

---

## 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 03/11/2021

---

Santé publique France et le Centre National de Référence Virus des infections respiratoires réalisent conjointement et de façon régulière, 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](#).

La prochaine mise à jour de l'analyse de risque est prévue le 01/12/2021.

### 1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 03/11/2021

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 depuis l'[analyse de risque du 08/09/2021](#))

#### Surveillance par criblage des mutations d'intérêt E484K, E484Q et L452R :

- Parmi les prélèvements criblés en France (dont le résultat est interprétable) sur la période du 25 au 31 octobre 2021 (semaine 43), **la mutation L452R représentait 96,4% des prélèvements criblés** pour cette mutation (+0,1 point par rapport à la semaine 42), la mutation E484K 0,1% des prélèvements criblés pour cette mutation (stable par rapport à la semaine 42) et la mutation E484Q 1% des prélèvements criblés pour cette mutation (+0,5 point par rapport à la semaine 42) ;
- Le VOC Delta représentait 99,4% des séquences portant la mutation L452R déposées dans GISAID sur la période 01/10-31/10/2021 (par date de prélèvement, données GISAID au 03/11/2021).

#### 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 toujours 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 ne sont détectés que de manière sporadique.
- Le **VOC Delta (B.1.617.2 et les sous-lignages AY.\*)** est également le variant majoritaire à l'échelle internationale : il représente plus 99% des séquences déposées dans GISAID ayant une date de prélèvement entre le 01/10 et le 31/10/2021. Le VOC Delta inclut les clades 21A, 21I et 21J, et les lignages B.1.617.2 et AY.\*. **A ce jour, aucune donnée probante n'indique qu'il existe des différences phénotypiques entre les différents sous-lignages et clades de Delta**, notamment en termes de transmissibilité du virus, sévérité de l'infection ou encore échappement à la réponse immunitaire. L'évolution de la part des sous-lignages AY.\* par rapport au lignage initial B.1.617.2 et de l'acquisition de mutations par Delta sont suivies de près afin de détecter toute modification du profil épidémique.
- Le sous-lignage de Delta **AY.4.2** a fait l'objet d'une analyse spécifique suite à l'augmentation de sa fréquence de détection au Royaume-Uni (8,5% des prélèvements séquencés en semaine 40). Si ce sous-lignage continue de progresser au Royaume-Uni, il reste rare en France et dans les autres pays européens. Les analyses préliminaires des données anglaises ont montré un taux de croissance de

AY.4.2 supérieur de 19% aux autres sous-lignages de Delta circulant dans le pays. Cependant, AY.4.2 reste similaire aux autres VOC Delta en termes de sévérité et d'efficacité vaccinale.

- Certaines **mutations spécifiques** peuvent modifier les caractéristiques phénotypiques du virus, en particulier en termes de transmissibilité et d'échappement vaccinal. L'acquisition de mutations par le VOC Delta, qui est un phénomène évolutif normal, est donc suivie de près. Cependant, aucun profil épidémique particulier associé à un variant Delta porteur de mutations n'a encore été identifié.

Tableau 1 : Classement des variants au 03/11/2021 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
<b>20I (V1, B.1.1.7/Q.*, Alpha)</b> Non détecté depuis Flash #24 (14/09)	<b>21G (C.37, Lambda)</b> Non détecté depuis Flash #16 (20/07)	<b>20A (B.1.620)</b> Non détecté depuis Flash #17 (27/07)
<b>20H (V2, B.1.351*, Beta)</b> Non détecté depuis Flash #20 (17/08)	<b>21H (B.1.621/B.1.621.1, Mu)</b> Non détecté depuis Flash #23 (07/09)	<b>20B (B.1.1.318)</b> Non détecté lors de Flash #26 (28/09)
<b>20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma)</b> Non détecté depuis Flash #24 (14/09)		<b>20D (C.36.3)</b> Non détecté depuis Flash #19 (10/08)
<b>21A/I/J (B.1.617.2/AY.*, Delta)</b> >99,9% des séquences (Flash #26)		<b>20D (C.1.2)</b> Jamais détecté lors d'enquêtes Flash

Mise à jour de l'analyse de risque réalisée le 03/11/2021. Les données indiquées concernent la France métropolitaine. La nomenclature OMS attribuée à certains variants est ajoutée entre parenthèses (alphabet grec). \* indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

Enquête Flash #26 réalisée le 28/09 : données sur 1237 séquences interprétables.

## 2. Connaissances disponibles sur les VOC, VOI et VUM (Figures 1, 2 et 3)

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

Les **VOC Alpha**, **Beta** et **Gamma** ont fortement régressé au niveau mondial au profit du **VOC Delta**, même dans les régions dans lesquels ils étaient majoritaires (Europe et Amérique du Sud pour Alpha, Afrique du Sud pour Beta, Amérique du Sud pour Gamma) (1-3). Delta représente plus de 99% des séquences déposées sur GISAID depuis un mois (01/10-31/10/2021). Cependant, des variations régionales continuent d'être observées. En particulier, Gamma constitue encore une part non négligeable des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID par certains pays d'Amérique du Sud (4). Les **VOI Lambda** et **Mu** ont été très peu détectés en France (14 et 27 séquences identifiées lors des enquêtes Flash#11 à Flash#22, respectivement). La prévalence de ces deux VOI a fortement diminué au niveau mondial (<0.01% des séquences déposées sur GISAID entre le 01/10 et le 31/10/2021). Les **VUM 20A (B.1.620)**, **20B (B.1.1.318)**, **20D (C.36.3)** et **20D (C.1.2)** sont actuellement très peu détectés en France et à l'international (<0.01% des séquences déposées sur GISAID entre le 12/09 et le 11/10/21). Pour plus d'informations sur les caractéristiques de ces variants, se référer aux tableaux 5, 6 et 7 de l'**analyse de risque du 28/07/2021**.

