
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 22/09/2021

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.

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* » (GISAID). Pour plus d'informations sur la définition des catégories de variants, [se référer à l'analyse de risque du 28/07/2021](#).

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 22/09/2021

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, 4 variants sont classés comme VOC, 2 comme VOI et 4 comme VUM (aucun changement du classement par rapport à la dernière analyse de risque)

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

- Parmi les prélèvements criblés en France (dont le résultat est interprétable) sur la période du 13 au 19 septembre 2021 (semaine 37), la mutation L452R représentait 95,5% des prélèvements criblés pour cette mutation (+0,2 point par rapport à la semaine 36), la mutation E484K 0,3% des prélèvements criblés pour cette mutation (pas de changement par rapport à la semaine 34) et la mutation E484Q 0,9% des prélèvements criblés pour cette mutation (+0,5 points par rapport à la semaine 34) ;
- Le VOC Delta représentait 98,1% des séquences portant la mutation L452R déposées dans GISAID sur la période 29/08-21/09/2021 (par date de prélèvement).

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

- **Sur la base des données de séquençage, la situation actuelle en France est caractérisée par une circulation quasi-exclusive du VOC Delta.** En France métropolitaine, la prévalence retrouvée dans les enquêtes Flash hebdomadaires est supérieure à 99% depuis le 10/08/2021. Les autres variants actuellement détectés (Alpha et Gamma principalement) demeurent à des niveaux très faibles de prévalence (<1%).
- Le **VOC Delta (B.1.617.2 et les sous-lignages AY.*)** est également le variant majoritaire à l'échelle internationale : il représentait 99,3% des séquences déposées dans GISAID sur la période 29/08-21/09/21 (par date de prélèvement). Ce variant se caractérise par une compétitivité¹ accrue par rapport aux virus historiques et aux autres variants actuellement détectés, notamment le VOC Alpha, particulièrement en termes de transmissibilité. La part relative de certains sous-lignages de Delta (AY.4 notamment) par rapport au lignage initial B.1.617.2 progresse. Plusieurs mutations semblent également plus fréquemment détectées chez Delta, comme les substitutions Q613H, G446V ou encore E484Q. Toutefois les données manquent encore sur l'impact phénotypique de ces sous-lignages et mutations additionnelles par rapport au lignage initial B.1.617.2 ;

¹ 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.

- Le variant **Mu (21H, B.1.621/B.1.621.1)** a été très peu détecté en France lors des dernières enquêtes Flash (surveillance aléatoire). Toutefois des cas ont été rapportés dans le cadre d'autres indications de séquençage depuis mai 2021 (161 détections en France métropolitaine au 21/09/2021, toutes indications de séquençage confondues, dont 19 avec une date de prélèvement depuis le 15/08), ce qui suggère une circulation à très bas bruit de ce variant. Des données expérimentales préliminaires suggèrent que Mu pourrait avoir des propriétés d'évasion immunitaire similaires à celles du VOC Beta. Toutefois les données épidémiologiques manquent encore pour évaluer son impact en santé publique. Mu ne semble pas diffuser de façon significative dans les pays où Delta prédomine, malgré des introductions répétées, mais il circule toujours dans certains pays en Amérique du Sud (particulièrement en Colombie), même si Delta y progresse actuellement.

Tableau 1 : Classement des variants au 22/09/2021 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
20I (V1, B.1.1.7 +/- E484K/Q, Q.*, Alpha) 0,1% des séquences (Flash #22)	21G (C.37, Lambda) Non détecté depuis Flash #16 (20/07)	20A (B.1.620) Non détecté lors de Flash #22
20H (V2, B.1.351/ B.1.351.*, Beta) Non détecté depuis Flash #19 (10/08)	21H (B.1.621/B.1.621.1, Mu) 0,1% des séquences (Flash #22)	20B (B.1.1.318) <0,1% des séquences (Flash #22)
20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma) <0,1% des séquences (Flash #22)		20D (C.36.3) Non détecté depuis Flash #19 (10/08)
21A (B.1.617.2/AY.*, Delta) 99,6% des séquences (Flash #22)		20D (C.1.2) Jamais détecté lors d'enquêtes Flash

