
Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2 réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires

Mise à jour du 02/06/2021

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 identifiés en France et à l'international du SARS-CoV-2, 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 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 GISAID¹, données de la littérature scientifique, documents produits par les institutions européennes et internationales (OMS, ECDC, etc.) et [définition de variants de l'OMS du 25/02/2021](#).

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

- **Variant préoccupant, ou VOC** (« *variant of concern* » en anglais) : variant 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 gravité ou un changement de présentation clinique ;
 - 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 multiples cas confirmés ou clusters, ou a été détecté dans de multiples pays

OU

- Classement en VOI par l'OMS

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.

- **Variant en cours d'évaluation, ou VUM** (« *variant under 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

Un variant est caractérisé par l'acquisition de nouvelles mutations. Afin de suivre l'évolution du virus du SARS-CoV-2 et des différentes mutations acquises au cours du temps, le CNR, SpF et les laboratoires qui séquent le SARS-CoV-2 s'appuient sur l'utilisation de deux nomenclatures internationales : Nextstrain et Pangolin. Toutes deux classent les virus en fonction de leur ressemblance génétique de la même façon qu'un arbre généalogique suit les nouveaux membres d'une famille (clade et lignage chez les virus).

Les deux nomenclatures permettent d'apporter un nom générique à un variant ; mais il est possible que ces standards internationaux nomment ou renomment les virus de manière asynchrone. La nomenclature Nextstrain désigne, pour chaque variant, la famille (ou clade) génétiquement la plus proche et une mutation d'intérêt. Par exemple le VOC 20I/484K se rapproche génétiquement du VOC 20I/501Y.V1, tous deux appartenant au clade 20I, mais il a acquis en plus la mutation d'intérêt E484K. Quant à la nomenclature Pangolin, elle évolue en continu en fonction des nouvelles séquences déposées sur la plateforme GISAID. Du fait de l'évolution de la cartographie internationale des variants et des analyses des séquences toujours plus nombreuses, des mises à jour de ces noms sont fréquentes.

Le 31/05/2021, l'OMS a publié une proposition de nomenclature additionnelle 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 pour les 9 variants concernés classés dans cette analyse de risque et figure dans les tableaux présentés dans cette note.

La nomenclature Nextstrain des variants du lignage B.1.617 (qui ont été détectés pour la première fois en Inde) a été modifiée en raison de la différenciation qui est désormais faite entre le sous-lignage B.1.617.2, classé VOC et renommé 21A/478K, et le sous-lignage B.1.617.1, classé VOI et renommé 21A/154K.

2. Point-clés de l'analyse de risque en date du 02/06/2021

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 VOC, 5 comme VOI et 9 comme VUM ;
- Parmi les 3 sous-lignages du lignage B.1.617 qui a émergé en Inde fin 2020 (ex-20A/452R), seul le variant 21A/478K (B.1.617.2, Delta) reste classé VOC ; le variant 21A/154K (B.1.617.1, Kappa) n'est désormais plus classé VOC mais VOI ;
- Les variants 19B/501Y (A.27), 20C/452R (B.1.427 / B.1.429, Epsilon) et 20B/484K (P.2, Zeta), précédemment classés VOI, sont désormais classés VUM en raison des données épidémiologiques disponibles en faveur d'une nette diminution de leur détection en France et en Europe, et d'une moindre compétitivité par rapport à d'autres variants très présents en France et à l'international, en premier lieu desquels le VOC 20I/501Y.V1 ;

- Les variants 20B/501Y (P.3, Theta), 19B/501T (A.28) et N.9 ont été retirés du classement en raison de l'absence d'éléments épidémiologiques en faveur d'une diffusion significative en France et à l'international à ce jour ;

