
**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 28/07/2021

Santé publique France et le Centre National de Référence des 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.

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, données épidémiologiques recueillies par les cellules régionales de Santé publique France en lien avec les agences régionales de santé (ARS), base de données virologiques internationale « *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data* » ou [GISAID](#)¹, données de la littérature scientifique, documents produits par les institutions européennes et internationales (OMS, ECDC, etc.) et [définition de variants de l'OMS](#).

Cette analyse de risque aboutit au classement des variants évalués en trois catégories :

- **Variant préoccupant, ou VOC** (« *variant of concern* » en anglais) : variant qui répond à la définition d'un VOI (voir ci-dessous) et pour lequel il a été démontré en comparant avec un/plusieurs virus de référence :
 - Une augmentation de la transmissibilité ou un impact défavorable sur l'épidémiologie du COVID-19, comme par exemple un échappement à l'immunité naturelle post-infection ;
 - Une augmentation de la virulence ou une modification de la présentation clinique de la maladie ;
 - Une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle et de prévention mises en place (tests diagnostiques, vaccins, molécules thérapeutiques)

OU

- Classement en VOC par l'OMS

- **Variant à suivre, ou VOI** (« *variant under investigation* » ou « *variant of interest* » en anglais) : variant caractérisé par un changement phénotypique par rapport à un virus de référence ou des mutations qui conduisent à des changements en acides aminés associés à des implications phénotypiques confirmées ou suspectées **ET** :
 - Responsable d'une transmission communautaire ou de multiples cas confirmés ou de clusters, ou a été détecté dans de multiples pays, avec une prévalence relative croissante et un nombre de cas en augmentation dans le temps

OU

¹ La base de données virologiques GISAID regroupe l'immense majorité des séquences disponibles dans le domaine public. Il est important de noter les limites de cette analyse, avec notamment le fait que toutes les séquences ne sont pas forcément déposées dans GISAID par tous les laboratoires qui séquent, des délais variables et parfois importants de dépôt des séquences dans la base par les laboratoires (par conséquent une faible réactivité), ou encore des pays pour lesquels le dépôt de séquences dans la base a été interrompu pour des raisons juridiques. Ces données sont donc parcellaires et doivent être interprétées avec précaution, notamment lors des comparaisons entre différents pays.

- Classement en VOI par l'OMS
- **Variant en cours d'évaluation, ou VUM** (« *variant under monitoring* » ou « *alerts for further monitoring* »): données épidémiologiques montrant l'absence de diffusion importante / en progression à l'échelle internationale ou en France, et/ou absence d'éléments virologiques, épidémiologiques ou cliniques probants en faveur d'un impact significatif en santé publique, malgré la présence de mutations partagées avec un ou plusieurs variants préoccupant(s) / à suivre.

1. Nomenclature des variants du SARS-CoV-2 en France

Le 31/05/2021, l'OMS a publié une nouvelle proposition de nomenclature s'appliquant aux variants du SARS-CoV-2 classés VOC et VOI, et basée sur l'alphabet grec. Cette nomenclature a été ajoutée aux autres noms utilisés précédemment, basés sur les nomenclatures Nextstrain et Pangolin, pour les 10 variants concernés sur les 19 classés dans cette analyse de risque.

2. Point-clés de l'analyse de risque en date du 28/07/2021

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.

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 19 au 25 juillet 2021 (semaine 29), la mutation L452R représentait 89,3% des prélèvements criblés pour cette mutation (+8,8 points par rapport à la semaine 28 et +25,9 points par rapport à la semaine 27), la mutation E484K 3% des prélèvements criblés pour cette mutation (-2,7 points par rapport à la semaine 28) et la mutation E484Q 2,1% des prélèvements criblés pour cette mutation (+0,5 point par rapport à la semaine S28) ;
- D'après GISAID, le VOC Delta représentait 97% des séquences de France métropolitaine portant la mutation L452R sur la période 01/07-27/07/2021.

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

- Le **VOC Delta** est désormais le variant majoritaire à l'échelle internationale : il représente 87% des séquences déposées dans GISAID sur la période 01/07-27/07/21 (par date de prélèvement), 75% lorsque les séquences du Royaume-Uni sont exclues. Ce variant se caractérise par une compétitivité² accrue par rapport aux autres variants, notamment le VOC Alpha. Il est plus transmissible que les virus historiques (environ 2 fois plus) et que les VOC Alpha (environ 40 à 60% plus transmissible), Beta (environ 60%) et Gamma (environ 30%). Parmi les facteurs possibles pouvant expliquer cette augmentation de la transmissibilité de Delta, plusieurs sources de données différentes indiquent une augmentation de la charge virale dans le nasopharynx chez les personnes infectées par rapport à

² La notion de compétitivité inclut les notions de transmissibilité du virus et de sensibilité aux mesures de contrôle, y compris vaccinales.

Alpha et autres souches virales de référence. Une étude récente menée sur un nombre réduit de personnes suggère un raccourcissement de l'intervalle générationnel de Delta par rapport aux souches de référence (4 jours *versus* 6). Des données britanniques, canadiennes et de Singapour indiquent une augmentation du risque d'hospitalisation et de formes sévères en lien avec ce variant par rapport au VOC Alpha et autres souches de référence. En cas de schéma vaccinal complet, l'efficacité des vaccins Pfizer et AstraZeneca contre ce variant demeure élevée contre les formes symptomatiques, même si elle semble moindre que pour le VOC Alpha, et très élevée contre les formes graves de COVID-19. Toutefois l'efficacité de ces vaccins est limitée après une seule dose, incitant fortement à intensifier la vaccination afin d'augmenter au plus vite la couverture vaccinale complète. Enfin, selon des données épidémiologiques préliminaires de Public Health England (PHE), le risque de réinfection par Delta serait supérieur par rapport à Alpha, observation concordante avec les études *in vitro* de neutralisation par des sérums de sujets convalescents ;

- En France métropolitaine, le VOC Alpha ne représentait plus qu'environ 12% des séquences interprétables lors de Flash #15 (13/07/21 – données préliminaires), tandis que Gamma semble circuler davantage depuis plusieurs semaines (2,5% lors de Flash #15, soit 19 détections, dont 14 dans la région Grand Est). En revanche, Beta semble régresser depuis le mois de juillet, avec une prévalence inférieure à 1% lors de Flash #15 ;
- Dans les DROM, Alpha demeure majoritaire aux Antilles, Beta à la Réunion, et Gamma en Guyane. Une progression récente de Delta est toutefois à noter dans ces territoires, avec une circulation communautaire établie ;
- En dehors des VOC Delta et dans une bien moindre mesure Gamma, aucun autre VOC ou VOI ne semble actuellement progresser en France ;
- Le VUM 21H (B.1.621, initialement détecté en Colombie) semble plus fréquemment détecté en France métropolitaine toutes indications de séquençage confondues (une cinquantaine de détections au 27/07/2021), bien que son niveau de circulation demeure globalement très faible (prévalence de 0,3% lors de Flash #14).

Tableau 1 : Classement des variants au 28/07/2021

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
20I (V1, B.1.1.7, Alpha) 12,3% des séquences (Flash #15)	21D (B.1.525, Eta) Non détecté lors de Flash #15	21F (B.1.526, Iota) Aucun cas détecté depuis mai 2021
20H (V2, B.1.351/ B.1.351.2/B.1.351.3, Beta) 0,8% des séquences (Flash #15)	21B (B.1.617.1, Kappa) Non détecté lors de Flash #15	20A (B.1.214.2) Non détecté lors de Flash #15
20J (V3, P.1/P.1.1/P.1.2, Gamma) 2,5% des séquences (Flash #15)	20B (B.1.1.318) 0,5% des séquences (Flash #15)	20A (B.1.619) Non détecté lors de Flash #15
20I/484K (B.1.1.7 + E484K) 1,0% des séquences (Flash #15)	20D (C.36.3) Non détecté lors de Flash #15	20A (B.1.620) Non détecté lors de Flash #15
21A (B.1.617.2/AY.1/AY.2, Delta) 82,8% des séquences (Flash #15)	20I/484Q (B.1.1.7 + E484Q) Non détecté lors de Flash #15	21C (B.1.427 / B.1.429, Epsilon) Non détecté lors de Flash #15
	21G (C.37, Lambda) Non détecté lors de Flash #15	20B (P.2, Zeta) Non détecté lors de Flash #15
		21H (B.1.621) Non détecté lors de Flash #15
		20I/452R (B.1.1.7 + L452R) 0,1% des séquences (Flash #15)

Mise à jour de l'analyse de risque réalisée le 28/07/2021. La nomenclature OMS attribuée à certains variants est ajoutée entre parenthèses (alphabet grec). Les données indiquées concernent uniquement la France métropolitaine.