Mise à jour de l'analyse de risque réalisée le 22/09/2021. La nomenclature OMS attribuée à certains variants est ajoutée entre parenthèses (alphabet grec). Les données indiquées concernent uniquement la France métropolitaine. Enquête Flash #22 réalisée le 31/08/21 : données préliminaires sur 2285 séquences interprétables. Q* comprend Q1-Q8, AY.* comprend AY.1-AY.33, AY.3.1, AY.5.1-5.2, AY.7.1-7.2, la mutation K417N est uniquement présente dans les variants AY.1 et AY.2 ; B.1.351.* comprend B.1.315.1.1-B.1.351.1.4 ; P.1.* comprend P.1.1-P.1.11, P.1.10.1, P.1.10.2

2. Connaissances disponibles sur les VOC, VOI et VUM

Ce chapitre présente les nouvelles données disponibles sur les caractéristiques et l'impact en santé publique des VOC, VOI et VUM.

Le **VOC Alpha** a fortement régressé au niveau mondial depuis le mois de mai 2021 et il est désormais très peu détecté (0,2% des séquences déposées sur la période du 16/08 au 19/09/21, par date de prélèvement). Dans l'Union Européenne (UE), la prévalence médiane d'Alpha était de 0,1% en S34/35 (données rapportées par 16 pays de l'UE) mais Alpha était détecté plus fréquemment dans certains pays (Pologne : 14%, Hongrie : 7%)². Le VOC Alpha avec la mutation E484K est également actuellement très peu détecté en France comme dans les autres pays. Ce variant ne semble pas présenter d'avantage compétitif par rapport à la souche historique B.1.1.7 en l'état actuel des connaissances, malgré la présence de la

² Source : ECDC COVID-19 Country overview, week 36/2021

mutation E484K, qui est décrite comme ayant un impact sur l'échappement à la réponse immunitaire neutralisante³.

Le **VOC Gamma (20J)** a aussi nettement régressé dans le monde et en particulier en Amérique du Sud, où il représentait 54% des séquences déposées dans GISAID en juillet, 25% en août et 10% en septembre (au 21/09/21). A noter que les pays ayant déposé le plus de séquences dans GISAID dans la zone Amérique du Sud sur cette période sont le Brésil et le Chili. Gamma continue donc à circuler dans certains pays sud-américains bien que sa part de détection ait fortement diminué au cours du mois de juillet au profit du variant Delta. Ces données sont en faveur d'un avantage du Delta par rapport au Gamma mais il est nécessaire de suivre l'évolution dans ces pays dans les semaines à venir. Des sous-lignages sont distingués au sein de Gamma (identifiés comme P.* dans les tableaux et figures), mais aucun impact phénotypique différent de celui de P.1 n'a été mis en évidence à ce jour pour ces différents sous-lignages.

Le **VOC Delta**, apparu en Inde fin 2020 et ayant ensuite diffusé dans de nombreux pays à partir du mois de mai 2021, est désormais le variant majoritaire à l'échelle internationale : il représentait 99,3% des séquences déposées dans GISAID sur la période 29/08-21/09/21 (par date de prélèvement). Ce variant se caractérise par une compétitivité⁴ accrue par rapport aux souches virales historiques et 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%) (1, 2). Le taux d'attaque est supérieur par rapport aux virus de référence (2). Parmi les facteurs possibles pouvant expliquer cette augmentation de la transmissibilité de Delta, plusieurs études ont montré une augmentation de la charge virale dans le nasopharynx chez les personnes infectées par Delta par rapport à Alpha et autres souches virales de référence (3-6). 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) (7). Par ailleurs, plusieurs études 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 (2, 5, 8, 9).