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

- Des données expérimentales (*in vitro*) montrent un impact de **la mutation E484K** sur l'échappement immunitaire (post-infection, post-vaccinal et anticorps monoclonaux). Par ailleurs, cette mutation est portée par un nombre croissant de variants du SARS-CoV-2 et sa détection est en progression nette en France et à l'international. Ces différents éléments indiquent que cette mutation confère un avantage compétitif aux variants qui la portent, particulièrement en combinaison avec d'autres mutations d'intérêt (Tableau 2) ;
- Les données sont encore très parcellaires sur l'impact de **la mutation E484Q**, qui est retrouvée chez un nombre très inférieur de variants que la mutation E484K et est bien moins détectée actuellement que cette dernière (28 fois plus de séquences avec la mutation E484K dans GISAID au niveau international par rapport à celles avec la mutation E484Q sur la période 01/04/21-01/06/21). S'il est possible que cette substitution en position 484 ait un impact sur l'échappement immunitaire, cela n'a pas été démontré à ce stade (Tableau 2) ;
- Des données expérimentales montrent un impact de **la mutation L452R** en termes d'augmentation de la transmissibilité, ainsi que d'échappement à la réponse immunitaire (post-infection, post-vaccinale et anticorps monoclonaux). Sa détection semble progresser au niveau international, avec un nombre croissant de variants détectés porteurs de cette mutation. En France cette tendance à la hausse est moins marquée à l'heure actuelle. La présence de cette mutation ne semble pas suffire à elle seule à conférer un avantage compétitif significatif pour les variants qui la portent par rapport à d'autres variants comme le VOC 20I/501Y.V1, puisque plusieurs d'entre eux sont actuellement en forte régression (notamment le VUM 20C/452R aux USA et le VUM 19B/501Y en Europe) (Tableau 2) ;
- Les données les plus récentes publiées par Public Health England (PHE) sur **le VOC 21A/478K (B.1.617.2, Delta)**, montrent sa progression rapide en Angleterre où il semble avoir remplacé en quelques semaines le VOC 20I/501Y.V1 (Alpha) qui y était prédominant, et ce malgré un contexte épidémiologique globalement favorable. Les données épidémiologiques disponibles montrent une transmissibilité accrue et une efficacité vaccinale légèrement diminuée contre ce variant par rapport au VOC 20I/501Y.V1, surtout en cas de vaccination incomplète (une seule des deux doses). Des données britanniques préliminaires suggèrent une augmentation du risque d'hospitalisation en lien avec ce variant par rapport au VOC 20I/501Y.V1. La majorité des épisodes est liée à l'Inde mais des épisodes ont été rapportés en France en lien avec d'autres pays où le VOC 21A/478K pourrait circuler localement, notamment le Népal, la Suisse et les Maldives. En France, ce variant est plus fréquemment détecté depuis le mois de mai (44 épisodes sur les 55 épisodes dus au lignage B.1.617 au 03/06/21), majoritairement chez des voyageurs de retour de l'étranger et leur entourage proche, mais six épisodes sans lien direct identifié avec un pays étranger ont été détectés (3 en Ile-de-France, 1 dans les Landes, 1 dans l'Oise et 1 dans les Bouches-du-Rhône) ;
- Plusieurs variants porteurs de la mutation E484K continuent de progresser en France, bien que toujours minoritaires par rapport au VOC 20I/501Y.V1, principalement les VOC 20H/501Y.V2 (B.1.351, Beta) et 20I/484K qui présentaient respectivement une prévalence de 8,8% et 2,6% lors de Flash #9. Au total, l'ensemble des variants porteurs de la mutation E484K/Q représentaient 14,1% de la totalité des séquences interprétables de Flash #9 (Tableau 3).

Tableau 1 : Classement des variants au 02/06/2021

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
20I/501Y.V1 (B.1.1.7, Alpha) 84,9% des séquences (Flash #9)	20C/484K ou 20C/477N (B.1.526, Iota) Cas sporadiques	20C/452R (B.1.526.1) Cas sporadiques
20H/501Y.V2 (B.1.351, Beta) 8,8% des séquences (Flash #9)	20C/655Y (B.1.616) Clusters en Bretagne (Côte d'Armor)	20A/214Ins (B.1.214.2) 0,1% des séquences (Flash #9)
20J/501Y.V3 (P.1, Gamma) 0,5% des séquences (Flash #9)	20A/484K (B.1.525, Eta) 1,1% des séquences (Flash #9)	20A/440K (B.1.619) 0,3% des séquences (Flash #9)
20I/484K ou 484Q (B.1.1.7 + E484K/Q)* 20I/484K : 2,6% des séquences 20I/484Q : 0,1% des séquences (Flash #9)	20B/681H (B.1.1.318) Non détecté lors de Flash #9	20A/477N (B.1.620) 0,6% des séquences (Flash #9)
21A/478K (B.1.617.2, Delta)** 0,1% des séquences (Flash #9) Majorité de cas importés d'Inde	21A/154K (B.1.617.1, Kappa)** Non détecté lors de Flash #9	20I/452R (B.1.1.7 + L452R) Cas sporadiques
		20A/145Ins (B.1.621) 1 cas détecté en IDF
		20C/452R (B.1.427 / B.1.429, Epsilon) Cas sporadiques
		19B/501Y (A.27) 0,1% des séquences (Flash #9)
		20B/484K (P.2, Zeta) Non détecté lors de Flash #9

Mise à jour de l'analyse de risque réalisée le 02/06/2021

La nomenclature OMS attribuée à certains variants est ajoutée entre parenthèses (alphabet grec)

Enquête Flash #9 réalisée le 11/05 : données préliminaires sur 1 159 séquences interprétables de France métropolitaine

* Le variant 20I/501Y.V1 ayant acquis une substitution en position 484 est classé VOC, que la substitution soit "K" ou "Q"

** Variant précédemment nommé 20A/452R

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

Une nouvelle stratégie nationale de criblage systématique par RT-PCR des tests positifs pour le SARS-CoV-2 a été mise en place à partir du 31/05/2021. Jusqu'à présent, les kits de criblage utilisés ciblaient la mutation N501Y commune aux quatre VOC 20I/501Y.V1, 20H/501Y.V2, 20J/501Y.V3 et 20I/484K et une ou plusieurs autres mutations permettant de distinguer le VOC V1 des VOC V2 et V3. Toutefois, avec l'introduction et la diffusion progressive d'un nombre plus important de variants porteurs d'autres mutations d'intérêt,

notamment de variants porteurs de la mutation E484K et du VOC 21A/478K (B.1.617.2) qui est porteur de la mutation L452R, cette stratégie ne permettait plus un suivi précis de l'évolution des variants d'intérêt en France. Désormais, les kits de criblage utilisés devront systématiquement cibler **les trois mutations d'intérêt E484K, E484Q et L452R**, et permettre un suivi plus réactif de la diffusion des variants porteurs de ces mutations d'intérêt au niveau national et dans les territoires les plus touchés, de façon complémentaire vis-à-vis de la stratégie nationale de surveillance génomique. A noter que la mutation N501Y (portée par plusieurs VOC/VOI, dont le VOC 20I/501Y.V1) ne sera plus systématiquement ciblée par le criblage. Les connaissances disponibles sur l'impact de chacune de ces trois mutations sont listées dans le tableau 2, ainsi que les VOC, VOI et VUM qui les portent.