Enquête Flash #15 réalisée le 13/07/21 : données préliminaires sur 775 séquences interprétables

3. 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 28/07/2021(1-15)

Mutation	Date de la 1ère séquence dans GISAID	Variants portant la mutation	Impact de la mutation
E484K	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.1.1/P.1.2, 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) VUM 20A (B.1.620) VUM 20B (P.2, Zeta) VUM 21H (B.1.621)	Nombreuses données in vitro : - Diminution d'efficacité de la réponse humorale neutralisante (post-infection, post-vaccinale et anticorps monoclonaux) Données épidémiologiques : - 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 (4,3% des séquences mondiales, hors Royaume-Uni, pour des prélèvements de la période 01/07-27/07/21, soit -8,4 points par rapport à juin 21)*
E484Q	A l'international : mars 2020 En France : février 2021	VOI 20I/484Q (B.1.1.7+E484Q) VOI 21B (B.1.617.1, Kappa)	Données in vitro très limitées : - Impact hypothétique sur l'efficacité de la réponse humorale neutralisante, non démontré Données épidémiologiques : - Nombre limité de variants porteurs de cette mutation - Diminution de la détection de cette mutation au niveau international (0,1% des séquences mondiales, hors RU, pour des prélèvements de la période 01/07-27/07/21, soit -0,2 points par rapport à juin 21)*
L452R	A l'international : mars 2020 En France : octobre 2020	VOC 21A (B.1.617.2/AY.1/AY.2, 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)	Données in vitro assez nombreuses : - 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 Données épidémiologiques : - 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 (79% des séquences mondiales, hors RU, pour des prélèvements de la période 01/07-27/07/21, soit +41 points par rapport à juin 21)*, dont 96% de Delta*

*Les séquences déposées par le Royaume-Uni représentent environ 46% de la totalité des séquences de SARS-CoV-2 déposées dans GISAID à l'échelle internationale, sur la période 01/07-27/07/2021 (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.

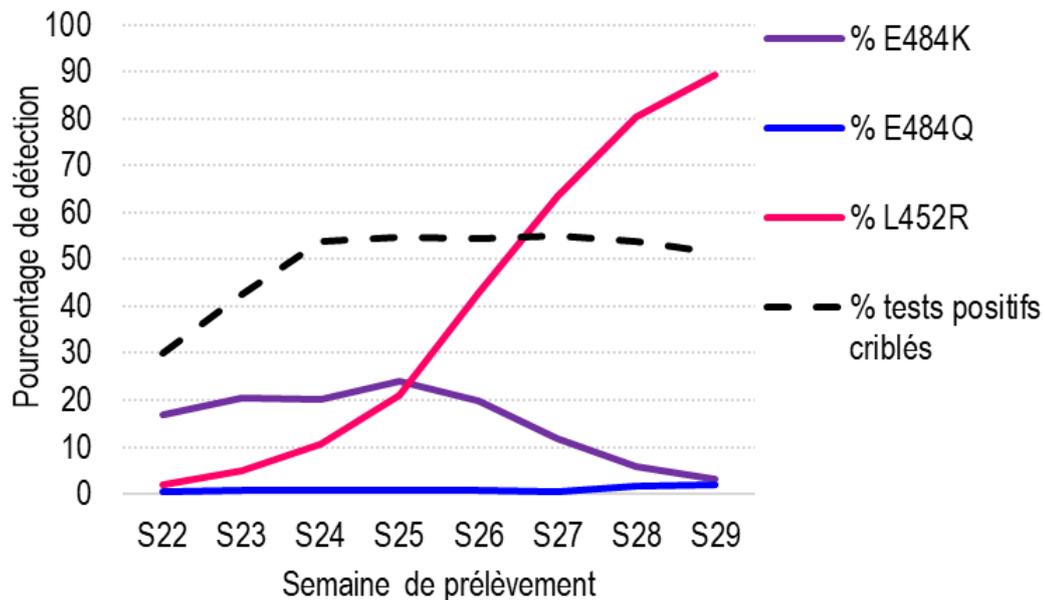
La détection de **la mutation E484K** est en diminution depuis la semaine 25 : 3% en S29 au niveau national parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation, après un pic à 24% de détection en S25, à un moment où le niveau de circulation du SARS-CoV-2 était faible au niveau national (Figure 1).

La proportion de **la mutation E484Q** parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation est très faible mais semble progresser : elle est passée de moins de 1% au niveau national jusqu'en semaine 27 à 2,1% en semaine 29. Cette augmentation est principalement portée par la région Occitanie (5,8% des tests criblés pour cette mutation en S29). Ce signal ne semble pas corroboré à ce stade par les données de séquençage, qui ne montrent pas de détection significative de variants porteurs de cette mutation lors des enquêtes Flash les plus récentes, et est en cours d'investigation.

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 89,3% en semaine 29. A noter que d'après les données GISAID françaises, le variant Delta représentait 97% de l'ensemble des

séquences porteuses de la mutation L452R sur la période 01/07/21-27/07/21 (par date de prélèvement). Les autres variants porteurs de cette mutation et détectés en France, notamment le VOI 20D (C.36.3) et le VUM 20I/452R, représentent une part décroissante des séquences sur la même période, avec des proportions toutes inférieures ou égales à 1%. **De fait, une très grande majorité des tests criblés positifs pour la mutation L452R concerne le variant Delta à l'heure actuelle.**

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



4. 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 82,8% lors de l'enquête Flash #15 (13/07/21, données préliminaires).

La prévalence du **VOC Alpha (20I, V1)** était de 12,3% lors de Flash #15 et celle du **VOC Beta (20H, V2)** était de 0,8%, tous deux en nette régression depuis le mois de juillet.

La part du VOC Gamma (20J, V3) fluctue d'une enquête Flash à l'autre, mais la progression détectée lors de l'enquête Flash #13 se confirme. Les données préliminaires de Flash #15 montrent une prévalence de 2,5%, même si cela ne représentait que 19 détections au total. Ces détections concernent dans leur grande majorité la région Grand Est (14/19 séquences, soit 13% des 111 séquences interprétables pour la région). A noter que le Luxembourg rapportait récemment une très forte recrudescence, avec une prévalence de 71% de ce VOC lors de la semaine 26, 60% en S27(16). Cette recrudescence serait survenue à partir de la semaine 25, au cours de laquelle ont eu lieu d'importantes festivités liées à la fête nationale (le 23/06/21) et à cette occasion, un cluster de grande taille lié à ce variant qui aurait par la suite diffusé dans la population générale (17). Par ailleurs, les états allemands de Sarre et de Rhénanie-Palatinat, tous deux frontaliers du Luxembourg et proches de la région Grand Est, sont également concernés par une recrudescence récente de la détection de ce variant (environ 19% et 12% respectivement en S28), malgré un faible nombre de détections (6 et 19 cas respectivement) (18). Il est donc probable que l'augmentation de la détection de Gamma dans la zone

frontalière entre Luxembourg, France et Allemagne soit au moins en partie liée à la situation au Luxembourg. Les données de criblage les plus récentes des mutations E484K (portée par Gamma) et L452R (portée par Delta) pour la région Grand Est indiquent une baisse de la détection des variants porteurs de la mutation E484K (dont Gamma), après une augmentation transitoire fin juin et un pic à 25% environ début juillet (19), et ce en parallèle d'une forte progression de Delta. Ces données sont donc en faveur d'une diminution de la circulation de Gamma dernièrement dans la région.

La part du **VOC 20I/484K** fluctue également d'une enquête Flash à l'autre, se situant autour de 1-1,5% au cours des deux dernières enquêtes Flash (Tableau 3 et section 5 *infra*).

Il est à noter que le **VUM 21H (B.1.621)**, **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). Sa détection étant par ailleurs plus fréquemment rapportée en métropole dans le cadre des autres indications de séquençage (53 cas confirmés au total, dont 45 (85%) depuis la semaine 25).

Le **VUM 20I/452R** (Alpha ayant acquis la substitution L452R) a également été détecté pour la première fois dans le cadre de cette surveillance lors des enquêtes Flash #14 et #15 (1 cas à chaque enquête, soit 0,1% de prévalence).