Concernant l'efficacité vaccinale (EV), plusieurs études ont montré une efficacité des vaccins Pfizer et AstraZeneca limitée après une seule dose, incitant fortement à intensifier la vaccination afin d'augmenter au plus vite la couverture vaccinale complète. En cas de schéma vaccinal complet, l'efficacité des vaccins Pfizer et AstraZeneca contre ce variant reste très élevée (environ 90% d'efficacité) contre les formes graves de COVID-19, mais plusieurs études observationnelles ont montré une EV diminuée contre l'infection par Delta comparativement aux autres variants même en cas de schéma vaccinal complet (10) (11). Une diminution de l'EV au cours du temps a été rapportée dans des études réalisées aux Etats-Unis, en Israël, au Qatar et au Royaume-Uni (12-16). Toutefois il est difficile d'établir la contribution respective d'une part des caractéristiques intrinsèques du variant Delta en matière d'échappement à la réponse immunitaire post-vaccinale et d'autre part celle d'un phénomène de diminution de l'efficacité vaccinale au cours du temps (indépendamment de Delta) dans la mesure où dans la plupart des pays Delta est devenu dominant alors que les campagnes de vaccination avaient démarré depuis plusieurs mois. Une étude israélienne de modélisation suggère que les caractéristiques de transmissibilité du Delta et la diminution de l'efficacité vaccinale au cours du temps dans la population ont toutes deux conduit à des niveaux d'immunité inférieurs au seuil d'immunité collective, ce qui a entraîné la reprise épidémique observée en juin 2021. Les auteurs concluent que cette reprise aurait pu être contrôlée par la vaccination même en considérant une diminution de l'efficacité vaccinale si le taux de reproduction effectif R_{eff} était resté inférieur à 2, ce qui aurait pu être le cas avec un variant moins contagieux et/ou en présence de mesures non-pharmaceutiques limitant la transmission. Dans ce contexte l'adhésion aux

³ Pour plus d'information sur les connaissances disponibles sur l'impact de cette mutation, se reporter à l'analyse de risque en date du 27/08/2021.

⁴ La notion de compétitivité inclut les notions de transmissibilité du virus et de sensibilité aux mesures de contrôle, y compris vaccinales.

mesures de prévention (port du masque, distanciation) est un facteur essentiel pour limiter la transmission (17). Par ailleurs, les données préliminaires en Israël indiquent qu'une troisième dose chez les personnes âgées de 60 ans et plus est efficace pour prévenir le risque d'infection et d'hospitalisation pour COVID-19 dans un contexte de circulation quasi-exclusive de Delta (18, 19). Enfin, des données préliminaires récentes montrent qu'en dépit de charges virales comparables, l'infectiosité de Delta est réduite chez des personnels soignants vaccinés par rapport aux non vaccinés (20).

Les sous-lignages AY du VOC Delta diffèrent légèrement de la souche originale B.1.617.2, qui a circulé en Inde puis ailleurs dans le monde. 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.25 sont assez similaires entre eux avec notamment une proportion de séquences portant la mutation K417N très faible, voire nulle. En cela ils diffèrent de AY.1 et AY.2 pour lesquels cette mutation est présente dans plus de 99% des séquences déposées sur GISAID (21). Cette substitution a été associée *in vitro* à un échappement à la neutralisation par des anticorps monoclonaux (tests utilisant des pseudovirus), mais aucune différence significative de neutralisation de Delta par des sérums provenant de personnes naturellement immunisées ou vaccinées à deux doses n'a été observée, et la part de variants Delta porteurs de cette mutation ne progresse plus à l'heure actuelle (22-24). D'autres mutations semblent toutefois plus fréquemment détectées chez Delta actuellement, particulièrement la mutation Q613H progresse à l'échelle internationale (1,2% des séquences de Delta sur la période 16/08-12/09/21, selon les données GISAID) et dans une moindre mesure, les mutations E484Q et G446V (<1% des séquences sur la même période). Parmi les sous-lignages de Delta, AY.4 progresse à l'échelle internationale, particulièrement au Royaume-Uni, où il est actuellement le sous-lignage dominant (25). La diversification génétique de Delta est un phénomène attendu, au vu de son intense circulation dans le monde au cours des derniers mois. A noter toutefois qu'à ce jour, il n'y a pas de données probantes en faveur d'un avantage compétitif significatif (transmissibilité augmentée ou échappement accru à la vaccination, par exemple) chez les sous-lignages de Delta ou les souches porteuses de mutations additionnelles. La progression récente de la part relative de certains d'entre eux est toutefois un signal à suivre de près.