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, en premier lieu desquels le VOC 20I/501Y.V1**, qui demeure très largement prédominant à l'échelle nationale et européenne et dans un grand nombre d'autres pays (Etats-Unis, Canada, etc.).

Tableau 2 : Connaissances disponibles sur les mutations E484K, E484Q et L452R ou les variants qui les portent au 02/06/2021²

Mutation	Date de la 1ère séquence dans GISAID	Variants portant la mutation	Impact de la mutation
E484K	A l'international : 16/04/2020 En France : 12/11/2020	VOC 20H/501Y.V2 (B.1.351, Beta) VOC 20J/501Y.V3 (P.1, Gamma) VOC 20I/484K (B.1.1.7+E484K) VOI 20C/484K (B.1.526, Iota) VOI 20A/484K (B.1.525, Eta) VOI 20B/681H (B.1.1.318) VUM 20C/452R (B.1.526.1) VUM 20A/440K (B.1.619) VUM 20A/477N (B.1.620) VUM 20B/484K (P.2, Zeta)	Nombreuses données <i>in vitro</i> : - Diminution d'efficacité de la réponse humorale neutralisante (post-infection, post-vaccinale et anticorps monoclonaux) Données épidémiologiques : - Augmentation du nombre de variants porteurs cette mutation - Augmentation de la détection de cette mutation au niveau international (10% des séquences totales déposées dans GISAID et prélevées entre le 01/04/2021 et le 01/06/2020)
E484Q	A l'international : 09/03/2020 En France : 21/02/2021	VOC 20I/484Q (B.1.1.7+E484Q) VOI 21A/154K (B.1.617.1, Kappa)	Données <i>in vitro</i> très limitées : - Impact hypothétique sur l'efficacité de la réponse humorale neutralisante, non démontré Données épidémiologiques : - Nombre limité de variants porteurs de cette mutation - Faible détection de cette mutation au niveau international (0,3% des séquences totales déposées dans GISAID et prélevées entre le 01/04/2021 et le 01/06/2020)
L452R	A l'international : 17/03/2020 En France : 15/10/2020	VOC 21A/478K (B.1.617.2, Delta) VOI 21A/154K (B.1.617.1, Kappa) VUM 20C/452R (B.1.526.1) VUM 20C/452R (B.1.427 / B.1.429) VUM 19B/501Y (A.27)	Données <i>in vitro</i> 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 cette mutation - Augmentation de la détection de cette mutation au niveau international (7,5% des séquences totales déposées dans GISAID et prélevées entre le 01/04/2021 et le 01/06/2020)

² Sources principales d'information : ECDC, PHE Technical Briefing 9, GISAID, Deng *et al.*, 2021 ; Jangra *et al.*, 2021 ; Collier *et al.*, 2021 ; Wise *et al.*, 2021 ; Li *et al.*, 2021 ; Mc Cormick *et al.*, 2021 ; Shahhosseini *et al.*, 2021 ; Chen *et al.*, 2020 ; Cherian *et al.*, 2021 ; Yang *et al.*, 2021 ; Laffeber *et al.*, 2021 ; Gan *et al.*, 2021 ; Wang *et al.*, 2021 ; Starr *et al.*, 2021 ; Liu *et al.*, 2021.

4. Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM lors des enquêtes Flash #4-9

Le **VOC 20I/501Y.V1 (Alpha)** est toujours largement majoritaire mais ne semble plus progresser (Tableau 3). La prévalence du **VOC 20H/501Y.V2 (Beta)** a progressé entre les enquêtes Flash #8 et 9, bien que restant toujours à une prévalence très inférieure par rapport au V1 (8,8%). Cette progression est particulièrement marquée en Ile-de-France, où le V2 atteignait 12,9% de prévalence lors de Flash #9, ce qui constitue un signal à suivre de près. **La prévalence du VOC 20J/501Y.V3 (Gamma)** en métropole fluctue d'une enquête Flash à l'autre et demeure à une prévalence de 0,5%.

Plusieurs autres variants porteurs de la mutation E484K continuent de progresser en France, bien que toujours minoritaires par rapport au VOC 20I/501Y.V1 (Alpha), notamment le 20I/484K qui présentait une prévalence de 2,6% lors de Flash #9. Au total, l'ensemble des variants porteurs de la mutation E484K/Q représentaient 14,1% de la totalité des séquences interprétables de Flash #9 (Tableau 3).

Tableau 3 : Détection des variants au niveau national lors des enquêtes Flash #4-9, France métropolitaine