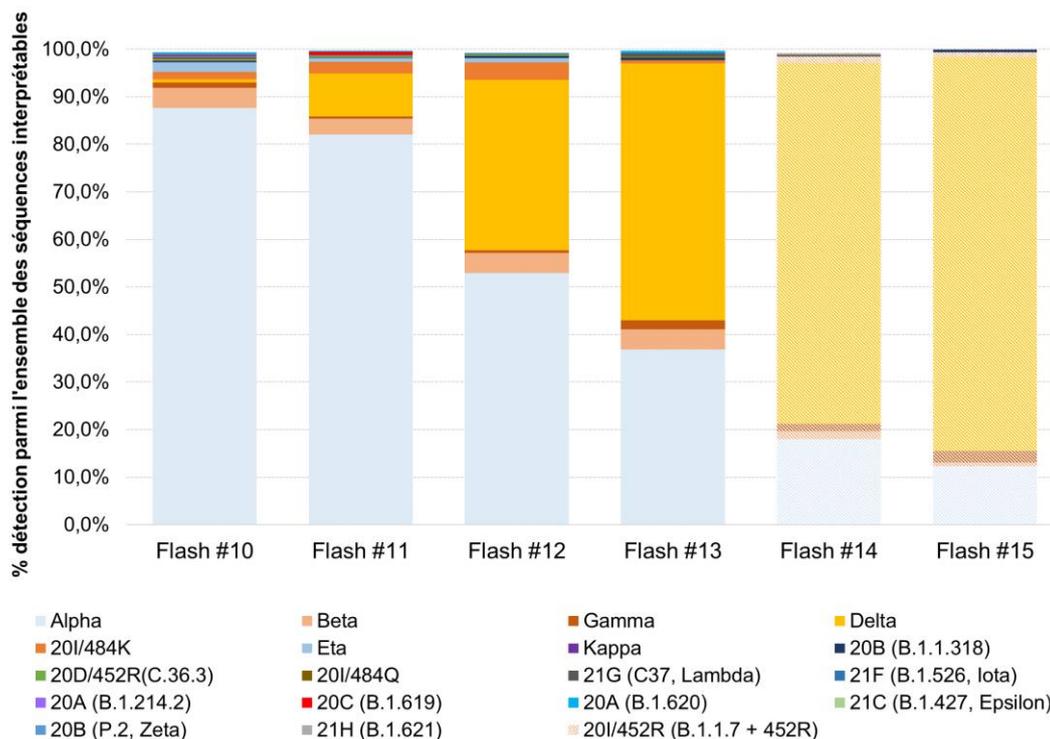
Les autres VOI ou VUM ne semblent pas progresser de façon significative à l'heure actuelle en France métropolitaine.

A noter que des fluctuations de la part 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-échantillonnées lors des enquêtes Flash #5 à #11 en raison d'un contexte épidémiologique particulier.

Tableau 3 : Détection des variants lors des enquêtes Flash #10-15, France métropolitaine

Variant	Classement	Flash #10 (25/05/2021)		Flash #11 (08/06/2021)		Flash #12 (22/06/2021)		Flash #13 (29/06/2021)		Flash #14 (06/07/2021) *		Flash #15 (13/07/2021) *	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
20I (V1, B.1.1.7, Alpha)	VOC	1373	87,6	569	82,1	289	52,9	208	36,8	200	18	95	12,3
20H (V2, B.1.351/B.1.351.2/B.1.351.3, Beta)	VOC	67	4,27	23	3,3	23	4,2	24	4,2	18	1,6	6	0,8
20J (V3, P.1/P.1.1/P.1.2, Gamma)	VOC	17	1,1	3	0,4	3	0,5	11	1,9	17	1,5	19	2,5
20I/484K (B.1.1.7 + E484K)	VOC	26	1,7	17	2,5	20	3,7	4	0,7	15	1,4	8	1,0
21A (B.1.617.2/AY.1/AY.2, Delta)	VOC	10	0,6	63	9,1	196	35,9	305	54,0	842	75,9	642	82,8
21D (B.1.525, Eta)	VOI	30	1,9	5	0,7	5	0,9	0	0	0	0	0	0
21B (B.1.617.1, Kappa)	VOI	2	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20B (B.1.1.318)	VOI	4	0,3	1	0,1	2	0,4	3	0,5	0	0	4	0,5
20D (C36.3)	VOI	5	0,3	2	0,3	2	0,4	1	0,2	0	0	0	0
20I/484Q (B.1.1.7 + E484Q)	VOI	6	0,4	1	0,1	0	0,0	1	0,2	0	0	0	0
21G (C.37, Lambda)	VOI	0	0	0	0	1	0,2	3	0,5	4	0,4	0	0
21F (B.1.526, Iota)	VUM	1	0,1	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0
20A (B.1.214.2)	VUM	3	0,2	1	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0
20C (B.1.619)	VUM	5	0,3	4	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0
20A (B.1.620)	VUM	8	0,5	2	0,3	0	0	2	0,4	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	1	0,2	0	0	0	0	0	0
21H (B.1.621)	VUM	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0,3	0	0
20I/452R (B.1.1.7 + L452R)	VUM	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,1	1	0,1

Nombre de séquences interprétables : Flash #10 : 1 567 ; Flash #11 : 693 ; Flash #12 : 546 ; Flash #13 : 565 ; Flash #14 : 1109 ; Flash #15 : 775. *Les données de Flash #14 et #15 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, VOI et VUM détectés lors des enquêtes Flash #10-15*, France métropolitaine


*Les données des enquêtes Flash #14 et #15 sont préliminaires.

4.2 Dans les DROM

Dans les DROM, la circulation des variants diffère fortement d'un territoire à l'autre (Tableau 4). Ils se caractérisent tous par la présence plus importante, voire majoritaire d'un VOC autre que Delta, qui lui est désormais majoritaire en métropole, à savoir :

- **Alpha aux Antilles**, qui semble toujours être majoritaire en Guadeloupe et en Martinique où la situation épidémique continue à se détériorer de façon importante. Une augmentation de la détection de Delta est toutefois observée dans les données de séquençage et de criblage, indiquant une transmission communautaire de ce variant (19, 20). A noter une forte progression de la détection de la substitution S98F dans la protéine Spike par séquençage chez les souches d'Alpha provenant de ces deux territoires depuis le mois de juin (pour plus de détails, cf. section 5 *infra*).
- **Gamma en Guyane** (prévalence supérieure à 80% en S28-29), qui connaît une recrudescence épidémique depuis fin-mars, avec des taux d'incidence des cas confirmés, d'hospitalisations et d'admissions en soins critiques toujours élevés. Actuellement la situation épidémiologique y demeure préoccupante avec un taux d'incidence des cas confirmés de COVID-19 à nouveau en augmentation à 238 pour 100 000 habitants en S29 (19, 21) ;
- **Beta à la Réunion**, où il semble toujours majoritaire, malgré une nette progression de la circulation communautaire de Delta. Les indicateurs épidémiologiques (taux d'incidence des cas confirmés, hospitalisations et admissions en soins critiques) se situent toujours à un niveau élevé depuis plusieurs semaines, avec une hausse du taux d'incidence qui se poursuit en semaine 29, à 323 pour 100 000 habitants (19, 22). Il semble également toujours prédominer à Mayotte, où la situation épidémiologique est très différente, avec un taux d'incidence très faible (3,6 / 100 000 habitants en S29)(19, 23). A noter une autre particularité de ces 2 territoires: parmi les différents sous-lignages du VOC Beta (cf. section 5 *infra*), **le sous-lignage B.1.351.2** y est plus fréquemment détecté qu'ailleurs en France (environ 92% à Mayotte et 61% à la Réunion *versus* 27% en métropole, parmi l'ensemble des séquences correspondant à Beta (lignages B.1.351, B.1.351.2 et B.1.351.3) (24).