Le **VOC Delta** est apparu en Inde fin 2020 et a ensuite diffusé dans de nombreux pays à partir du mois de mai 2021. Ce variant se caractérise par une transmissibilité plus élevée (taux de reproduction de base supérieur de 55% à celui du VOC Alpha) et des charges virales plus importantes dans les voies respiratoires (jusqu'à 5 fois plus élevée par rapport aux virus de référence) (1, 5, 6). Cette transmissibilité accrue a joué un rôle clé dans le remplacement rapide des autres variants par Delta, phénomène observé à l'échelle mondiale (7). Delta a aussi été associé à une augmentation du risque d'hospitalisation, du risque d'admission en soin intensif et de la mortalité (8-10). Cependant, les études d'efficacité vaccinale (EV) des vaccins Pfizer, Moderna et AstraZeneca rapportent une EV globalement similaire pour les VOC (dont Delta) et les non-VOC (11). Pour Delta, l'efficacité des vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna après schéma vaccinal complet est estimée à >90% contre les formes sévères et >80% contre les formes symptomatiques. Après deux doses d'AstraZeneca, l'EV est estimée à >85% contre les formes sévères et >60% contre les formes symptomatiques (11-15). Une diminution de l'EV au cours du temps a été montrée, mais l'administration d'une dose de rappel est efficace pour prévenir le risque d'infection et d'hospitalisation, même dans un contexte de circulation quasi-exclusive de Delta (16-21). Des informations plus complètes sur les caractéristiques du VOC Delta sont disponibles dans [l'analyse de risque du 13/10/2021](#).

Le **VOC Delta** a été initialement défini comme appartenant au clade 21A (selon la classification Nextstrain) et au lignage B.1.617.2 (selon la classification PANGOLIN). Pour plus d'informations sur ces différentes classifications, se référer à [l'analyse de risque du 02/06/2021](#). Le 9 Octobre, le clade 21A de Nextstrain a été subdivisé en trois clades qui diffèrent les uns des autres par une série de mutations : les clades 21A, 21I et 21J. Aucune donnée probante n'est encore disponible sur l'existence de différences phénotypiques entre ces trois clades. Des sous-lignages de Delta ont également été définis à partir du lignage initial B.1.617.2 (AY.1 à AY.117 au 02/11/2021) dans la classification PANGOLIN, et de nouveaux sous-lignages sont régulièrement ajoutés. Cette classification génétique très fine et évolutive a pour objectif de caractériser l'évolution constante du variant Delta au niveau mondial. La prévalence de chaque sous-lignage AY.\* varie selon les pays et au cours du temps. L'analyse rétrospective des séquences a montré que AY.4, ainsi que d'autres sous-lignages AY, ont émergé peu de temps après le lignage initial B.1.617.2. Les sous-lignages de Delta font l'objet d'une surveillance renforcée, mais il n'y a pas à ce jour de données probantes en faveur d'un avantage compétitif significatif de ces variants par rapport au lignage initial B.1.617.2 (transmissibilité ou sévérité de l'infection augmentée, échappement accru à la vaccination, etc). Pour cette analyse de risque, **les différents sous-lignages du VOC Delta sont considérés comme des VOC Delta** et ne font pas l'objet d'une classification VOC/VOI/VUM différenciée.

Le **sous-lignage AY.4.2** a fait l'objet d'une attention particulière suite à une augmentation rapide de sa fréquence de détection au Royaume-Uni. Une analyse détaillée de ce sous-lignage est disponible dans [l'analyse de risque du 21/10/2021](#). Au 29/10/2021, environ 26 800 séquences correspondant à AY.4.2 ont été déposées dans la base de données virologiques internationale GISAID, avec des premières détections au Royaume-Uni remontant au printemps 2021. Si ce sous-lignage semble avoir émergé il y a déjà plusieurs mois, sa détection semble progresser de façon notable depuis septembre, très majoritairement au Royaume-Uni (Figure 1). A l'heure actuelle, la majorité des séquences AY.4.2 de GISAID proviennent du Royaume-Uni (94%), suivi par l'Allemagne (1,6%), le Danemark (0,9%), la Pologne (0,6%), l'Italie (0,4%), les Etats-Unis (0,4%), l'Irlande (0,3%). En France, 50 séquences correspondant à AY.4.2 ont été déposées sur GISAID, soit 0,2% des AY.4.2 mondiaux. Les analyses épidémiologiques de UK Health Security Agency (UKHSA) rapportent une croissance lente de la proportion de AY.4.2 au cours du temps. AY.4.2 représentait 8.5% des variants Delta identifiés au cours de la semaine 40 (dernière semaine consolidée), 10.3% pour la semaine 41 et 11.3% pour la semaine 42. Il est intéressant de noter que la proportion de AY.4.2 diffère fortement entre les différentes régions britanniques. Le taux de croissance de AY.4.2 au Royaume-Uni est supérieur de 19% à celui des autres sous-lignages de Delta circulant actuellement dans le pays. Cependant, le taux de croissance

est très dépendant du contexte épidémiologique et n'indique pas forcément de différence biologique (22). Aucune différence entre AY.4.2 et les autres sous-lignages de Delta n'a été détectée en terme de sévérité. Une analyse préliminaire des données d'EV est en faveur d'un EV similaire pour AY.4.2 et les autres sous-lignages de Delta, et une analyse plus robuste (« test negative case control study ») est en cours. Des analyses *in vitro* ont aussi été débutées par UKHSA pour confirmer les données épidémiologiques de transmissibilité et d'efficacité vaccinale.

