires, de formes sévères. Il semble également avoir un impact plus important en termes d'échappement à la vaccination par rapport à Alpha, particulièrement lors d'un schéma vaccinal incomplet. L'efficacité des vaccins Pfizer et AstraZeneca demeure néanmoins élevée contre les formes symptomatiques de COVID-19, et très élevée contre les formes graves, bien qu'une diminution de la protection au fil du temps ait été observée. Enfin, des données anglaises récentes indiquent un risque accru de réinfection par Delta par rapport à Alpha. Des études ont montré une charge virale similaire entre les individus vaccinés et les non vaccinés, ce qui soulève la question de l'efficacité de la vaccination sur la transmission du SARS-CoV-2 à partir des personnes infectées ayant un schéma vaccinal complet. Il faut cependant noter que le risque global d'être infecté est réduit après la vaccination.

Le système de classification pangolin inclut désormais les lignages AY, qui sont des sous-lignages du VOC Delta. L'intérêt de cette classification est de pouvoir suivre plus précisément l'évolution génétique du Delta dans le temps et dans les différents pays. Aucune donnée n'est disponible à ce stade pour indiquer des caractéristiques phénotypiques différentes des sous-lignages AY par rapport à B.1.617.2.

Les données de criblage indiquent que Delta est désormais majoritaire dans l'ensemble des DROM et qu'il a rapidement remplacé les variants qui étaient prédominants dans ces territoires (Alpha aux Antilles, Beta à la Réunion et à Mayotte, et Gamma en Guyane), témoignant d'une meilleure compétitivité du Delta par rapport à ces variants.

Le **VUM 21H/B.1.621**, qui a été sporadiquement détecté en France et dans d'autres pays européens, comme l'Espagne et le Royaume-Uni, ne semble pas présenter de caractéristiques lui donnant un avantage compétitif par rapport à Delta, mais doit faire l'objet d'une surveillance attentive en raison de son profil de mutations et des données expérimentales préliminaires récentes, en provenance du Royaume-Uni, qui suggèrent des propriétés d'évasion immunitaire similaires à celles du VOC Beta.

Ces différents signaux justifient la surveillance renforcée des variants du SARS-CoV-2 et incitent à la plus grande vigilance. Dans le contexte de prédominance du Delta en France, il est essentiel de continuer à documenter l'efficacité de la vaccination dans le temps vis-à-vis de ce variant et les caractéristiques en termes de transmissibilité, y compris chez les personnes vaccinées. Le suivi des sous-lignages permettra de décrire la diffusion géographique du VOC Delta et les caractéristiques associées. Enfin, il est important de maintenir la vigilance sur le profil de mutations et leur impact potentiel en santé publique.

## Références

1. Israel A, Merzon E, Schäffer AA, Shenhar Y, Green I, Golan-Cohen A, et al. Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection in a large cohort. medRxiv. 2021:2021.08.03.21261496.
2. Israel A, Shenhar Y, Green I, Merzon E, Golan-Cohen A, Schäffer AA, et al. Large-scale study of antibody titer decay following BNT162b2 mRNA vaccine or SARS-CoV-2 infection. medRxiv. 2021.
3. Zuckerman NS, Fleishon S, Bucris E, Bar-Ilan D, Linial M, Bar-Or I, et al. A Unique SARS-CoV-2 Spike Protein P681H Variant Detected in Israel. Vaccines. 2021;9(6):616.
4. PHE. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 20 2021 [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1009243/Technical\\_Briefing\\_20.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1009243/Technical_Briefing_20.pdf)].
5. PHE. 6 August 2021 Risk assessment for SARS-CoV-2 variant: VUI-21JUL-01 (B.1.621) 2021 [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1009009/6\\_August\\_2021\\_Risk\\_assessment\\_for\\_SARS-CoV-2\\_variant\\_VUI\\_21JUL-01.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1009009/6_August_2021_Risk_assessment_for_SARS-CoV-2_variant_VUI_21JUL-01.pdf)].
6. Charlie L, Kelly de K, Roland K, Joyce Hg L. Experimental evidence for enhanced receptor binding by rapidly spreading SARS-CoV-2 variants. Journal of molecular biology. (1089-8638).
7. Chen J, Wang R, Wang M, Wei G-W. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. Journal of Molecular Biology. 2020;432(19):5212-26.
8. Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M, et al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. bioRxiv. 2021:2021.04.22.440932.
9. Collier DA, De Marco A, Ferreira IATM, Meng B, Datir RP, Walls AC, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. Nature. 2021;593(7857):136-41.
10. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, et al. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant. Cell. 2021;184(13):3426-37.e8.
11. ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern as of 5 August 2021 2021 [11/08/2021]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.
12. Hin Hark G, Alan T, Benoit M, Kristin CG. Structural modeling of the SARS-CoV-2 Spike/human ACE2 complex interface can identify high-affinity variants associated with increased transmissibility. Journal of molecular biology. (1089-8638).
13. Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, Stadlbauer D, Alshammery H, Amoako AA, et al. SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralisation. The Lancet Microbe. 2021;2(7):e283-e4.
14. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. Cell. 2020;182(5):1284-94.e9.
15. McCormick KD, Jacobs JL, Mellors JW. The emerging plasticity of SARS-CoV-2. Science. 2021;371(6536):1306.
16. Pengfei W, Manoj SN, Lihong L, Sho I, Yang L, Yicheng G, et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature. (1476-4687).
17. PHE. Investigation of SARS-CoV-2 variants of concern: technical briefings 2021 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-2021201>].
18. Shahhosseini N, Babuadze G, Wong G, Kobinger GP. Mutation Signatures and In Silico Docking of Novel SARS-CoV-2 Variants of Concern. Microorganisms. 2021;9(5).
19. Tyler NS, Allison JG, Adam SD, Jesse DB. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. Cell reports Medicine. (2666-3791).
20. Wise J. Covid-19: The E484K mutation and the risks it poses. BMJ. 2021;372:n359.
21. Outbreak.info. S:K417N Mutation Report 2021 [Available from: <https://outbreak.info/situation-reports?pango&muts=S%3AK417N>].
22. PHE. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 21 2021 [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1012401/Technical\\_Briefing\\_21.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1012401/Technical_Briefing_21.pdf)].
23. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Nature. 2021;592(7855):616-22.
24. Villoutreix BO, Calvez V, Marcelin AG, Khatib AM. In Silico Investigation of the New UK (B.1.1.7) and South African (501Y.V2) SARS-CoV-2 Variants with a Focus at the ACE2-Spike RBD Interface. Int J Mol Sci. 2021;22(4).