Tableau 4 : Détection des VOC, VOI et VUM dans les DROM, au 28/07/2021

		Antilles	Guyane	La Réunion	Mayotte
VOC	20I (V1, B.1.1.7, Alpha)	Majoritaire	Transmission communautaire limitée	Aucun cas détecté depuis juin 2021	Transmission communautaire limitée
	20H (V2, B.1.351, Beta)	Transmission communautaire limitée	Aucun cas détecté depuis juin 2021	Majoritaire	Transmission communautaire forte
	20J (V3, P.1, Gamma)	Cas importés	Majoritaire	Non détecté	Non détecté
	20I/484K (B.1.1.7 + E484K)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	21A (B.1.617.2, Delta)	Transmission communautaire modérée	Transmission communautaire limitée	Transmission communautaire forte	Non détecté*
VOI	21D (B.1.525, Eta)	Cas sporadiques autochtones (Guadeloupe)	Non détecté	Aucun cas détecté depuis mai 2021	Cas sporadiques autochtones
	21B (B.1.617.1, Kappa)	Cas importés (Guadeloupe)	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20B (B.1.1.318)	Cas sporadiques autochtones (Martinique)	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20D (C.36.3)	Non détecté	Non détecté	Aucun cas détecté depuis mai 2021	Non détecté
	20I/484Q (B.1.1.7 + E484Q)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	21G (C.37, Lambda)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
VUM	21F (B.1.526, Iota)	Aucun cas détecté depuis mars 2021	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20A (B.1.214.2)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20A (B.1.619)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20A (B.1.620)	Non détecté	Non détecté	Aucun cas détecté depuis mai 2021	Non détecté
	21C (B.1.427 / B.1.429, Epsilon)	Aucun cas détecté depuis février 2021	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20B (P.2, Zeta)	Non détecté	Transmission communautaire limitée	Aucun cas détecté depuis janvier 2021	Non détecté
	21H (B.1.621)	Cas sporadiques autochtones (Martinique)	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20I/452R (B.1.1.7 + L452R)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté

* Deux cas évocateurs de Delta ont été détectés en semaine 30 à Mayotte par criblage (L452R+) et sont actuellement en cours d'investigation.

5. Connaissances disponibles sur l'impact des variants préoccupants (VOC) au 28/07/2021

Les informations disponibles à ce jour sur l'impact en santé publique des cinq VOC Alpha (20I), Beta (20H), Gamma (20J), 20I/484K et Delta (21A) sont résumées dans le tableau 5.

Le variant Beta (20H) désigne désormais le lignage B.1.351 ainsi que les sous-lignages B.1.351.2 et B.1.351.3. Ces derniers diffèrent du lignage B.1.351 par quelques mutations. On note en particulier dans la protéine S, la présence de la mutation L18F pour B.1.351.2 et B.1.351.3. Les sous-lignages restent très minoritaires à l'heure actuelle par rapport au variant Beta de référence au niveau international (respectivement 6,4% et 2,9% parmi l'ensemble des séquences de Beta déposées dans GISAID) excepté à Mayotte, à La Réunion, à Madagascar ou encore en France métropolitaine, où le sous-lignage B.1.351.2 est plus souvent détecté (cf. section 4 *supra*).

A ce jour, des données robustes à la fois *in vitro* et en vie réelle montrent avec un niveau de confiance élevé, que **le variant Beta est antigéniquement distinct des autres souches virales circulantes, y compris Delta ; son impact en termes de perte d'efficacité vaccinale et d'augmentation de risque de réinfection est plus marqué que pour n'importe quel autre variant du SARS-CoV-2 connu à ce jour (25, 26).**

Les situations épidémiologiques particulières à la **Guyane, la Réunion et Mayotte** sont intéressantes à analyser en regard de ce qui se passe en métropole, ou ailleurs en Europe. Malgré des introductions répétées d'Alpha dans ces territoires, ce dernier y est toujours resté minoritaire. Les raisons sous-jacentes à cette situation sont certainement multiples et restent à analyser plus finement. Toutefois, il est probable qu'elle soit au moins en partie due à un **phénomène dit « d'effet fondateur »** : dans un territoire donné, si plusieurs variants présentant une compétitivité comparable en termes de transmissibilité les uns par rapport aux autres, comme cela semble être le cas pour les trois VOC Alpha, Beta et Gamma, mais supérieure à celle des souches virales déjà présentes, le nombre et le type d'introductions initiales de chacun de ces variants conditionnent sa capacité à diffuser puis se pérenniser de façon majoritaire. Ce phénomène a été décrit à plusieurs reprises pour le SARS-CoV-2 (27-30). Du fait de la proximité géographique de la Guyane, de Mayotte et dans une moindre mesure de la Réunion, avec des pays dans lesquels les VOC Gamma et Beta ont émergé (Brésil pour Gamma, Afrique du Sud pour Beta) et des flux importants de personnes arrivant sur leur territoire en provenance de ces pays, le nombre d'introductions initiales de Beta (Mayotte et la Réunion) ou de Gamma (Guyane) a probablement dépassé celles d'Alpha. Par ailleurs, en Guyane et à Mayotte, des échanges transfrontaliers se produisent quotidiennement dans des conditions différentes de celles aux aéroports, ce qui peut conduire à l'arrivée sur le territoire de personnes positives pour le SARS-CoV-2 sans qu'elles ne soient détectées et mises en quarantaine, contribuant de facto à la transmission. D'autres facteurs peuvent également jouer un rôle important dans la sélection d'un variant par rapport à un autre, comme par exemple, le taux d'immunité collective de la population qui, s'il est élevé, peut conduire à favoriser un variant possédant des caractéristiques d'échappement immunitaire accru, comme c'est le cas pour les VOC Beta et Gamma. **Si le variant Delta ne semble pas encore avoir diffusé de façon majoritaire dans ces territoires à l'heure actuelle, sa détection y progresse nettement à l'heure actuelle, et une circulation communautaire y est d'ores et déjà observée.** Une étude récente indique que Delta est plus compétitif que Beta (Reff supérieur de 60% (IC95% 48-73)) et que Gamma (Reff supérieur de 34% (IC95% : 26-43)) (31). **Il est de fait probable que Delta devienne à terme également majoritaire dans les DROM, et ce d'autant plus que le contexte actuel est caractérisé par une forte circulation virale et une couverture vaccinale toujours insuffisante (19).**

Une autre situation particulière est à noter aux Antilles, où **une souche du VOC Alpha (20I) porteuse de la mutation S98F dans la protéine Spike** semble actuellement remplacer les autres souches Alpha circulant en Martinique, et dans une moindre mesure en Guadeloupe, et ce depuis le mois de juin 2021. Cette substitution a été détectée dès le printemps 2020 au niveau international, et sa détection a progressé à partir de l'automne 2020, pour représenter jusqu'à 3% des séquences déposées dans GISAID en novembre ; elle semble globalement régresser depuis le printemps 2021 (32, 33). La détection de cette mutation chez le variant Alpha a été observée dès janvier 2021 mais cette souche virale est restée minoritaire au sein du lignage B.1.1.7. Cette observation n'est pas en faveur d'un avantage compétitif conféré par cette mutation au variant Alpha. Il existe peu d'informations sur son impact fonctionnel, et les rares données disponibles ne sont pas en faveur d'un impact significatif (34, 35). De fait, à ce stade, aucun élément n'indique que le fait que cette souche virale remplace actuellement les autres souches Alpha aux Antilles soit dû à un avantage compétitif (transmissibilité augmentée, par exemple). Il est possible que sa diffusion rapide dépende davantage du contexte épidémiologique local. Par exemple, elle a pu être favorisée par un ou plusieurs clusters dus à ce variant qui a par la suite diffusé dans la communauté. Plusieurs clusters à criticité élevée ont été détectés en Martinique en juin 2021, et semblent avoir joué un rôle important dans la dégradation très rapide de la situation épidémique locale. Si cette hypothèse était vérifiée, il s'agirait alors d'une autre illustration du concept « d'effet fondateur ».

A noter que d'autres mutations additionnelles sont régulièrement détectées chez des souches d'Alpha, comme par exemple la mutation Y449S sur la protéine Spike, qui semble plus fréquemment observée en France et ailleurs dans le monde depuis le mois de juin 2021 (36) et qui serait associée à un échappement à la neutralisation par certains anticorps monoclonaux (37-39). L'impact en santé publique de l'acquisition par Alpha de cette mutation ou de la mutation S98F demeure inconnu à ce jour.

Le variant Delta (21A) a été détecté pour la première fois en Inde en octobre 2020 où il a été responsable d'une vague épidémique d'une très grande intensité et où le pic semble avoir été atteint début mai. En plus des mutations qui caractérisent le variant Delta (L452R, T478K et P681R), des acquisitions indépendantes de nouvelles mutations sont actuellement détectées, comme la délétion en position Y144 détectée notamment au Vietnam et retrouvée chez d'autres VOC/VOI (Alpha, 20I/484K, Eta, 20B (B.1.1.318), etc.), la substitution K417N qui est également présente chez le VOC Beta, ou encore la substitution A222V qui est détectée au niveau international, y compris en France et ailleurs en Europe. La substitution K417N est notamment retrouvée chez deux groupes de virus considérés comme appartenant au variant Delta mais avec un lignage distinct de B.1.617.2, nommés AY.1 (0,15% des séquences de Delta dans GISAID) et AY.2 (0,3%). Le lignage AY.1 est sporadiquement détecté en France (12 séquences dans GISAID, dont 1 sur la période 01/07-27/07/21), contrairement au lignage AY.2 qui n'a pas été détecté en France à ce jour. L'impact de ces mutations sur les caractéristiques de ce variant est en cours d'évaluation ; il est possible qu'elles aient un impact sur l'échappement immunitaire, en revanche ces mutations n'ont pas été décrites comme ayant un impact avéré sur la transmissibilité du virus. Des détections sporadiques récentes de souches de Delta porteuses des délétions en position 69-70 et 144 de la protéine Spike sont également observées en France et ailleurs dans le monde, bien que celles-ci demeurent très minoritaires. Leur impact phénotypique additionnel sur les propriétés de Delta n'est pas décrit à ce stade.