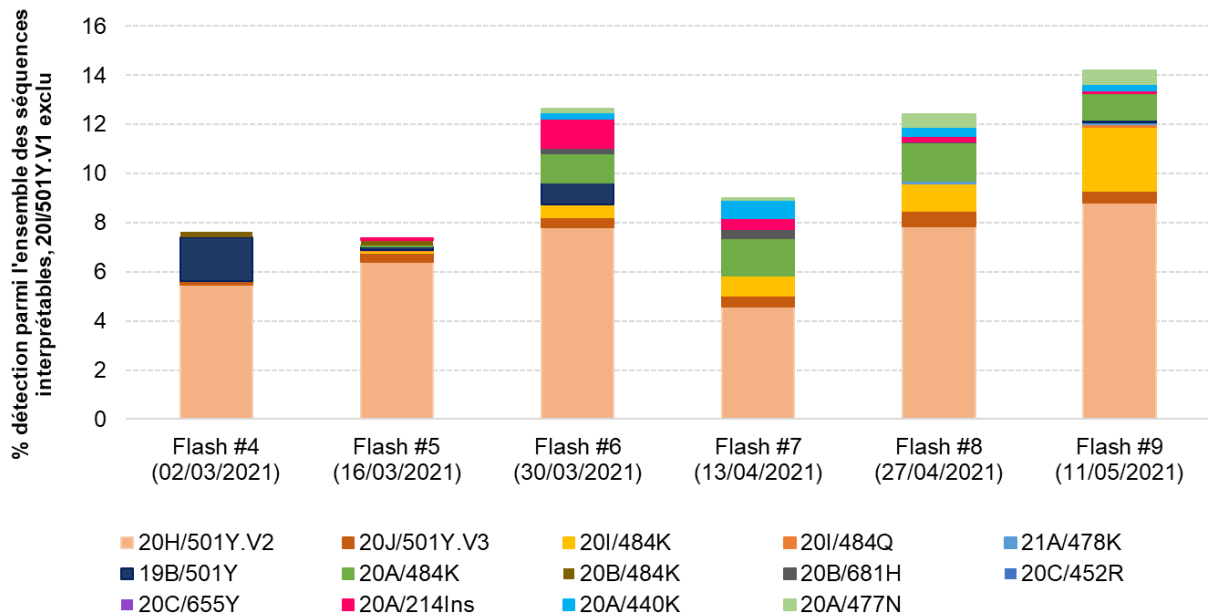
Variant	Classement	Flash #4 (02/03/2021)		Flash #5 (16/03/2021)		Flash #6 (30/03/2021)		Flash #7 (12/04/2021)		Flash #8 (27/04/2021)		Flash #9 (11/05/2021)*	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
20I/501Y.V1 (B.1.1.7, Alpha)	VOC	1037	68,6	2131	82,3	1962	80,8	1431	88,7	1345	86,4	1264	84,9
20H/501Y.V2 (B.1.351, Beta)	VOC	83	5,5	166	6,4	190	7,8	74	4,6	122	7,8	131	8,8
20J/501Y.V3 (P.1, Gamma)	VOC	2	0,1	9	0,3	10	0,4	7	0,4	10	0,6	7	0,5
20I/484K (B.1.1.7 + E484K)	VOC	0	0	2	0,1	12	0,5	13	0,8	17	1,1	38	2,6
20I/484Q (B.1.1.7 + E484Q)	VOC	0	0	1	0,0	0	0	0	0	0	0	1	0,1
21A/478K (B.1.617.2, Delta)	VOC	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,1	2	0,1
20C/484K ou 20C/477N (B.1.526, Iota)	VOI	Jamais détecté lors d'enquêtes Flash											
20C/655Y (B.1.616)	VOI	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20A/484K (B.1.525, Eta)	VOI	0	0	1	0	28	1,2	25	1,5	24	1,5	16	1,1
20B/681H (B.1.1.318)	VOI	0	0	0	0,0	4	0,2	6	0,4	1	0,1	0	0
21A/154K (B.1.617.1, Kappa)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20C/452R (B.1.526.1)	VUM	Jamais détecté lors d'enquêtes Flash											
20A/214I (B.1.214.2)	VUM	0	0	2	0,1	29	1,2	7	0,4	3	0,2	2	0,1
20A/440K (B.1.619)	VUM	0	0	0	0	6	0,2	12	0,7	6	0,4	4	0,3
20A/477N (B.1.620)	VUM	0	0	0	0	4	0,2	1	0,1	8	0,5	9	0,6
20I/452R (B.1.1.7 + L452R)	VUM	Jamais détecté lors d'enquêtes Flash											
20A/145I (B.1.621)	VUM	Non détecté en France à ce jour											
20C/452R (B.1.427/B.1.429, Epsilon)	VUM	0	0	0	0	1	0,04	0	0	0	0	0	0
19B/501Y (A.27)	VUM	27	1,8	4	0,2	22	0,9	0	0	0	0	1	0,1
20B/484K (P.2, Zeta)	VUM	3	0,2	5	0,2	1	0,04	0	0	0	0	0	0

Nombre de séquences interprétables : Flash #4 : 1 656 ; Flash #5 : 2 860 ; Flash #6 : 2 592 ; Flash #7 : 1 708 ; Flash #8 : 1 631 ; Flash #9 : 1 572

* Les données de Flash #9 sont préliminaires

Les variants mis en évidence dans le tableau sont ceux pour lesquels une progression de leur détection est observée lors des 2 dernières enquêtes

Figure 1 : Evolution de la part des VOC, VOI et VUM, excepté le VOC 20I/501Y.1, parmi l'ensemble des séquences interprétables lors des enquêtes Flash #4-9, France métropolitaine



Dans les DROM, la circulation des variants diffère fortement d'un territoire à l'autre. La Guyane, la Réunion et Mayotte se caractérisent par une présence plus importante, voire majoritaire d'un autre VOC que le 20I/501Y.V1 (Alpha), qui lui est largement dominant partout en métropole, à savoir le VOC 20J/501Y.V3 (Gamma) en Guyane (92% des prélèvements séquencés en S18)³, et le VOC 20H/501Y.V2 (Beta) à la Réunion (62% des séquences interprétables en S18)⁴ et à Mayotte (Tableau 4)⁵.