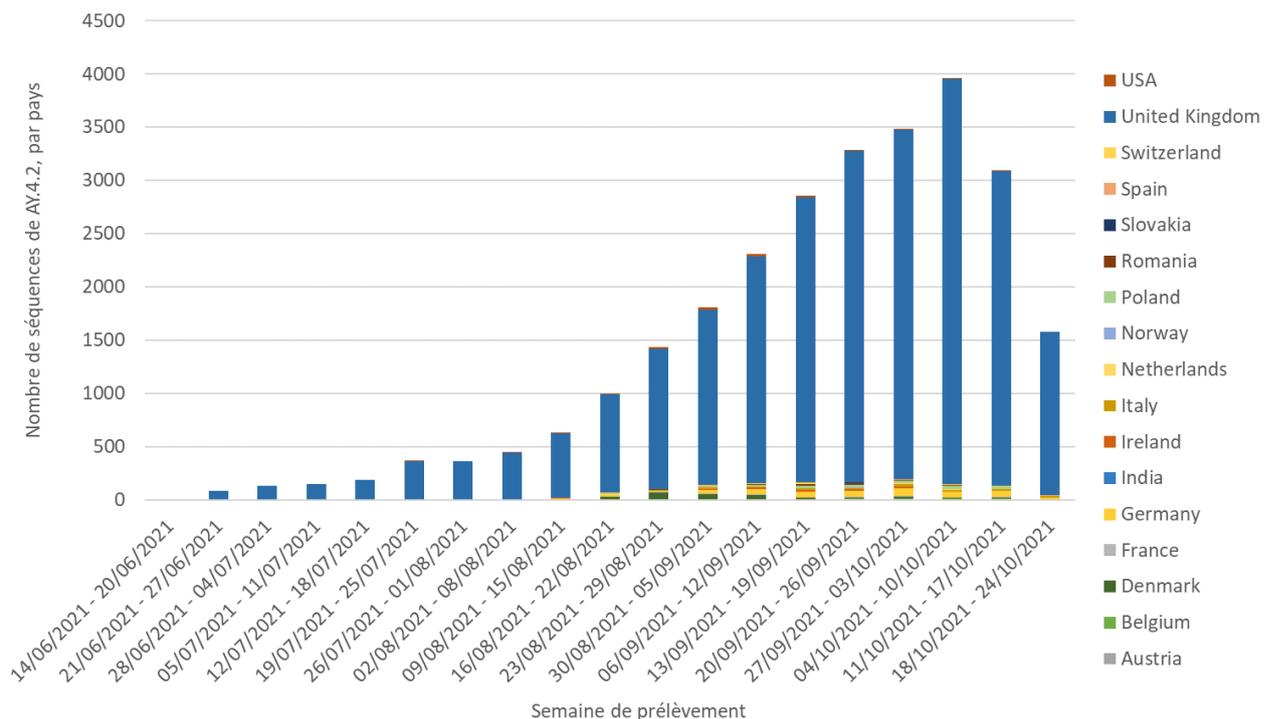


Figure 1 : Nombre de séquences correspondant au sous-lignage AY.4.2, par pays et par semaine de prélèvement (source : GISAID, au 29/10/2021). Seuls les pays qui ont déposé 10 séquences ou plus sont affichés.

Si les sous-lignages de Delta font l'objet d'un suivi attentif, il est important de noter qu'ils correspondent à une classification génétique très fine développée pour suivre l'évolution du SARS-CoV-2. A ce jour, aucune différence phénotypique entre les sous-lignages AY.\* et le lignage parental B.1.617.2 de Delta n'a été décrite. L'ECDC suggère, dans une optique de santé publique, de privilégier le suivi des variants **Delta porteurs de mutations** plutôt que des sous-lignages de Delta. Ainsi, l'ECDC a classé en VUM Delta+E484X, Delta+Q613H et Delta+Q677H, tout en précisant que ces Delta avec mutations doivent être considérés comme des VOC Delta tant qu'aucune différence phénotypique n'a été démontrée (23). Les mutations dans le site d'interaction entre la protéine Spike du SARS-CoV-2 et son récepteur ACE2 (K417N, L452R, E484A/K/Q, N501Y) sont particulièrement surveillées, car cette interaction conditionne l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules et a donc un impact sur la transmissibilité. En particulier, N501Y et L452R sont à l'origine de la transmissibilité accrue de certains VOC (24, 25). Des données *in vitro* ont montré une diminution de la séroneutralisation due aux mutations E484K/Q et K417N, mais à ce jour aucun impact sur l'efficacité vaccinale n'a été montré (26-28). Une étude *in silico* a identifié d'autres mutations favorisées par les pressions de sélection, dont I95T, G142D et K154E (29). Des mutations dans la protéine Spike dont la fréquence parmi des VOC Delta a augmenté au cours du temps ont fait l'objet d'un suivi (Figure 2). C'est le cas des mutations T29A, K417N,

T299I, G446V, S477I et Q613H, qui ont progressé pendant l'été à l'échelle internationale, mais dont la fréquence s'est stabilisée ou est en diminution depuis. D'autres, comme la substitution Q677H, augmentent depuis l'été 2021. A noter toutefois que l'accumulation de mutations chez un virus qui circule est un phénomène normal, et que la fréquence de détection de ces mutations reste actuellement faible (<1%).