Le VOC Delta est désormais le variant majoritaire à l'échelle internationale : il représente 87% des séquences déposées dans GISAID sur la période 01/07-27/07/21 (par date de prélèvement), 75% lorsque les séquences du Royaume-Uni sont exclues. En semaine 28, il était devenu majoritaire dans la plupart des pays de l'Union Européenne disposant de données de séquençage suffisantes (prévalence médiane de 69,7%, 17 pays). Il est intéressant de noter que, si dans certains pays européens très touchés par le variant Delta, la situation épidémique se dégrade plus ou moins fortement actuellement (France, Irlande, Italie, Suisse), d'autres qui étaient dans une situation épidémiologique initialement défavorable il y a encore peu, présentent actuellement une tendance à la stabilisation (Espagne, Portugal, Grèce) voire à une amélioration assez rapide (Royaume-Uni, Pays-Bas). Enfin en Allemagne, où le variant Delta représentait près de 88% des séquences réalisées en S28, aucune augmentation majeure du taux d'incidence n'est pour l'instant observée depuis la troisième vague pandémique du printemps 2021. De fait, il est très difficile d'évaluer l'impact spécifique du remplacement très rapide d'Alpha par Delta sur la dynamique épidémique, chaque pays européen étant caractérisé par une situation particulière.

Selon une étude récente, le variant Delta se caractérise par un R effectif significativement supérieur à celui des souches virales de référence (97% d'augmentation, IC95% : 76-117) et des VOC Alpha (55%, IC95% : 43-68), Beta (60%, IC95% : 48-73) et Gamma (34%, IC95% 26-43) (31). Par ailleurs, selon l'ECDC, les données disponibles à ce jour montrent une augmentation de la transmissibilité de Delta par rapport à Alpha se situant entre 40 et 60% (40).

Plusieurs sources de données récentes indiquent une charge virale détectable dans le nasopharynx par RT-PCR plus élevée chez les patients infectés par Delta par rapport à Alpha ou à d'autres virus de référence (jusqu'à 1200 fois supérieure) (41-43). Cela pourrait contribuer à l'augmentation de la transmissibilité de ce VOC. Par ailleurs, l'une de ces études indique également que l'intervalle intergénérationnel pourrait être plus court pour Delta que pour les souches de références (4 jours (IQR 3,00-5,00) jours *versus* 6 jours (IQR 5,00-8,00) jours, respectivement) (41). Cela suggère que ce VOC pourrait être capable de se répliquer plus rapidement et d'être plus infectieux pendant les premiers stades de l'infection.

Des données britanniques (Angleterre et Ecosse) indiquent une possible augmentation du risque d'hospitalisation en lien avec ce variant par rapport à Alpha (42). A noter que ces éléments en faveur d'une augmentation de la sévérité de Delta par rapport à Alpha sont préliminaires et que le niveau de confiance sur ces résultats demeure limité à ce stade. Une étude menée à Singapour sur une cohorte rétrospective de plusieurs centaines de cas de COVID-19 suggère également un risque augmenté de forme sévère et de décès chez les patients infectés par le variant Delta par rapport aux virus de référence (odds ratio ajusté 4,90, IC95% : 1,43-30,78) (43). Enfin, une étude canadienne récente a montré que le risque d'hospitalisation, d'admission en soins intensifs et de décès associé au variant Delta par rapport aux souches de référence est augmenté de 120 % (93-153 %), 287 % (198-399 %) et 137 % (50-230 %), respectivement (44). A noter toutefois que l'information sur le statut vaccinal des patients inclus étant peu disponible dans cette étude, il n'a pas été possible d'ajuster ces analyses sur le statut vaccinal.

Par ailleurs, des données épidémiologiques suggèrent une efficacité vaccinale diminuée contre l'infection symptomatique par le variant Delta par rapport au variant Alpha. Cet impact se voit principalement en cas de vaccination incomplète (une seule des deux doses) (45). Après deux doses, quel que soit le vaccin (Pfizer ou AstraZeneca), l'efficacité vaccinale contre l'infection symptomatique demeure élevée contre le variant Delta (79%, IC95% 78-80%) (42). Selon deux autres études, l'une anglaise et l'autre écossaise, l'efficacité vaccinale après un schéma vaccinal complet (quel que soit le vaccin : Pfizer ou AstraZeneca) vis-à-vis du risque d'hospitalisation resterait également très élevée contre Delta (94%, IC95% : 85-98) (46). Des résultats similaires ont été retrouvés au Canada (47).

Plusieurs travaux *in vitro* ont montré une neutralisation diminuée du VOC Delta par des sérums de patients convalescents par rapport à Alpha, ou d'autres souches virales de référence, ce qui suggère une moindre protection par les anticorps neutralisants vis-à-vis de l'infection par Delta (48-51). Les données épidémiologiques manquent encore pour évaluer l'impact populationnel de ce variant en termes de risque de réinfection. D'après des données préliminaires de la cohorte anglaise de professionnels de santé SIREN, population parmi laquelle le taux de couverture vaccinale atteint 95%, une augmentation du nombre de réinfections probables a été observée au cours du mois de juin 2021, après une forte baisse des signalements de mars à mai et y compris chez des personnes ayant reçu un schéma vaccinal complet (52). Par ailleurs, des données anglaises provenant des données de surveillance virologique nationales indiquent un risque de réinfection accru pour Delta par rapport à Alpha (odds ratio ajusté de 1,46 (IC95% 1,03-2,05), particulièrement lorsque le premier épisode remonte à 6 mois ou plus (odds ratio ajusté de 2,37 (IC95% 1,43-3,93)) (52).

En France, des travaux menés par trois équipes différentes de modélisateurs indiquent que la circulation actuelle du variant Delta va être responsable d'une vague épidémique dès le mois d'août dont l'impact en termes de morbidité et mortalité dépendra de l'évolution de la couverture vaccinale au sein de la population générale et de maintien des mesures de contrôle de l'épidémie, et de leur impact sur le R effectif (53-55). Une mise à jour récente d'une de ces études montre que lorsque le modèle prend en compte l'accélération de la campagne de vaccination depuis l'annonce de l'extension du pass sanitaire, l'impact en termes de réduction de la taille du pic épidémique est significatif, y compris sur les hospitalisations (56).

Tableau 5 : Description des informations disponibles sur les VOC, au 28/07/2021(6, 12, 25, 31, 57, 58)