Dans les territoires des Antilles françaises (Martinique, Guadeloupe y compris les collectivités de Saint-Martin et de Saint-Barthélemy), la situation se rapproche de ce qui est observé en métropole, avec le VOC 20I/501Y.V1 (Alpha) qui y est nettement majoritaire (prévalence comprise entre 80% et 90%). A noter cependant qu'au cours des dernières semaines (S15 à S20), plusieurs cas autochtones de VOC 20H/501Y.V2 (Beta) ont été identifiés en Martinique et en Guadeloupe sans notion de voyage (ou contact avec un voyageur). Plusieurs clusters en milieu familial élargi en lien avec ce variant ont été rapportés sur les deux territoires sans diffusion communautaire par ailleurs. Plusieurs cas importés ou secondaires rapportant un contact avec un voyageur porteur du variant VOC 20H/501Y.V3 (Gamma) ont également été identifiés récemment en Martinique (S17 à S20) et en Guadeloupe (S20). A ce stade, il s'agit de cas sporadiques. Par ailleurs, entre février et mars 2021, plusieurs cas porteurs d'autres variants (VOC 21A/478K (B.1.617.2, Delta), VOI 21A/154K (B.1.617.1, Kappa), VOI 20A/484K (B.1.525, Eta), VOI 20C/452R (B.1.429, Epsilon), 20C/452R (B.1.526.1) avaient été identifiés de manière isolée, sans notion de cas secondaires (Tableau 4).

³ Plus d'informations disponibles dans le [Point épidémiologique régional COVID-19 de Guyane](#) et sur [GEODES](#)

⁴ Plus d'informations disponibles dans le [Point épidémiologique régional COVID-19 de la Réunion](#) et sur [GEODES](#)

⁵ Plus d'informations disponibles dans le [Point épidémiologique régional COVID-19 de Mayotte](#) et sur [GEODES](#)

Tableau 4 : Détection des VOC, VOI et VUM dans les DROM, au 02/06/2021

		Antilles	Guyane	La Réunion	Mayotte
VOC	20I/501Y.V1 (B.1.1.7, Alpha)	Majoritaire	Transmission communautaire limitée	Transmission communautaire limitée	Transmission communautaire limitée
	20H/501Y.V2 (B.1.351, Beta)	Cas sporadiques autochtones	Cas importés et un cas sporadique autochtone	Majoritaire	Transmission communautaire forte
	20J/501Y.V3 (P.1, Gamma)	Cas importés	Majoritaire	Cas importés	Non détecté
	20I/484K ou 484Q (B.1.1.7 + E484K/Q)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	21A/478K (B.1.617.2, Delta)	Cas importés	Non détecté	Cas importés	Non détecté
VOI	20C/655Y (B.1.616)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20A/484K (B.1.525, Eta)	Cas sporadiques autochtones	Non détecté	Cas importés	Cas sporadique autochtone
	20C/484K ou 20C/477N (B.1.526, Iota)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20B/681H (B.1.1.318)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	21A/154K (B.1.617.1, Kappa)	Cas importés	Non détecté	Non détecté	Non détecté
VUM	20C/452R (B.1.526.1)	Cas sporadiques autochtones	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20A/214Ins (B.1.214.2)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20A/440K (B.1.619)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20A/477N (B.1.620)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20I/452R (B.1.1.7 + L452R)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	20C/452R (B.1.427 / B.1.429, Epsilon)	Cas sporadiques autochtones	Non détecté	Non détecté	Non détecté
	19B/501Y (A.27)	Non détecté	Non détecté	Non détecté	Cas sporadiques autochtones
	20B/484K (P.2)	Non détecté	Transmission communautaire limitée	Non détecté	Non détecté

5. Connaissances disponibles sur l'impact des variants préoccupants (VOC) au 02/06/2021

Les informations disponibles à ce jour sur l'impact en santé publique des cinq VOC 20I/501Y.V1 (lignée B.1.1.7, Alpha), 20H/501Y.V2 (lignée B.1.351, Beta), 20J/501Y.V3 (lignée P.1, Gamma), 20I/484K ou Q et 21A/478K (B.1.617.2, Delta) sont résumées dans le tableau 5.

Plusieurs études ont montré un impact différent en termes d'échappement immunitaire (post-infection et post-vaccinal) entre les deux VOC V2 (Beta) et V3 (Gamma) qui sont porteurs de la mutation E484K, avec un échappement plus significatif vis-à-vis des vaccins actuels pour le V2 par rapport au V3, principalement pour les vaccins à vecteur adénovirus AstraZeneca-Vaxzevria et Janssen⁶. Ces observations suggèrent que la substitution en position 484 ne suffirait pas à elle seule à induire un échappement significatif à la réponse neutralisante post-vaccinale.

⁶ Betton et al., CID (<https://doi.org/10.1093/cid/ciab308>) ; Dejnirattisai et al., Cell (<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.055>), OMS Weekly Epidemiological Update du 25/05/2021

La situation épidémiologique particulière 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 du V1 dans ces territoires, ce dernier y reste minoritaire à ce stade. 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 V1 (Alpha), V2 (Beta) et V3 (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. Du fait de la proximité géographique de Mayotte, dans une moindre mesure de la Réunion, et de la Guyane vis-à-vis des pays dans lesquels les VOC V2 (Beta) et V3 (Gamma) ont émergé (Afrique du Sud pour le V2, Brésil pour le V3) et des flux importants de personnes arrivant sur leur territoire en provenance de ces pays, le nombre d'introductions initiales de V2 (Mayotte et la Réunion) ou de V3 (Guyane) a probablement dépassé celles de V1. 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. 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 V2 et V3. A noter que la situation à Mayotte semble plus contrastée qu'en Guyane et à la Réunion, avec une possible progression du V1 (Alpha) récemment, bien que les données disponibles soient à interpréter avec précaution car basées essentiellement sur le criblage des voyageurs au départ en avion de Mayotte et de faibles effectifs⁴. Cette situation sera analysée plus finement lors d'une prochaine analyse de risque.