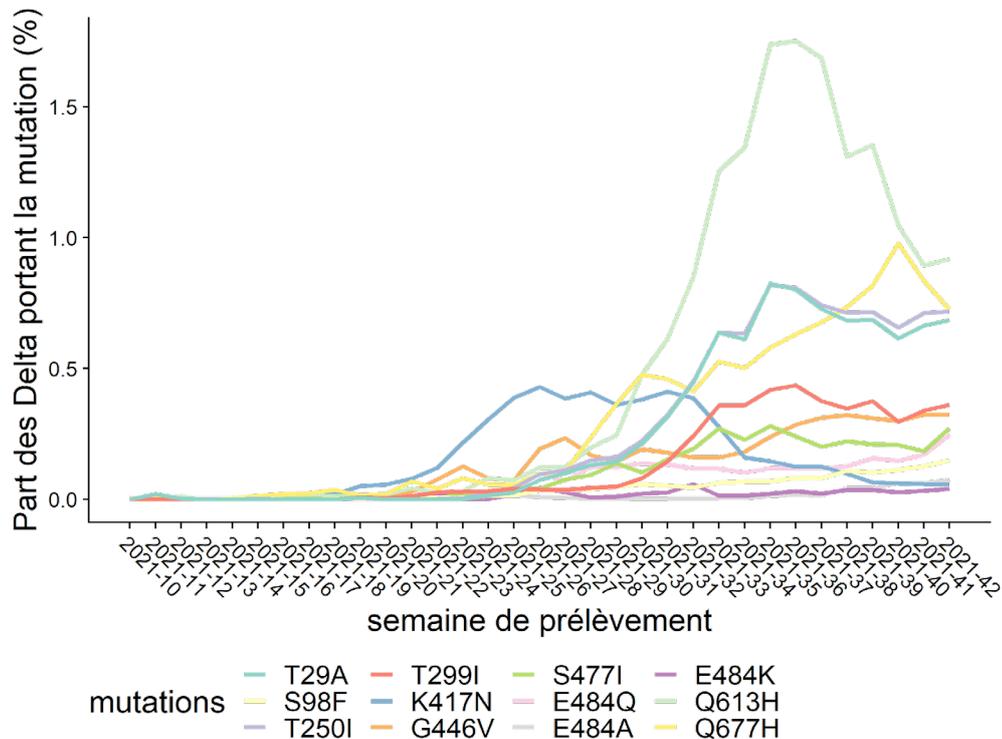


Figure 2 : Proportion de séquences appartenant à Delta (B.1.617.2 ou AY.\*) porteurs de mutations dans la S, par semaine de prélèvement, au niveau international (source : GISAID, au 29/10/21)

Parmi les VOC Delta, les mutations **Y145H** et **A222V** sont caractéristiques du sous-lignée AY.4.2. Le domaine N-terminal de la protéine Spike (où se situent ces deux mutations) étant une des cibles des anticorps neutralisants, elles pourraient avoir un impact sur l'échappement à la réponse immunitaire. Cependant, d'autres VOC et VOI présentent une substitution ou délétion à proximité de la position 145 (par exemple, Alpha et Eta : Y144Del ; Mu : Y144S et Y145N). Cependant, aucune de ces mutation ne semble induire à elle seule un échappement vaccinal majeur. Les premières détections de la substitution Y145H remontent à 2020, mais celle-ci a été très peu retrouvée au niveau international avant août 2021 (Figure 3). Sa détection est actuellement en forte recrudescence, portée très majoritairement par AY.4.2 (source : outbreak.info, d'après les données de GISAID). La substitution A222V avait déjà été détectée chez d'autres lignages (en particulier B.1.177 au printemps 2020). Chez Delta, elle a progressé au cours du printemps 2021 avant de se stabiliser (Figure 3).