Le **VOI Mu (21H, B.1.621)**, initialement détecté en Colombie, et le sous-lignage B.1.621.1, portent plusieurs mutations d'intérêt dans la protéine Spike dont certaines sont communes avec d'autres VOC (E484K, N501Y, P681H). Des données expérimentales préliminaires ont montré 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 vis-à-vis de la réponse neutralisante similaires à celles du VOC Beta (26-29). La part du Mu est en diminution en Amérique du Sud où il représentait 6% des séquences déposées dans GISAID en juillet, 3% en août et 1,6% en septembre (au 21/09/21). En Colombie, il était encore fréquemment détecté en août (60% des séquences déposées depuis le 01/08), dans un contexte de nette diminution de l'incidence. Il est intéressant de noter que dans certains pays, en particulier au Chili, la part relative de Mu sur l'ensemble des séquences semble augmenter avec une dynamique similaire à Delta, tandis que Gamma est en régression ([bulletin de surveillance du 05/09/2021](#)). En Europe, Mu demeure sporadiquement détecté avec 0,1% des séquences déposées dans GISAID avec une date de prélèvement depuis le 1^{er} août. A l'heure actuelle, sa compétitivité relative vis-à-vis de Delta demeure inconnue, et ce variant fait l'objet d'une surveillance renforcée au niveau international. Aucune donnée sur l'impact de ce variant en termes de sévérité n'est disponible à ce jour.

Le **VUM C.1.2** a récemment été identifié en Afrique du Sud (30). Ce variant dérive du variant C.1 ayant circulé en 2020 en Afrique du Sud et présente des mutations dans la protéine Spike communes à d'autres VOC et VOI (E484K et N501Y). Le variant C.1.2 a été détecté pour la première fois en mai 2021 dans une province d'Afrique du Sud et la part de détection a depuis augmenté mais le C.1.2 reste très minoritaire comparativement au variant Delta. Parmi les séquences déposées sur GISAID en Afrique du Sud, le C.1.2 représentait 1,6% des séquences déposées en août 2021. La diffusion du C.1.2 reste donc faible à ce jour, et ce variant ne semble pas avoir diffusé de façon significative en dehors de l'Afrique du Sud. Aucun cas n'a été détecté en France et il a été très peu détecté dans les autres pays européens (7 séquences déposées sur

GISAID au 21/09). Il n'existe pas de données sur l'impact phénotypique des mutations portées par le variant C.1.2.

Les informations relatives aux caractéristiques des autres variants classés sont disponibles dans les tableaux 5, 6 et 7 de l'analyse de risque du 28/07/2021.

3. Evolution de la détection des mutations d'intérêt ciblées par le criblage en France

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 de l'analyse de risque en date du 25/08/2021⁵.

- La proportion de détection de **la mutation E484K** se maintient à des niveaux très faibles depuis le début du mois d'août ; elle était de 0,3% en S37 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation ;
- La part de tests positifs pour **la mutation E484Q** reste faible et était de 0,9% en S37 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation ;
- La détection de **la mutation L452R** est quant à elle toujours largement majoritaire, avec une proportion de 95,5% en semaine 37 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation. D'après GISAID, le VOC Delta et ses sous-lignages représentait 98,1% des séquences de France portant la mutation L452R sur la période 29/08-21/09/2021 (par date de prélèvement).

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 2, Figure 1)

Le **VOC Delta (21A)** est toujours le variant dominant en France, avec une prévalence de 99,7% lors de l'enquête Flash #22 (31/08/21, données sur la base de 2 283 séquences interprétables).