Le variant 20I/501Y.V1 porteur d'une substitution en position 484 est classé VOC que la substitution soit « K » ou « Q ». **Celui porteur de la mutation E484K, nommé 20I/484K**, a été identifié pour la première fois en Grande-Bretagne suite à l'acquisition par le VOC 20I/501Y.V1 (Alpha) de la mutation E484K, sans signal à ce jour en faveur d'une diffusion importante au Royaume-Uni ou ailleurs dans le monde, bien que sa détection progresse depuis début mars 2021. Ce variant est classé VOC car il a des caractéristiques de transmissibilité probablement proches du variant 20I/501Y.V1 (Alpha) et présente en plus la mutation E484K. Une étude récente *in vitro* ne montre pas d'impact significatif de ce variant sur la réponse neutralisante post-vaccinale avec le vaccin Pfizer en comparaison avec une souche virale de référence⁷, mais les données épidémiologiques manquent encore sur l'impact en population de ce variant, notamment en comparaison avec celui du VOC 20I/501Y.V1 (Alpha) dont il est issu. Il est classé VOC par l'ECDC mais pas par l'OMS.

Le variant 20I/484K était peu détecté en France jusqu'à la mi-mars. Une transmission communautaire a été rapportée depuis début avril dans plusieurs régions : Bretagne (secteur de Brest, situation contenue), Ile-de-France et Hauts-de-France. Lors de l'enquête Flash #9, la part du variant 20I/484K parmi les séquences interprétables était de 5,1% en Ile-de-France (2,7% dans Flash #8) et 4,4% dans les Hauts-de-France (6,4% dans Flash #8). Lors de Flash #9, quelques cas ont également été rapportés dans les régions Normandie et Grand-Est. En Ile-de-France, lors de l'enquête Flash #9, les cas étaient détectés majoritairement dans les départements du Val de Marne et de Seine-Saint-Denis. Dans les Hauts de France, l'analyse des données de criblage et de séquençage à partir des données renseignées dans SIDEP a permis d'identifier une augmentation importante des cas du variant 20I/484K à partir de la semaine 17. Des clusters sont en cours d'investigation, l'un en milieu professionnel et l'autre dans un centre hospitalier. Des mesures ont été mises en place dans ces structures pour limiter la diffusion de ce variant. La surveillance se poursuit dans la région.

⁷ Fontes-Garfias, 2021, [NEJM](#)

Au niveau international, l'essentiel des séquences déposées dans GISAID du VOC 20I/484K proviennent des Etats-Unis, d'Autriche, où un cluster de taille importante a été détecté en lien avec ce variant au Tyrol, de France, du Danemark, du Royaume-Uni, d'Allemagne et de Suède.

Depuis début 2021, le **variant 20I/484Q** n'avait été détecté que chez de rares cas sporadiques en France. En Ile-de-France, un cluster est survenu dans un établissement de soins en avril. En Nouvelle Aquitaine, une transmission communautaire a été identifiée depuis le début du mois de mai, initialement limitée à un quartier de Bordeaux mais des cas ont également été identifiés dans d'autres quartiers et communes de Gironde. Au 1^{er} juin, 90 cas probables ou confirmés du variant 20I/484Q ont été identifiés dans le cadre de cet épisode. Cela inclut des cas confirmés par criblage ou par séquençage SANGER, ainsi que des cas probables ayant un lien épidémiologique avec des cas confirmés et des RT-PCR positives mais non séquencés. Des mesures ont été mises en place pour limiter la diffusion de ce variant dans les quartiers et collectivités affectées. Une transmission communautaire du variant E484Q a également été identifiée dans le secteur de Niort depuis le début du mois de mai : au 31 mai, 37 cas probables ou confirmés ont été identifiés. La surveillance se poursuit dans ces deux secteurs pour suivre la diffusion de ce variant. Dans les enquêtes Flash, ce variant a été peu détecté (aucun cas détecté dans Flash #8, 1 cas isolé dans Flash #9 en région Auvergne Rhône Alpes).

Au niveau international, environ 160 séquences du VOC 20I/484Q ont été déposées dans GISAID au 01/06/2021, soit environ 10 fois moins que pour le VOC 20I/484K (159 séquences *versus* 1699), dont 65% proviennent de pays européens (Allemagne, Canada et Etats-Unis principalement).

Le variant 21A/478K (B.1.617.2, Delta)⁸ a été détecté pour la première fois en Inde à la fin de l'année 2020. Sa diffusion internationale semble désormais largement supérieure aux deux autres sous-lignages du lignage B.1.617⁹. Selon les données de GISAID, la majorité des séquences correspondant au variant 21A/478K sont actuellement déposées par le Royaume-Uni, les Etats-Unis, l'Allemagne et Singapour. Il semblerait que ce lignage ait diffusé de façon notable dans d'autres pays, notamment les pays limitrophes de l'Inde (Népal, Bangladesh, etc.).