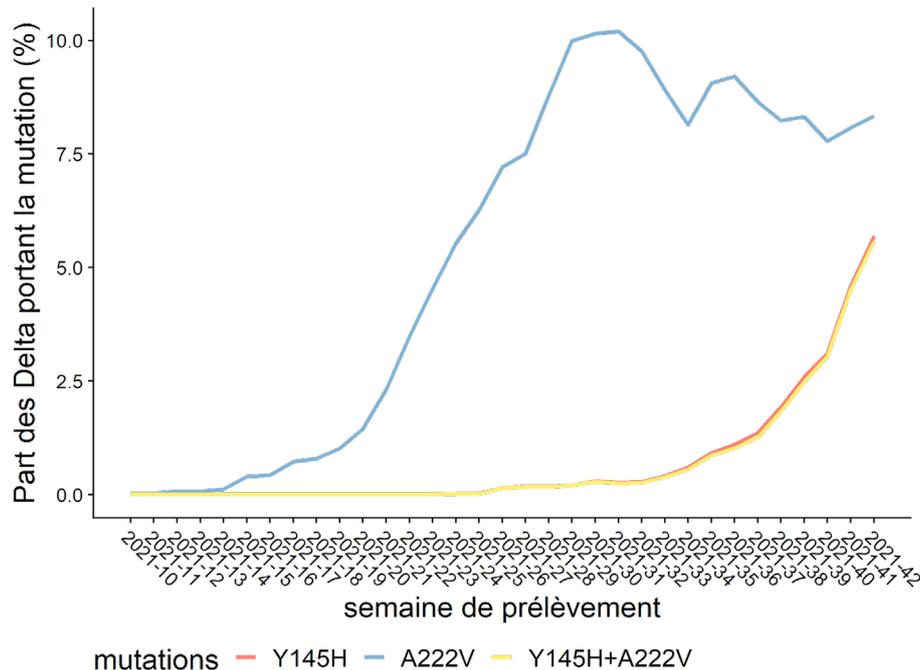


Figure 2 : Proportion de séquences appartenant à Delta (B.1.617.2 ou AY.\*) porteurs des mutations de la S Y145H et A222V, par semaine de prélèvement, au niveau international (source : GISAID, au 29/10/21)

### 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 du 25/082021](#).

- 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 0,1% en S43 parmi l'ensemble des tests ciblés interprétables pour cette mutation
- La part de tests positifs pour **la mutation E484Q** fluctue depuis le printemps 2021 mais reste faible (<2%). Elle était de 1% en S43 parmi l'ensemble des tests ciblés interprétables pour cette mutation
- La détection de **la mutation L452R** est quant à elle toujours largement majoritaire, avec une proportion de 96,4% en semaine 43 parmi l'ensemble des tests ciblés interprétables pour cette mutation. D'après GISAID, le VOC Delta et ses sous-lignages représentait 99,4% des séquences de France portant la mutation L452R sur la période 01/10-31/10/2021 (par date de prélèvement, données GISAID au 03/11/2021).

#### 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 4 et 5)

##### Variants classés

Le **VOC Delta (21A//J, B.1.617.2 et AY.\*)** est toujours le variant dominant en France, et le seul variant détecté lors des enquêtes Flash #26 (28/09/2021, sur la base de 1237 séquences interprétables) et Flash #27 (05/10/21, données non consolidées). Les **VOC Alpha, Beta** et **Gamma** n'ont pas été détectés au cours d'enquêtes Flash depuis Flash#24 (14/09/2021).

Le **VOI Lambda** n'a pas été détecté depuis Flash#16 (20/07/21). Le **VOI Mu** (21H, B.1.621 et B.1.621.1), a été détecté pour la première fois au cours de Flash#14 (06/07/21) lors de laquelle il représentait 0,5% des séquences. Depuis, ce variant représente moins de 0,1% des séquences de Flash#15 à Flash#22 et n'a pas été détecté depuis Flash#23. Toutes indications de séquençage confondues, le **VOI Mu** n'a plus été détecté depuis la semaine 37.

Le **VUM 20A (B.1.620)**, détecté assez fréquemment au début de l'année 2021, n'est plus détecté que très rarement (<0.1% des séquences depuis Flash#14, le 06/07/21). Le **VUM 20B (B.1.1.318)** n'a jamais été détecté fréquemment lors d'enquêtes Flash (un maximum de 0,5% au cours de Flash#12) et représente moins de 0,1% des séquences depuis Flash#16 (20/07/21). Le **VUM 20D (C.36.3)** n'a plus été détecté depuis Flash#15 (13/07/21). Le **VUM 20D (C.1.2)** n'a pas été détecté en France à ce jour.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash #24-28, France métropolitaine. \* indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

Variant	Classement	Flash #24 (14/09/2021)		Flash #25 (21/09/2021)		Flash #26 (28/09/2021)		Flash #27 (05/10/2021)*		Flash #28 (12/10/2021)*	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Alpha 20I (B.1.1.7, Q*)	VOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Beta 20H (B.1.351*)	VOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gamma 20J (P.1, P.1*)	VOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Delta 21A//J (B.1.617.2, AY*)</b>	<b>VOC</b>	<b>1769</b>	<b>100</b>	<b>1527</b>	<b>99,9</b>	<b>1237</b>	<b>100</b>	<b>1288</b>	<b>100</b>	<b>1194</b>	<b>99,9</b>
Mu 21H (B.1.621)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lambda 21G (C.37)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20A (B.1.620)	VUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20B (B.1.1.318)	VUM	0	0	1	<0,1	0	0	0	0	0	0
20D (C.36.3)	VUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autre		0	0	0	0	0	0	0	0	1	<0,1
										B.1.177	

Nombre de séquences interprétables : Flash #24 : 1769; Flash #25 : 1528; Flash #26 : 1237; Flash #27 : 1288; Flash #28 : 1195