Variant	Mutations clés	Première détection*	Diffusion dans le monde et en Europe	Impact en santé publique
20I (V1, B.1.1.7, Alpha)	Δ69-70 Δ144/145Y N501Y A570D P681H	Royaume-Uni Septembre 2020 (Septembre 2020 en France)	1 022 498 séquences GISAID dans le monde (182 pays), dont 743 427 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la transmissibilité et du taux d'attaque secondaire par rapport aux virus de référence ; augmentation du Reff de 29% (IC95% : 24-33) vs la souche de référence Augmentation du risque d'hospitalisation et possible augmentation du risque de forme grave et de décès Pas d'impact significatif sur l'échappement immunitaire post-infection et post-vaccinal Discordance cible S avec le kit RT-PCR Thermofisher Éléments en faveur d'une charge virale plus élevée et d'une détection prolongée dans les voies respiratoires supérieures par rapport au virus de référence Impact potentiel sur la durée de contagiosité inconnu à ce jour
20H (V2, B.1.351/B.1.351.2/ B.1.351.3, Beta)	L18F K417N E484K N501Y Δ242-244	Afrique du Sud Mai 2020 (Novembre 2020 en France)	33 466 séquences GISAID dans le monde (131 pays) dont 16 079 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la transmissibilité ; augmentation du Reff de 25% (IC95% : 20-30) vs la souche de référence Augmentation possible du risque de mortalité hospitalière Impact significatif sur l'échappement immunitaire post-vaccinal ; risque de réinfection inconnu Éléments préliminaires en faveur d'une charge virale plus élevée par rapport au virus de référence
20J (V3, P.1/P.1.1/P.1.2, Gamma)	L18F K417T E484K N501Y H655Y	Brésil Novembre 2020 (Janvier 2021 en France)	60 703 séquences GISAID dans le monde (81 pays), dont 8 308 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la transmissibilité ; augmentation du Reff de 38% (IC95% : 29-48) vs la souche de référence Augmentation possible du risque d'hospitalisation Peu de données en vie réelle disponibles sur l'impact sur l'échappement post-vaccinal ; données expérimentales en faveur d'une baisse limitée de la neutralisation par les sérums de convalescents et post-vaccinaux
20I/484K (B.1.1.7+E484K)	Δ69-70 Δ144/145Y E484K N501Y A570D P681H	Royaume-Uni Janvier 2021 (Mars 2021 en France)	2 951 séquences GISAID dans le monde (52 pays), dont 2 332 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Peu de données épidémiologiques, virologiques ou cliniques spécifiques à ce variant Caractéristiques probablement proches de celles du variant 20I/501Y.V1, dont il est issu Etude <i>in vitro</i> ne montrant pas d'impact significatif sur la réponse neutralisante post-vaccinale (Pfizer) Discordance cible S avec le kit RT-PCR Thermofisher
21A (B.1.617.2/ AY.1/AY.2, Delta)	L452R T478K P681R K417N**	Inde Octobre 2020 (Avril 2021 en France)	258 277 séquences GISAID dans le monde (132 pays), dont 206 818 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la transmissibilité et du taux d'attaque secondaire ; augmentation du Reff de 97% (IC95%: 76-117) vs la souche de référence et de 55% (IC95% : 43-68) vs Alpha Données en faveur d'un impact sur l'échappement immunitaire post-vaccinal supérieur à celui de Alpha, surtout en cas de vaccination incomplète (1 seule des 2 doses) Augmentation du risque d'hospitalisation ; augmentation possible du risque de forme sévère et de décès Éléments en faveur d'une charge virale plus élevée par rapport au virus de référence et à Alpha Diminution possible de l'intervalle intergénérationnel Données préliminaires <i>in vitro</i> et en vie réelle sur un risque accru de réinfection par rapport à Alpha et au virus de référence

* Mois de prélèvement de la première séquence déposée dans GISAID en France.

** La mutation K417N est uniquement présente dans les variants AY.1 et AY.2

Des données plus détaillées sur l'impact des VOC Alpha, Beta, Gamma et Delta sur l'efficacité des vaccins disponibles en France sont disponibles dans le [Weekly Epidemiological Update de l'OMS en date du 20/07/2021](#).

6. Connaissances disponibles sur les variants à suivre au 28/07/2021

Les informations disponibles sur les VOI sont résumées dans le tableau 6. Pour plus d'informations sur les VOI, veuillez consulter les [précédentes analyses de risque](#).

Tableau 6 : Description des informations disponibles sur les VOI, au 28/07/2021 (6, 12, 25, 31, 57)

Variant	Mutations clés	Première détection	Diffusion dans le monde et en Europe	Commentaires
21D (B.1.525, Eta)	Q52R A67V Δ69-70 Δ144/145Y E484K Q677H F888L	Plusieurs pays Décembre 2020 (Janvier 2021 en France*)	7 463 séquences GISAID dans le monde, dont 3 763 en Europe (26 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du Reff par rapport aux virus de référence : 29% (IC95% : 23-35) Diffusion notable à l'échelle internationale, notamment en Afrique et en Europe Prévalence en diminution en France métropolitaine depuis juin 2021 (<1%)
21B (B.1.617.1, Kappa)	E154K E484Q L452R P681R	Inde Octobre 2020 (Février 2021 en France*)	5 667 séquences GISAID dans le monde, dont 947 en Europe (20 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du Reff par rapport aux virus de référence: 48% (IC95% : 28-69) Détection en Inde en nette régression depuis mars 2021 DéTECTÉ sporadiquement en France
20B (B.1.1.318)	Δ144/145Y E484K P681H	Nigéria, Royaume-Uni Janvier 2021 (Février 2021 en France*)	4 446 séquences GISAID dans le monde, dont 2 258 en Europe (28 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour DéTECTÉ sporadiquement en France depuis fin-mars 2021, prévalence <1% lors des enquêtes Flash récentes
20D (C.36.3)	Δ69-70 S12F G75V W152R R346S L452R Q677H	Egypte Avril 2020 (Mars 2021 en France*)	1 471 séquences GISAID dans le monde, dont 1 078 en Europe (29 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour DéTECTÉ principalement aux Etats-Unis, mais également en Allemagne, Suisse et au Royaume-Uni Progression à partir d'avril 2021 au niveau international, semble régresser depuis mi-juin 2021 Détections sporadiques en France métropolitaine, prévalence <1% lors des enquêtes Flash récentes
20I/484Q (B.1.1.7+E484Q)	Δ69-70 Δ144/145Y E484Q N501Y A570D P681H	Royaume-Uni Janvier 2021 (Mars 2021 en France)	313 séquences GISAID dans le monde (27 pays), dont 199 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Très peu de données épidémiologiques, virologiques ou cliniques spécifiques à ce variant Discordance cible S avec le kit RT-PCR Thermofisher Aucune diffusion significative à l'échelle internationale Responsable de plusieurs clusters en France et d'une circulation communautaire localisée autour de certains d'entre eux, mais pas de diffusion significative
21G (C.37, Lambda)	G75V T76I Δ247/253 L452Q F490S T859N	Pérou Août 2020 (Mars 2021 en France*)	3 402 séquences GISAID dans le monde, dont 262 en Europe (13 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation possible de son pouvoir infectieux (données <i>in vitro</i>) Circulation significative en Amérique du Sud, malgré la présence de Gamma DéTECTÉ sporadiquement en France et en Europe Absence de données en faveur d'un impact significatif sur l'efficacité vaccinale Pas d'impact sur certains traitements par un cocktail d'anticorps monoclonaux (Regeneron)

7. Connaissances disponibles sur les variants en cours d'évaluation au 28/07/2021

Les informations disponibles sur les VUM sont résumées dans le tableau 7. Pour plus d'informations sur les VOI, veuillez consulter les [précédentes analyses de risque](#).

Le variant 21H, lignage B.1.621, a été détecté initialement en Colombie en janvier 2021 et est porteur des trois mutations d'intérêt E484K, N501Y et P681H. Il est classé VOI par l'ECDC et PHE, mais pas par l'OMS à ce stade. D'après les données GISAID, 1370 séquences ont été déposées au niveau international (+615 par rapport à la précédente analyse de risque), principalement en Colombie, aux Etats-Unis, en Espagne et au Mexique. Parmi l'ensemble des séquences, environ un tiers proviennent de pays européens (Espagne, Pays-Bas, Italie, Portugal, Suisse, France, Danemark et Allemagne). Le nombre de séquences déposées a nettement augmenté depuis le mois d'avril 2021 (59). A noter que d'après les données GISAID disponibles, il

ne semble pas majoritaire dans le pays où il a émergé (Colombie), où il représentait environ 35% des séquences déposées avec une date de prélèvement égale ou postérieure au 1^{er} mai 2021 (n=316), *versus* 31% de Gamma. Cinquante-trois cas ont été détectés en France métropolitaine dans 10 régions différentes depuis avril, dont 21 en Ile-de-France, et 45 avec un prélèvement à partir du 21/06/21 (S25) (cf. Figure 3, qui présente le nombre de détection de 21H, en regard de l'activité totale de séquençage par département depuis janvier 2021). Il n'existe pas de données sur son impact en santé publique à ce stade.