Le **VOC Alpha** restait à des niveaux très faibles avec une prévalence inférieure à 0,1% lors de Flash #22 (non détecté lors de Flash #23, données préliminaires). Le **VOC Beta (20H, V2)** n'a pas été détecté depuis Flash #19 (10/08/2021). Le **VOC Gamma (20J, V3)** est également très peu détecté, et représentait moins de 0,1% des séquences interprétables dans les enquêtes Flash depuis le 10/08.

Le **VOI Mu, (21H, B.1.621 et B.1.621.1)**, qui a été détecté pour la première fois dans le cadre de Flash #14, représentait 0,1% à 0,2% des séquences interprétables dans les enquêtes Flash conduites entre le 20/07 et le 24/08. Il n'a pas été détecté lors de Flash #20 et Flash #21, et 3 cas (0,1%) ont été détectés lors de Flash #22. Sa détection est par ailleurs rapportée en métropole dans le cadre des autres indications de séquençage (161 cas confirmés au total, dont 19 avec une date de prélèvement depuis le 15/08). Les régions dans lesquelles ce variant est le plus fréquemment détecté sont l'Île-de-France et l'Occitanie (48 et 29 prélèvements respectivement jusqu'en semaine S36).

Le VUM 20D (C.1.2) n'a pas été détecté en France à ce jour.

Les autres VOI ou VUM ne semblent plus ou quasiment plus circuler actuellement en France métropolitaine (Figure 2).

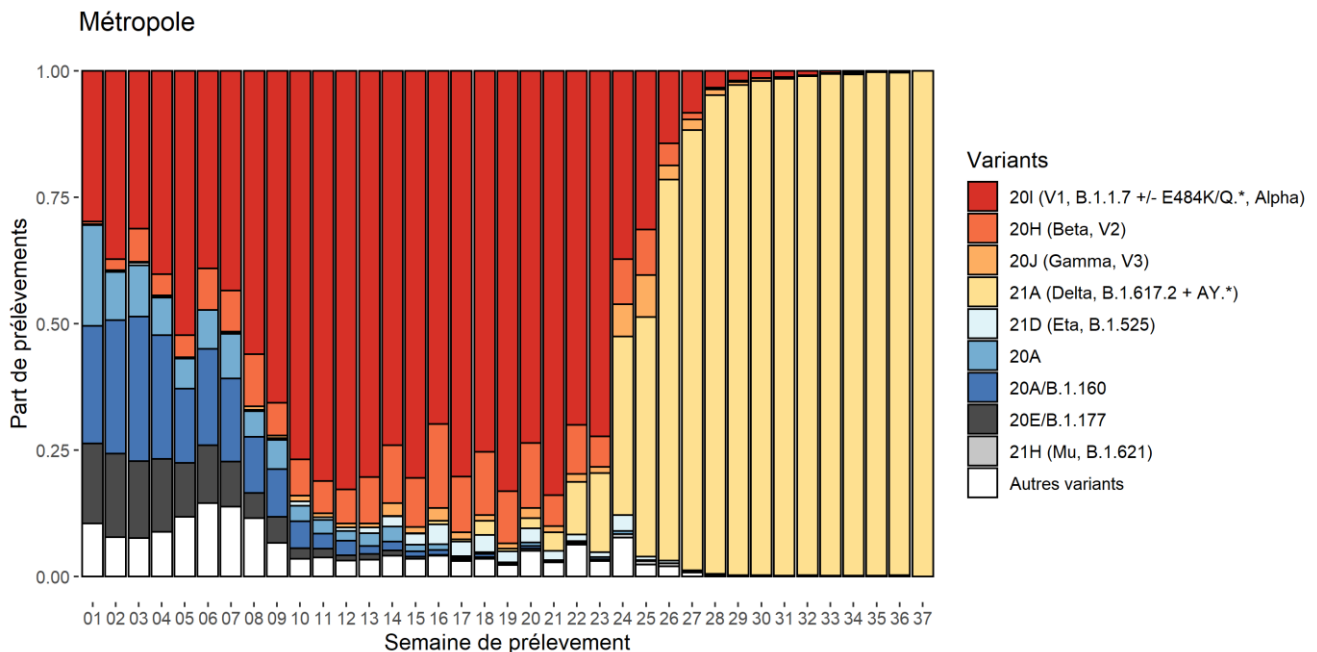
A noter que des fluctuations de chacun de ces variants sont fréquemment observées d'une enquête Flash à l'autre, incitant à la prudence dans l'interprétation des tendances à court terme.