\*Les données de Flash #27 et Flash #28 sont préliminaires

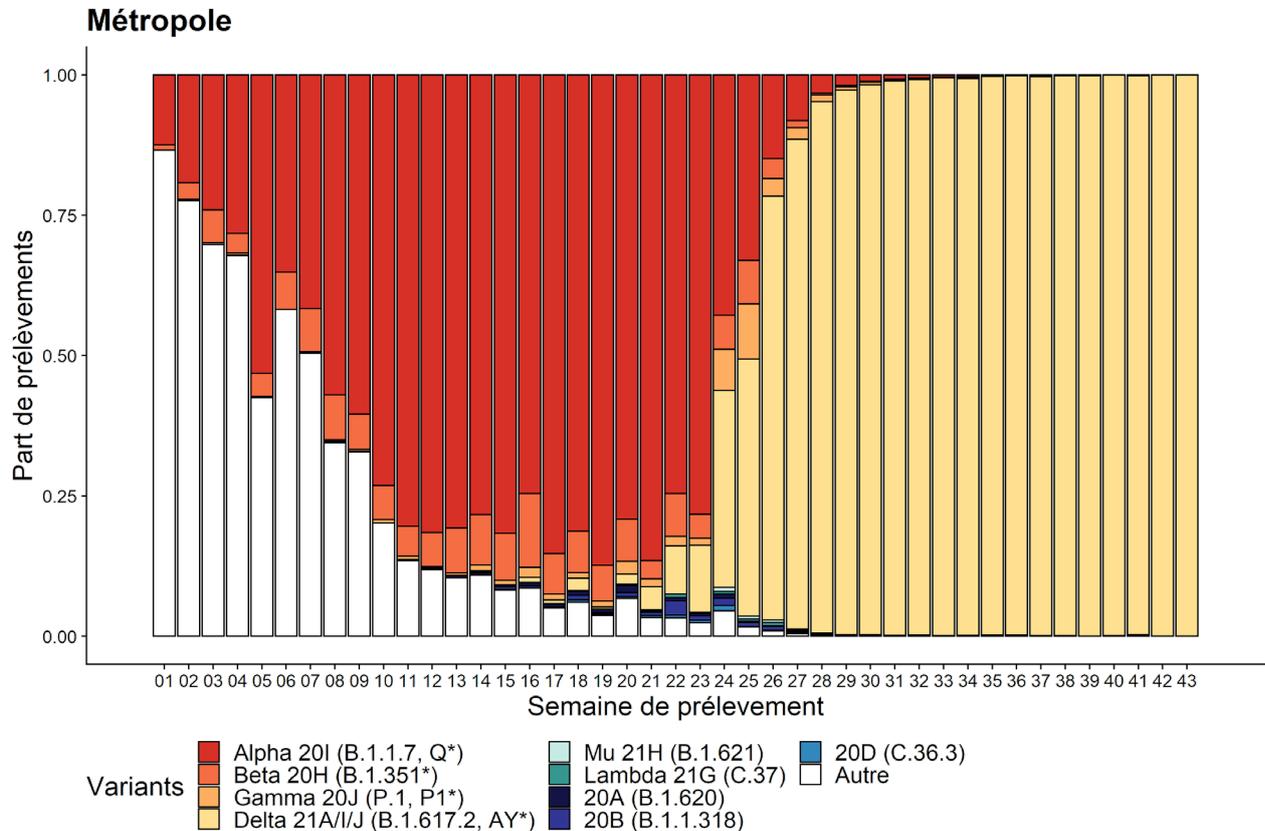


Figure 4 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par semaine de prélèvement, toutes indications de séquençage confondues, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 01/11/2021)

### Sous-lignages de Delta

En France métropolitaine, selon les données de la base de données de séquençage EMERGEN, les variants Delta identifiés entre les semaines 39 et 42 appartiennent majoritairement aux lignages **B.1.617.2** (60 à 70% des séquences selon les semaines) et **AY.4** (15 à 25% des séquences selon les semaines). Le **sous-lignage AY.4.2** n'étant intégré que depuis peu dans les programmes d'analyse bio-informatique, une approximation des séquences pouvant correspondre à ce sous-lignage a été faite en cherchant dans la base de données EMERGEN les variants porteurs des mutations Y145H et A222V. Les détails de cette analyse au 18/10/2021 sont disponibles dans l'[analyse de risque du 21/10/2021](#). Au 01/11/2021, 43 séquences porteuses de ces deux mutations ont été identifiées dans la base de données EMERGEN, dont 6 B.1.617.2, 31 AY.4, 4 AY.4.2 et 2 pour lesquelles le lignage n'a pas pu être déterminé (Figure 5). Ces séquences correspondent à des prélèvements des semaines 28 à 42 (les données de séquençage des semaines 41 et 42 sont encore préliminaires). Sur ces 43 séquences, 33 proviennent de prélèvements des enquêtes Flash. D'après les indications de séquençages disponibles sur la base EMERGEN, aucun de ces 43 prélèvements n'est associé à un cluster, un retour de voyage, une réinfection ou un cas grave. Seuls deux prélèvements proviennent de personnes pour rapportées comme vaccinées. Les séquences porteuses de Y145H et A222V proviennent majoritairement d'Île-de-France (31/43), mais d'autres régions sont aussi concernées (4 prélèvements d'Auvergne-Rhône-Alpes, 3 de Grand Est, 2 des Hauts de France, 2 d'Occitanie et 1 des Pays de la Loire). AY.4.2 est donc détecté en France, mais à des niveaux très faibles (prévalence inférieure à 0,4% lors de chacune des enquêtes Flash concernées). Cette situation est comparable à celle d'autres pays européens,

notamment l'Allemagne, le Danemark, la Norvège, la Suède et l'Autriche. A ce stade, le nombre de cas de AY.4.2 en France est trop faible pour évaluer l'impact de ce sous-lignage en santé publique (transmissibilité, sévérité, échappement vaccinal) par rapport aux autres sous-lignages de Delta. Sa circulation en France, ainsi que les caractéristiques des cas chez lesquels il est identifié, continuent de faire l'objet d'un suivi attentif.