Figure 3 : Nombre de détections du VUM 21H (cercles jaunes) et total des séquences disponibles depuis janvier 2021 (fond de carte), par département, France métropolitaine, données du consortium Emergen

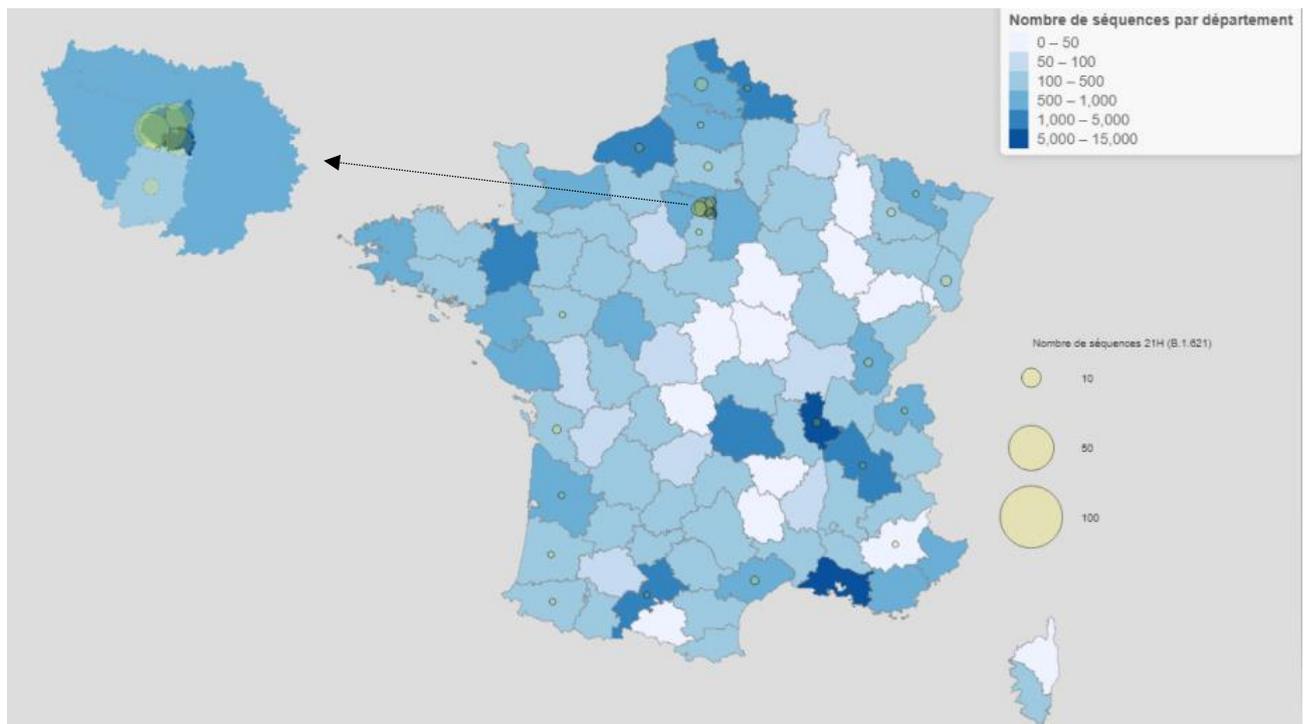


Tableau 7 : Description des informations disponibles sur les VUM, au 28/07/2021 (6, 25, 57, 60)

Variant	Mutations clés	Première détection	Diffusion dans le monde	Commentaires
21F (B.1.526, Iota)	L5F T95I D253G E484K ou S477N A701V	Etats-Unis (New-York) Novembre 2020 (Mars 2021 en France*)	35 078 séquences GISAID dans le monde, dont 235 en Europe (16 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détecté principalement aux Etats-Unis, en régression depuis juin 2021 Détections sporadiques en France (aucune depuis mai 2021) et en Europe
20A (B.1.214.2)	Ins214 Q414K N450K	Belgique,Suisse, Royaume-Uni Janvier 2021 (Décembre 2020 en France*)	1 412 séquences GISAID dans le monde, dont 1 258 en Europe (8 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Absence de diffusion significative à l'échelle internationale Détecté sporadiquement en France (prévalence <1% lors des enquêtes Flash récentes)
20A (B.1.619)	E484K N440K	France, Suisse Février 2021	1 733 séquences GISAID dans le monde, dont 551 en Europe (16 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détecté sporadiquement en France (prévalence <1% lors des enquêtes Flash récentes)
20A (B.1.620)	Δ69-70 Δ144/145Y Δ242-244 S477N E484K P681H D1118H	Belgique, Royaume-Uni, France Février 2021	924 séquences GISAID dans le monde, dont 451 en Europe (15 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Circulation communautaire significative en Lituanie Détecté sporadiquement en France (prévalence <1% lors des enquêtes Flash récentes) ; tendance à la baisse de sa détection
21C (B.1.427/B.1.429, Epsilon)	S13I W152C L452R	Etats-Unis Mars 2020 (Janvier 2021 en France*)	55 294 séquences GISAID dans le monde, dont 163 en Europe (15 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Pas d'impact significatif sur la transmissibilité Circulation en forte diminution aux Etats-Unis, pas de diffusion significative ailleurs Impact potentiel sur l'échappement immunitaire post-infection et post-vaccinal Détections sporadiques en France et en Europe
20B (P.2, Zeta)	E484K V1176F	Bésil Avril 2020 (Janvier 2021 en France*)	4 531 séquences GISAID dans le monde, dont 298 en Europe (18 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Globalement peu détecté en Europe depuis son émergence Détections sporadiques en France métropolitaine, aucune depuis avril 2021 Circulation significative en Guyane début 2021, en forte diminution depuis mars
21H (B.1.621)	T95I Y144T Y145S Ins145N R346K E484K N501Y P681H D950N	Colombie Janvier 2021 (Avril 2021 en France*)	1 370 séquences GISAID dans le monde, dont 409 en Europe (15 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détection en progression au niveau international depuis avril 2021, mais <1% des séquences dans GISAID 53 cas détectés en France depuis avril 2021, dont 45 (85%) depuis la semaine 25, et 21 en Ile-de-France. Prévalence <1% lors des enquêtes Flash récentes).
20I/452R (B.1.1.7+L452R)	Δ69-70 Δ144/145Y L452R N501Y A570D P681H	Royaume-Uni Janvier 2021 (Mars 2021 en France*)	518 séquences GISAID dans le monde, dont 423 en Europe (14 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détection en diminution au niveau international depuis juin 2021, <1% des séquences dans GISAID Détecté sporadiquement en France, 1 cas détecté lors des enquêtes Flash #14 et #15

8. Conclusion au 28/07/2021

Le VOC Delta est désormais majoritaire en France métropolitaine, dans la plupart des pays européens, et plus largement au niveau international. Si ce variant est à l'origine d'une situation épidémiologique très préoccupante dans de nombreux pays, notamment en Asie et en Afrique, cela ne semble pas être systématiquement le cas en Europe à ce stade. Certains pays, comme la France, voient actuellement leurs indicateurs épidémiologiques se dégrader très rapidement, avec une reprise à la hausse des cas confirmés et des hospitalisations. D'autres, comme l'Allemagne, n'observent pas d'augmentation significative de leur taux d'incidence, malgré une prévalence de Delta supérieure à 80%. Enfin, plusieurs pays, comme les Pays-Bas ou le Royaume-Uni, semblent avoir atteint un pic épidémique de façon précoce, par rapport à ce qui était attendu selon plusieurs travaux de modélisation. 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 boîtes de nuit, de grands rassemblements sportifs dans le cadre de l'EURO 2020 ou encore de la saison estivale propice aux rassemblements festifs. 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 effectif 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 (une seule dose). L'efficacité des vaccins Pfizer et AstraZeneca demeure néanmoins élevée contre les formes symptomatiques de COVID-19, et très élevée contre les formes graves. Enfin, des données anglaises récentes indiquent un risque accru de réinfection par Delta par rapport à Alpha.

Au total, Delta semble nettement plus compétitif que les autres souches virales du SARS-CoV-2 et représente à l'heure actuelle une menace majeure en termes de santé publique en France et ailleurs dans le monde.

Il ne faut cependant pas négliger le risque lié aux VOC Beta et Gamma, qui constituent la majeure partie des variants porteurs de **la mutation E484K** les plus fréquemment détectés en France. **Le VOC Beta** est toujours majoritaire à la Réunion et à Mayotte. Il se démarque nettement de tous les autres variants en termes d'impact sur l'immunité post-vaccinale et post-infectieuse. **Le VOC Gamma** prédomine toujours en Guyane, malgré une progression récente de Delta. Il y est responsable depuis le printemps d'une situation épidémique qui demeure préoccupante. Sa détection progresse en métropole même s'il y est toujours très minoritaire, principalement dans la région Grand-Est, probablement en lien avec une recrudescence importante et récente de sa circulation au Luxembourg.

Ces différents signaux justifient la surveillance renforcée des variants du SARS-CoV-2 et incitent à la plus grande vigilance. L'impact sur le système de soins français de la circulation de Delta dépendra de l'ampleur et de la rapidité avec laquelle la couverture vaccinale progressera dans les prochaines semaines ainsi que de l'adhésion de la population aux mesures barrières et au dispositif d'isolement et de contact tracing.