En plus des mutations qui caractérisent ce variant (L452R, T478K et P681R), des acquisitions indépendantes de nouvelles mutations sont sporadiquement détectées actuellement, comme la délétion en position Y144 détectée notamment au Vietnam et retrouvée chez d'autres VOC/VOI (20I/501.V1, 20I/484K, 20C/655Y, 20A/484K, 20B/681H, etc.), la substitution K417N qui est également présente chez le VOC 20H/501Y.V2, ou encore la substitution A222V qui est détectée au niveau international, y compris en France et ailleurs en Europe. L'impact de ces mutations sur les caractéristiques de ce variant est en cours d'évaluation, mais à ce stade leur détection n'est pas considérée comme un signal d'alarme additionnel par rapport aux autres virus 21A/478K qui circulent.

En Angleterre, les données de séquençage chez les voyageurs de retour d'Inde montrent une augmentation importante du nombre de cas du lignage B.1.617 à partir de la mi-mars, avec une accélération de la détection du variant 21A/478K (Delta) à partir de mi-avril¹⁰. Depuis début avril, il est identifié plus fréquemment que le variant 20I/501Y.V1 chez les voyageurs de retour d'Inde, suggérant une progression importante de ce variant en Inde, en particulier dans les régions dans lesquelles ont séjourné les voyageurs de retour en Angleterre. La détection du VOC 21A/478K a fortement progressé dans quasiment l'ensemble des régions anglaises

⁸ Les données françaises et internationales sur le VOC 21A/478K (Delta) ont été exceptionnellement actualisées le 03/06/2021, alors que l'analyse de risque globale est en date du 02/06, en raison de l'évolution très rapide des informations disponibles sur ce variant.

⁹ Source : [GISAID](#), au 02/06/2021

¹⁰ Source : PHE [Technical Briefing 13, 27/05/2021](#) et [Technical Briefing 14, 03/06/2021](#)

depuis mi-avril, et il semble désormais avoir remplacé le VOC 20I/501Y.V1 (Alpha) qui y était très majoritaire, et ce malgré un contexte épidémiologique qui était jusqu'à présent globalement favorable. A noter toutefois que dans certaines zones géographiques où ce variant est très présent, le taux d'incidence des cas confirmés de COVID-19 est à nouveau à la hausse. Au niveau national, une légère augmentation du taux d'incidence est observée depuis peu, bien qu'à un faible niveau. Le taux d'incidence cumulé sur 7 jours était de 32 pour 100 000 habitants au 28 mai, *versus* 24 /100 000 au 21 mai., ce qui représente une augmentation de 33%. De plus, même s'il reste limité, le nombre de nouveaux cas reportés en moyenne sur la période 27/05-02/06 était d'environ 3 500 nouveaux cas confirmés quotidiens *versus* 2 600 cas quotidiens sur la période du 20/05-26/05¹¹. Cette augmentation intervient dans un contexte d'allègement national des mesures de contrôle de l'épidémie en Angleterre depuis le mois de mars, avec une troisième phase de réouverture qui a débuté le 17 mai (concernant notamment les activités en intérieur : concerts, événements sportifs, ouverture en salle des cafés, bars et restaurants). Il est difficile à ce stade de déterminer avec certitude la part respective de ce contexte d'allègement des mesures et de la circulation du variant 21A/478K (Delta), dans cette dynamique à la hausse des cas confirmés de COVID-19.

Au total, les données épidémiologiques anglaises montrent une transmissibilité accrue de ce variant, bien que l'ordre de grandeur de cette augmentation de transmissibilité par rapport au VOC 20I/501Y.V1 (Alpha) demeure incertain à ce stade. Des travaux de modélisation basés sur les données de criblage SGTF (*S gene target failure*, kit Thermo Fisher) suggèrent qu'elle serait jusqu'à 40-50% plus élevée¹², mais ces données préliminaires sont à interpréter avec précaution. Par ailleurs, des données épidémiologiques suggèrent une efficacité vaccinale légèrement diminuée contre ce variant par rapport au VOC 20I/501Y.V1 (Alpha), surtout en cas de vaccination incomplète (une seule des deux doses)¹³. Des études sont actuellement en cours pour évaluer l'impact de ce variant sur le risque de réinfection, mais d'après des données préliminaires de la cohorte anglaise de professionnels de santé SIREN, aucun signal en faveur d'une augmentation significative de ce risque n'a été détecté en lien avec le VOC 21A/478K (Delta). Enfin, des données britanniques récentes (Angleterre et Ecosse) indiquent une possible augmentation du risque d'hospitalisation en lien avec ce variant par rapport au VOC 20I/501Y.V1 (Alpha)¹⁴. A noter que ces éléments en faveur d'une augmentation de la sévérité du VOC 21A/478K (Delta) par rapport au VOC 20I/501Y.V1 (Alpha) sont préliminaires et que le niveau de confiance sur ces résultats demeure limité à ce stade¹⁵.

En France, au 03/06, 55 épisodes impliquant au moins un cas de variant du lignage B.1.617 ont été rapportés. Parmi ces 55 épisodes, 44 concernaient le VOC 21A/478K (Delta) et 7 le VOI 21A/154K (Kappa). Le sous-lignage n'était pas précisé pour 4 épisodes. Les régions avec le plus grand nombre d'épisodes détectés sont les régions Ile-de-France (n=21, dont 1 détecté lors de l'enquête Flash #9), Auvergne-Rhône-Alpes (n=10, dont 2 détectés dans le cadre de l'enquête Flash #8) et Nouvelle-Aquitaine (n=6). Au total, les 55 épisodes représentent 129 cas confirmés par séquençage. A noter toutefois que ce chiffre est sous-estimé car l'ensemble des cas investigués dans le cadre de ces épisodes ne sont pas systématiquement séquencés.