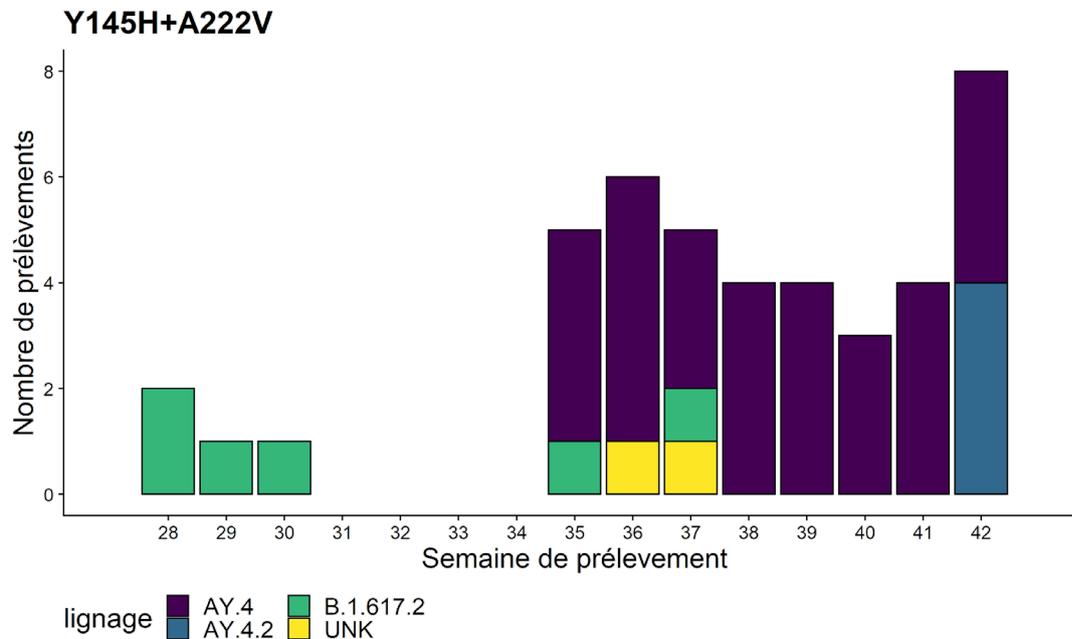


Figure 5 : Nombre de séquences portant les mutations Y145H et A222V, par semaine de prélèvement et par lignage, France entière (source : base EMERGEN au 01/11/2021)

### Profils de mutations dans Delta

Les mutations **K417N**, **G446V** et **E484K** dans la protéine Spike sont actuellement très peu détectées en France, présentes dans 0,02%, 0,2% et 0,08% des VOC Delta, respectivement (d'après les données de séquençage EMERGEN des semaines 39 à 42, toutes indications de séquençage confondues). Une augmentation du nombre de détections de VOC Delta portant les mutations **E484Q**, **Q613H** et **Q677H** avait été observée au cours de l'été 2021 en France (données EMERGEN), comme ailleurs dans le monde. Ces mutations restent toutefois minoritaires, présentes chez respectivement 0,9% (E484Q), 2,4% (Q613H) et 3,6% (Q677H) des VOC Delta identifiés entre les semaines 39 et 42. Aucune donnée à ce jour n'a montré un impact 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 S43, la proportion de tests de criblage positifs pour la mutation **L452R** (portée principalement par Delta) était de 93% en Guadeloupe, 100% en Martinique, 98% en Guyane, et 98% à la Réunion. A Mayotte, les données de criblage indiquent également une prédominance du variant Delta (98% de tests de criblage positifs pour la mutation L452R pour la période du 28/09 au 31/10). 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 de la plus grande compétitivité de Delta par rapport à ces derniers. Depuis la semaine 37, Delta représente plus de 94% des séquences à la Réunion et à la Martinique, et plus de 98% des séquences à la Guadeloupe et en Guyane (données EMERGEN au 01/11/2021, toutes indications de séquençage confondues).

## 5. Conclusion au 13/10/2021

Depuis l'été 2021, le **VOC Delta** est le variant dominant en France. Aujourd'hui, les autres variants ne sont plus détectés que de manière sporadique, en métropole et dans les DROM. Delta est également largement dominant à l'échelle internationale, représentant plus de 99% des séquences du mois d'octobre 2021 déposées sur GISAID. Cependant, les autres VOC sont encore détectés localement, et la distribution mondiale des VOC doit être interprétée en tenant compte des différences entre les systèmes de surveillance nationaux (capacités de séquençage, stratégies d'échantillonnage, retards dans la notification). Delta a remplacé rapidement les autres variants, attestant d'une compétitivité plus élevée. En particulier, Delta est caractérisé par une transmissibilité accrue par rapport aux souches virales de référence et aux autres VOC. Il est également associé à une augmentation du risque d'hospitalisation et de la mortalité. Toutefois, les principaux vaccins utilisés en France restent efficaces (après schéma vaccinal complet) pour prévenir les infections symptomatiques et les formes sévères.