⁵ Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 du 25/08/2021

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash #18-23, France métropolitaine

Variant	Classement	Flash #18 (03/08/2021)		Flash #19 (10/08/2021)		Flash #20 (17/08/2021)		Flash #21 (24/08/2021)*		Flash #22 (31/08/2021)*		Flash #23 (07/09/2021)*	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
20I (V1, B.1.1.7 +/- E484K/Q.*, Alpha)	VOC	59	1,5	31	0,7	8	0,1	7	0,2	3	0,1	0	0
20H (V2, B.1.351/B.1.351.2/B.1.351.3, Beta)	VOC	1	<0,1	1	<0,1	0	0	0	0	0	0	0	0
20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma)	VOC	11	0,3	4	<0,1	3	0,1	1	<0,1	1	<0,1	0	0
21A (B.1.617.2/AY.*, Delta)	VOC	3981	98,2	4440	99,0	3898	99,6	3535	99,7	2276	99,6	586	100
20D (C36.3)	VOI	1	<0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21H (B.1.621/B.1.621.1, Mu)	VOI	1	<0,1	5	0,1	3	0,1	0	0	3	0,1	0	0
21G (C.37, Lambda)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20B (B.1.1.318)	VUM	1	<0,1	0	0	0	0	0	0	1	<0,1	0	0
20A (B.1.620)	VUM	0	0	0	0	0	0	1	<0,1	0	0	0	0
20D (C.1.2)	VUM	Jamais détecté lors d'enquêtes Flash											

Nombre de séquences interprétables : Flash #18 : 4 055, Flash #19 : 4 484, Flash #20 : 3 914, Flash #21 : 3 544, Flash #22 : 2 283, Flash #23 : 586 * Les données de Flash #21, #22 et #23 sont préliminaires

Figure 1 : Evolution de la part de chaque VOC et des autres variants⁶, par semaine de prélèvement, toutes indications de séquençage confondues, France métropolitaine (source : EMERGEN)


Suivi des profils de mutations du Delta

En France, selon les données EMERGEN, B.1.617.2 est toujours dominant (69% de l'ensemble des séquences de Delta en France sur la période 16/08-12/09/21), mais la part du sous-lignage AY.4 progresse depuis cet été (17% sur la même période), comme ailleurs dans le monde.

En plus des sous-lignages de Delta, certaines mutations spécifiques pourraient impacter les caractéristiques du virus ; à ce titre, les mutations K417N, E484K, E484Q, E484A, G446V et Q613H sont particulièrement

⁶ La catégorie « Autres variants » comprend toutes les variants dont la prévalence était systématiquement inférieure à 2% pour chaque semaine de prélèvement

suivies. A noter que l'ECDC a classé comme VUM certaines mutations du sous-lignage B.1.617.2 (K417N, E484Q, Q613H selon le classement au 16/09/2021).

Les VOC Deltas porteurs de K417N, E484K, E484A et G446V sont actuellement très peu détectés en France (identifiées entre les semaines 33 à 36 chez 0,07%, 0,1%, 0,01% et 0,2% des Deltas, respectivement).

Une augmentation du nombre de détections de VOC Delta portant les mutations Q613H et E484Q a été observée à partir de fin-juillet (Q613H) et mi-août (E484Q) en France (données EMERGEN), comme ailleurs dans le monde. Ces mutations restent toutefois minoritaires, présentes chez respectivement 4% (Q613H) et 0,9% (E484Q) des VOC Deltas identifiés entre les semaines 33 et 36. Aucune donnée à ce jour ne supporte un impact majeur de ces mutations sur la transmissibilité et/ou l'échappement vaccinal de Delta.