Références

1. 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).
2. Chen J, Wang R, Wang M, Wei G-W. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. *Journal of Molecular Biology*. 2020;432(19):5212-26.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern as of 22 July 2021 2021 [27/07/2021]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.
7. 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).
8. 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.
9. 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.
10. McCormick KD, Jacobs JL, Mellors JW. The emerging plasticity of SARS-CoV-2. *Science*. 2021;371(6536):1306.
11. 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).
12. 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>].
13. 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).
14. 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).
15. Wise J. Covid-19: The E484K mutation and the risks it poses. *BMJ*. 2021;372:n359.
16. Luxembourg LdS. RESPIRATORY VIRUSES IN LUXEMBOURG (REVILUX), WEEKLY REPORT S27 2021 [Available from: <https://lns.lu/en/departement/departement-of-microbiology/revilux/>].
17. Pailier P. Risk of resistant variants remains as virus circulates. *Delano*. 2021 26/07/2021.
18. RKI. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), 22/07/2021 2021 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenberichte/Wochenbericht_2021-07-22.pdf?__blob=publicationFile].
19. SpF. GEODES 2021 [Available from: <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#view=map2&c=indicator>].
20. SpF. Points épidémiologiques COVID-19 des Antilles 2021 [Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=COVID&publications=donn%C3%A9es®ions=Antilles&sort=date>].
21. SpF. Points épidémiologiques COVID-19 de Guyane 2021 [Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/guyane/publications/#tabs>].
22. SpF. Points épidémiologiques COVID-19 de la Réunion 2021 [Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/publications/#tabs>].
23. SpF. Points épidémiologiques COVID-19 de Mayotte 2021 [Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/publications/#tabs>].
24. GISAIID. 2021 [Available from: <https://www.gisaid.org/>].
25. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 20 July 2021 2021 [Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210720-weekly-epi-update_49.pdf?sfvrsn=e036283e_4&download=true].
26. PHE. 23 July 2021 Risk assessment for SARS-CoV-2 variant: Beta 2021 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005285/23_July_2021_Risk_assessment_for_SARS-CoV-2_variant_Beta.pdf].

27. Díez-Fuertes F, Iglesias-Caballero M, García-Pérez J, Monzón S, Jiménez P, Varona S, et al. A Founder Effect Led Early SARS-CoV-2 Transmission in Spain. *J Virol.* 2021;95(3).
28. Gómez-Carballa A, Bello X, Pardo-Seco J, Martínón-Torres F, Salas A. Mapping genome variation of SARS-CoV-2 worldwide highlights the impact of COVID-19 super-spreaders. *Genome Res.* 2020;30(10):1434-48.
29. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020;182(4):812-27.e19.
30. Ruan Y, Luo Z, Tang X, Li G, Wen H, He X, et al. On the founder effect in COVID-19 outbreaks: how many infected travelers may have started them all? *National Science Review.* 2021;8(1).
31. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Eurosurveillance.* 2021;26(24):2100509.
32. Outbreak.info. S:S98F Mutation Report 2021 [Available from: <https://outbreak.info/situation-reports?pango&muts=S%3AS98F>].
33. Hodcroft EB, Zuber M, Nadeau S, Vaughan TG, Crawford KHD, Althaus CL, et al. Spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *Nature.* 2021.
34. Nguyen TT, Pathirana PN, Nguyen T, Nguyen QVH, Bhatti A, Nguyen DC, et al. Genomic mutations and changes in protein secondary structure and solvent accessibility of SARS-CoV-2 (COVID-19 virus). *Scientific Reports.* 2021;11(1):3487.
35. Jacob Jobin J, Vasudevan K, Pragasam Agila K, Gunasekaran K, Veeraraghavan B, Mutreja A, et al. Evolutionary Tracking of SARS-CoV-2 Genetic Variants Highlights an Intricate Balance of Stabilizing and Destabilizing Mutations. *mBio.*0(0):e01188-21.
36. Outbreak.info. B.1.1.7 Lineage with S:Y449S Report 2021 [Available from: https://outbreak.info/situation-reports?pango=B.1.1.7&muts=S%3AY449S&loc=USA&loc=USA_US-CA&loc=FRA&selected=Worldwide].
37. Chen J, Gao K, Wang R, Wei G-W. Prediction and mitigation of mutation threats to COVID-19 vaccines and antibody therapies. *Chemical Science.* 2021;12(20):6929-48.
38. Muecksch F, Weisblum Y, Barnes CO, Schmidt F, Schaefer-Babajew D, Lorenzi JCC, et al. Development of potency, breadth and resilience to viral escape mutations in SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *bioRxiv.* 2021:2021.03.07.434227.
39. Wang L, Zhou T, Zhang Y, Yang ES, Schramm CA, Shi W, et al. Ultrapotent antibodies against diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants. *Science.* 2021:eabh1766.
40. ECDC. Implications for the EU/EEA on the spread of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant of concern. 2021 23/06/2021.
41. Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Xiong Q, et al. Viral infection and transmission in a large well-traced outbreak caused by the Delta SARS-CoV-2 variant. *medRxiv.* 2021:2021.07.07.21260122.
42. PHE. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 17 2021 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1001354/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_17.pdf].
43. Ong SWXC, Calvin J. ; Ang, Li Wei ; Mak, Tze-Minn ; Cui, Lin ; Toh, Matthias Paul HS ; Lim, Yi Ding ; Lee, Pei Hua ; Lee, Tau Hong ; Chia, Po Ying ; Maurer-Stroh, Sebastian ; Lin, Raymond Tzer Pin ; Leo, Yee-Sin ; Lee, Vernon J. ; Lye, David Chien ; Young, Barnaby E. Clinical and Virological Features of SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *SSRN.* 2021.
44. Fisman DN, Tuite AR. Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada, from December to July, 2021. *medRxiv.* 2021:2021.07.05.21260050.
45. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine.* 2021.
46. Stowe Julia AN, Gower Charlotte , Gallagher Eileen , Utsi Lara , Simmons Ruth , Thelwall Simon , Tessier Elise , Groves Natalie , Dabrera Gavin , Myers Richard , Campbell Colin , Amirthalingam Gayatri , Edmunds Matt , Zamboni Maria , Brown Kevin , Hopkins Susan , Chand Meera , Ramsay Mary , Lopez Bernal Jamie Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. *Public Health England Publishing.* 2021.
47. Nasreen S, Chung H, He S, Brown KA, Gubbay JB, Buchan SA, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. *medRxiv.* 2021:2021.06.28.21259420.
48. Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, Wang B, Tuekprakhon A, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell.* 2021.
49. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature.* 2021.
50. Yadav PD, Sapkal GN, Ella R, Sahay RR, Nyayanit DA, Patil DY, et al. Neutralization of Beta and Delta variant with sera of COVID-19 recovered cases and vaccinees of inactivated COVID-19 vaccine BBV152/Covaxin. *Journal of Travel Medicine.* 2021.

51. Muecksch F, Wise H, Templeton K, Batchelor B, Squires M, McCance K, et al. Longitudinal variation in SARS-CoV-2 antibody levels and emergence of viral variants: implications for the ability of serological assays to predict immunity. medRxiv; 2021.
52. PHE. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 19 2021 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005517/Technical_Briefing_19.pdf.
53. Alizon S, Haim-Boukobza S, Foulongne V, Verdurme L, Trombert-Paolantoni S, Lecorche E, et al. Rapid spread of the SARS-CoV-2 Delta variant in some French regions, June 2021. Eurosurveillance. 2021;26(28):2100573.
54. Di Domenico Laura CV. Epidemic scenarios of Delta variant in France in the summer 2021. INSERM, Sorbonne Université, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris, France; 2021 10/07/2021.
55. Hozé Nathanaël TKC, Bosetti Paolo , Paireau Juliette , Cauchemez Simon Dynamiques du variant Delta en France métropolitaine. Institut Pasteur; 2021 09/07/2021.
56. Tran Kiem Cécile BP, Hozé Nathanaël , Paireau Juliette , Cauchemez Simon Impact de l'accélération de la vaccination sur l'épidémie du variant Delta en France métropolitaine. Institut Pasteur; 2021 26/07/2021.
57. CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions 2021 [Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-surveillance%2Fvariant-info.html.
58. Teyssou E, Soulie C, Visseaux B, Lambert-Niclot S, Ferre V, Marot S, et al. The 501Y.V2 SARS-CoV-2 variant has an intermediate viral load between the 501Y.V1 and the historical variants in nasopharyngeal samples from newly diagnosed COVID-19 patients. Journal of Infection. 2021;83(1):119-45.
59. Outbreak.info. B.1.621 Lineage Report 2021 [Available from: <https://outbreak.info/situation-reports?pango=B.1.621&selected=USA&loc=FRA>.
60. CDC. COVID Data Tracker, Variant proportions 2021 [Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>.