Dans ce contexte de circulation quasi exclusive de Delta, son évolution génétique est suivie de près. La diversification génétique de Delta au cours du temps a entraîné la définition de **sous-lignages**, nommés AY.\*. Cette classification en sous-lignages, qui a été développée pour suivre l'évolution du virus, est une nomenclature en constante évolution qui doit toujours être interprétée avec prudence. En effet, elle ne reflète pas nécessairement des différences phénotypiques entre les souches virales. A ce jour, aucune différence pouvant avoir un impact en santé publique n'a été décrite pour les sous-lignages de Delta. Dans une optique de surveillance, le suivi de certaines mutations, qui pourraient avoir un impact sur la transmissibilité du virus ou l'échappement à la réponse immunitaire, pourrait être plus pertinent. De nombreuses mutations, en particulier dans la protéine Spike, ont montré *in vitro* un potentiel impact. Cependant, malgré une diversité génétique importante parmi les variants Delta, les données disponibles à ce jour n'ont pas permis d'identifier de profils épidémiques préoccupants associés à des **variants Delta porteurs de mutations**. Les variations dans le profil épidémiologique (augmentation de la circulation, association aux formes sévères ou aux échecs vaccinaux) des VOC Delta porteurs de mutations et des sous-lignages de Delta, en France et à l'international, continuent à être suivies de près.

**Le remplacement rapide des autres variants du SARS-CoV-2 par le VOC Delta a été suivi d'une période de prédominance au niveau mondial qui se maintient depuis plusieurs mois.** Cependant, la vaccination et les gestes barrières demeurent très efficaces contre ce variant pour limiter sa circulation. Si aucune différence phénotypique n'a été détectée parmi les souches de Delta, il est néanmoins nécessaire de maintenir une surveillance renforcée des variants minoritaires, des sous-lignages et des mutations additionnelles. L'émergence d'un variant en dehors des lignages Delta est aussi une possibilité à prendre en compte. En France, la surveillance des variants du SARS-CoV-2 s'appuie sur une forte activité de séquençage. Ce système est actuellement en mesure de détecter tout signal précoce d'augmentation de la circulation d'un variant, d'un lignage ou d'une mutation.

## 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. Tegally H, Wilkinson E, Althaus CL, Giovanetti M, San JE, Giandhari J, et al. Rapid replacement of the Beta variant by the Delta variant in South Africa. *medRxiv*. 2021:2021.09.23.21264018.
3. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 21 September 2021. 2021 21/09/2021.
4. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 2 November 2021 2021 [Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20211102\\_weekly\\_epi\\_update\\_64.pdf?sfvrsn=d0ddeb6\\_4&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20211102_weekly_epi_update_64.pdf?sfvrsn=d0ddeb6_4&download=true).
5. ECDC. Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA, 16th update. 2021 30/09/2021.
6. Teyssou E, Delagrèverie H, Visseaux B, Lambert-Niclot S, Briclher S, Ferre V, et al. The Delta SARS-CoV-2 variant has a higher viral load than the Beta and the historical variants in nasopharyngeal samples from newly diagnosed COVID-19 patients. *J Infect*. 2021;83(4):e1-e3.
7. Bolze A, Cirulli ET, Luo S, White S, Wyman D, Rossi AD, et al. SARS-CoV-2 variant Delta rapidly displaced variant Alpha in the United States and led to higher viral loads. *medRxiv*. 2021:2021.06.20.21259195.
8. Kumar A, Asghar A, Raza K, Narayan RK, Jha RK, Satyam A, et al. Demographic characteristics of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant infections in Indian population. *medRxiv*. 2021:2021.09.23.21263948.
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. Paredes MI, Lunn SM, Famulare M, Frisbie LA, Painter I, Burstein R, et al. Associations between SARS-CoV-2 variants and risk of COVID-19 hospitalization among confirmed cases in Washington State: a retrospective cohort study. *medRxiv*. 2021:2021.09.29.21264272.
11. Higdon MM, Wahl B, Jones CB, Rosen JG, Truelove SA, Baidya A, et al. A systematic review of COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 infection and disease. *medRxiv*. 2021:2021.09.17.21263549.
12. Zeng B, Gao L, Zhou Q, Yu K, Sun F. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021:2021.09.23.21264048.
13. Epi-Phare. Estimation de l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves de Covid-19 chez les personnes de 50 à 74 ans en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) 2021 [Available from: [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare\\_rapport\\_vaccination\\_covid\\_reduction\\_risques\\_50\\_74ans.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare_rapport_vaccination_covid_reduction_risques_50_74ans.pdf).
14. Ronchini C, Gandini S, Pasqualato S, Mazzarella L, Facciotti F, Mapelli M, et al. Lower probability and shorter duration of infections after Covid-19 vaccine correlate with anti-SARS-CoV-2 circulating IgGs. *medRxiv*. 2021:2021.09.24.21263978.
15. 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.
16. 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.
17. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Cominaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. *medRxiv*. 2021:2021.09.15.21263583.
18. Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, et al. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine; Preliminary Study. *medRxiv*. 2021:2021.07.29.21261317.
19. 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.
20. 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.
21. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzel E, Kuint J, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine. *medRxiv*. 2021:2021.08.29.21262798.
22. PHE. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 27 2021 [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1029715/technical-briefing-27.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1029715/technical-briefing-27.pdf).
23. (ECDC) ECfDCaP. SARS-CoV-2 variants of concern as of 28 October 2021 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.

24. 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.
25. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215-20.
26. 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).
27. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*. 2021;592(7855):616-22.
28. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021;184(9):2348-61.e6.
29. Fan L-q, Hu X-y, Chen Y-y, Peng X-l, Fu Y-h, Zheng Y-p, et al. Biological Significance of the Genomic Variation and Structural Dynamics of SARS-CoV-2 B.1.617. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12(2837).