4.2 Dans les DROM

Les données de criblage et de séquençage disponibles 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). En S37, la proportion de tests de criblage positifs pour la mutation L452R (portée principalement par Delta) était de 98% en Guadeloupe, 92% en Martinique, 99,5% en Guyane, et 90% à la Réunion. A Mayotte, les données de criblage indiquent également une prédominance du variant Delta (96% de tests de criblage positifs pour la mutation L452R pour la période du 16/08 au 19/09). Delta 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 plus grande compétitivité de Delta par rapport à ces derniers. Il est toutefois noté qu'Alpha continue à circuler à bas bruit en Martinique (Flash #21 du 24/08 : 20% d'Alpha), ainsi que Beta à la Réunion (Flash #21 du 24/08 : 19% de Beta).

D'autre part, en Martinique, le séquençage par le CHUM (ANRS-MIE) a permis d'identifier la diffusion d'un profil particulier du variant Alpha portant la mutation S98F dans la protéine Spike ayant circulé à partir de fin juin/début juillet, de manière concomitante avec l'augmentation de l'incidence observée alors. Selon les données de séquençage, ce variant représente 90% des Alphas détectés en Martinique entre les semaines 26 et 35, mais Alpha est désormais minoritaire par rapport à Delta dans cette région (source : EMERGEN). A ce stade il n'existe pas de données montrant un impact significatif de cette mutation.

5. Conclusion au 22/09/2021

Le VOC Delta demeure le variant dominant en France comme dans la majorité des pays européens, et plus largement au niveau international. Il a presque entièrement remplacé le VOC Alpha ainsi que tous les autres variants qui circulaient à bas bruit, attestant d'une compétitivité plus élevée. Delta a provoqué une vague épidémique importante dans de nombreux pays, avec une recrudescence des hospitalisations particulièrement marquée chez les personnes non vaccinées. Cependant, les situations épidémiologiques sont très contrastées d'un pays à l'autre, probablement en raison de différence de niveaux de couverture vaccinale et d'immunité post-infectieuse, des mesures de contrôle de la pandémie en place, ou encore du comportement de la population vis-à-vis des gestes barrière.

Les données disponibles indiquent clairement une transmissibilité accrue de Delta et une augmentation du taux de reproduction de base (R_0) par rapport aux souches virales de référence et aux autres VOC. Ce variant semble également associé à une augmentation du risque d'hospitalisation, voire de formes sévères. Il a également un impact plus important en termes d'échappement à la vaccination par rapport à Alpha, particulièrement lors d'un schéma vaccinal incomplet. L'efficacité vaccinale après 2 doses demeure élevée vis-à-vis des formes symptomatiques et très élevée pour prévenir le risque de formes graves. Enfin, des données anglaises indiquent un risque accru de réinfection par Delta par rapport à Alpha.

Du fait de son intense circulation dans un nombre très élevé de pays, Delta acquiert constamment des mutations additionnelles dans son génome, à l'origine de l'émergence de multiples sous-lignages (AY.*). Certains de ces sous-lignages semblent remplacer rapidement le lignage d'origine, B.1.617.2, comme le sous-lignage AY.4. Si l'évolution génétique constante de Delta est un phénomène attendu, les connaissances sur l'impact de ces mutations additionnelles et de ces sous-lignages sur les caractéristiques de Delta sont encore très parcellaires. La progression de la détection de certains d'entre eux au niveau international est un signal à suivre de près.

Le VOI Mu (21H), qui a été initialement détecté en Colombie début 2021, est sporadiquement détecté en France et dans d'autres pays européens mais ne semble pas présenter d'avantage compétitif dans les pays où Delta prédomine. Mu est toujours détecté dans certains pays en Amérique du Sud, et n'a pas encore été complètement remplacé par le variant Delta. A noter que le variant Gamma continue également à circuler dans cette région. Il sera intéressant de suivre l'évolution et la compétitivité relative de ces trois variants dans les pays qui ont un taux d'immunité naturelle élevée après des vagues épidémiques de grande ampleur. A ce jour, il n'existe pas de données épidémiologiques démontrant des caractéristiques préoccupantes pour Mu mais il fait l'objet d'une surveillance attentive en raison de son profil de mutations et des données expérimentales préliminaires britanniques, italiennes et japonaises suggérant des propriétés d'évasion immunitaire proches de celles du VOC Beta.

Au total, Delta demeure largement majoritaire au niveau mondial et aucun autre variant ne semble prendre de l'ampleur dans le contexte actuel. Toutefois il est impossible de déterminer avec certitude si cette situation va se maintenir durablement. Il est de fait nécessaire de maintenir une surveillance renforcée des variants minoritaires et des mutations additionnelles acquises par Delta, afin de détecter tout changement phénotypique qui pourrait aggraver encore son impact en santé publique. En France, cette surveillance s'appuie sur une forte activité de séquençage, actuellement en mesure de détecter tout signal précoce d'augmentation de la circulation d'un nouveau variant.

Références

1. 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.
2. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 21 September 2021. 2021 21/09/2021.
3. Despres HW, Mills MG, Shirley DJ, Schmidt MM, Huang M-L, Jerome KR, et al. Quantitative measurement of infectious virus in SARS-CoV-2 Alpha, Delta and Epsilon variants reveals higher infectivity (viral titer:RNA ratio) in clinical samples containing the Delta and Epsilon variants. *medRxiv*. 2021:2021.09.07.21263229.
4. 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.
5. 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.
6. Wang Y, Chen R, Hu F, Lan Y, Yang Z, Zhan C, et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China. *EClinicalMedicine*. 2021;40.
7. Kang M, Xin H, Yuan J, Ali ST, Liang Z, Zhang J, et al. Transmission dynamics and epidemiological characteristics of Delta variant infections in China. *medRxiv*. 2021:2021.08.12.21261991.
8. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021.
9. 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.
10. Mlcochova P, Kemp S, Dhar MS, Papa G, Meng B, Ferreira IATM, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. 2021.
11. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. 2021.
12. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *medRxiv*. 2021:2021.07.28.21261159.
13. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. *medRxiv*. 2021:2021.08.24.21262423.
14. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *medRxiv*. 2021:2021.08.25.21262584.
15. Keehner J, Horton LE, Binkin NJ, Laurent LC, Pride D, Longhurst CA, et al. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. *New England Journal of Medicine*. 2021.
16. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. *medRxiv*. 2021:2021.09.15.21263583.
17. De-Leon H, Aran D. What pushed Israel out of herd immunity? Modeling COVID-19 spread of Delta and Waning immunity. *medRxiv*. 2021:2021.09.12.21263451.
18. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021.
19. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L, et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med*. 2021;27(5):790-2.
20. Shamier MC, Tostmann A, Bogers S, de Wilde J, Ijpelaar J, van der Kleij WA, et al. Virological characteristics of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections in health care workers. *medRxiv*. 2021:2021.08.20.21262158.
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].
23. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finklin 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).

25. PHE. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 23 2021 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1018547/Technical_Briefing_23_21_09_16.pdf.
26. 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.
27. 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.
28. Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Nakada T-a, Kaneda A, et al. Ineffective neutralization of the SARS-CoV-2 Mu variant by convalescent and vaccine sera. bioRxiv. 2021:2021.09.06.459005.
29. Messali S, Bertelli A, Campisi G, Zani A, Ciccozzi M, Caruso A, et al. A cluster of the new SARS-CoV-2 B.1.621 lineage in Italy and sensitivity of the viral isolate to the BNT162b2 vaccine. J Med Virol. 2021.
30. Scheepers C, Everatt J, Amoako DG, Mnguni A, Ismail A, Mahlangu B, et al. The continuous evolution of SARS-CoV-2 in South Africa: a new lineage with rapid accumulation of mutations of concern and global detection. medRxiv. 2021:2021.08.20.21262342.