Un lien avec un pays étranger (séjour, travail, ou lien indirect par le biais de l'entourage) a été rapporté pour 48 épisodes sur les 54 pour lesquels l'information était connue : Inde (n=40), Népal (n=1), Maldives (n=1), Suisse (n=5), Espagne (n=1). Pour 4 épisodes dus au variant 21A/478K (Delta), aucun lien avec un pays étranger n'était rapporté : 3 épisodes en Ile-de-France (un cas isolé et 2 clusters familiaux) et 1 épisode dans les Landes (un cluster familial). Par ailleurs, une possible contamination en milieu professionnel dans des

¹¹ Source : Ministère de la Santé anglais, [Cases in the UK | Coronavirus in the UK \(data.gov.uk\)](https://www.data.gov.uk)

¹² Challen et al., 2021 ;

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/986709/S1237_SPI-M-O_Consensus_Statement.pdf

¹³ Lopez Bernal et al, 2021, preprint

¹⁴ Source : [Technical Briefing 14, 03/06/2021](#)

¹⁵ Source : [PHE, 03/06/2021](#)

lieux d'échanges internationaux (aéroport et port) est évoquée pour 2 épisodes supplémentaires dus au variant 21A/478K (Delta) : 1 cas isolé dans l'Oise (contamination probable en Ile-de-France) et 1 cluster dans les Bouches-du-Rhône. Un autre cluster a été détecté autour d'un EHPAD dans les Bouches-du-Rhône, avec 56 cas positifs dont 21 cas confirmés de 21A/478K par séquençage. Des investigations sont en cours pour évaluer le risque de diffusion communautaire localisée à partir de ces deux clusters.

Sur 49 épisodes pour lesquels l'information est disponible, 21 épisodes impliquaient des cas isolés, 22 épisodes concernaient des chaînes de transmission dans l'entourage proche du cas index, et 6 épisodes concernaient des clusters dans une collectivité (équipage de bateau, foyer de travailleurs, EHPAD, ou milieu professionnel).

A ce jour, aucun élément en faveur d'une circulation significative du variant 21A/478K (Delta) n'a été détecté au niveau national. Toutefois des données récentes suggèrent un début de transmission communautaire localisée en Ile-de-France et dans le département des Landes, incitant à la plus grande vigilance.

Tableau 5 : Description des données disponibles sur les VOC, au 02/06/2021¹⁶

Nom nomenclature Nextstrain (Lignage PANGO)	Mutations clés	Première détection*	Diffusion dans le monde et en Europe	Impact en santé publique
20I/501Y.V1 (B.1.1.7, Alpha)	Δ69-70 Δ144/145Y N501Y A570D P681H	Royaume-Uni Septembre 2020 (Septembre 2020 en France)	791 378 séquences GISAID dans le monde (160 pays), dont 602 505 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la transmissibilité : 43-90% Augmentation du taux d'attaque secondaire : 11% Augmentation probable du risque d'hospitalisation (40-64%) et de décès (30-70%) Pas d'impact significatif sur l'échappement immunitaire post-infection et post-vaccinal Discordance cible S avec le kit RT-PCR Thermofisher Éléments préliminaires en faveur d'une charge virale plus élevée et d'une détection prolongée dans les voies respiratoires supérieures par rapport aux virus de référence Impact potentiel sur la durée de contagiosité inconnu à ce jour
20H/501Y.V2 (B.1.351, Beta)	L18F K417N E484K N501Y Δ242-244	Afrique du Sud Mai 2020 (Décembre 2020 en France)	20 024 séquences GISAID dans le monde (113 pays) dont 10 801 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la transmissibilité : environ 50% Augmentation probable du risque de la mortalité hospitalière : 20% Impact significatif sur l'échappement immunitaire post-infection et post-vaccinal Éléments préliminaires en faveur d'une charge virale plus élevée par rapport aux virus de référence
20J/501Y.V3 (P.1, Gamma)	L18F K417T E484K N501Y H655Y	Brésil Novembre 2020 (Janvier 2021 en France)	25 573 séquences GISAID dans le monde (64 pays), dont 2 997 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la transmissibilité : 40-120% Augmentation probable du risque d'hospitalisation Impact sur l'échappement immunitaire post-infection et post-vaccinal
20I/484K (B.1.1.7+E484K)	Δ69-70 Δ144/145Y E484K N501Y A570D P681H	Royaume-Uni Janvier 2021 (Mars 2021 en France)	1 699 séquences GISAID dans le monde (34 pays), dont 1 326 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Peu de donnée épidémiologique, virologique ou clinique spécifique 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
20I/484Q (B.1.1.7+E484Q)	Δ69-70 Δ144/145Y E484Q N501Y A570D P681H	Royaume-Uni Janvier 2021 (Mars 2021 en France)	159 séquences GISAID dans le monde (17 pays), dont 93 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Très 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 Discordance cible S avec le kit RT-PCR Thermofisher
21A/478K (B.1.617.2, Delta)	L452R T478K P681R	Inde Octobre 2020 (Avril 2021 en France)	17 417 séquences GISAID dans le monde (54 pays), dont 13 240 en Europe	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la transmissibilité par rapport aux souches de référence et 20I/501Y.V1 Données préliminaires en faveur d'un impact sur l'échappement immunitaire post-vaccinal supérieure à celui de 20I/501Y.V1, surtout si vaccination incomplète (1 seule des 2 doses) Détecté en France majoritairement chez des voyageurs de retour de l'étranger, 4 clusters familiaux sans lien direct avec un voyage à l'étranger identifiés à ce jour

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

¹⁶ Sources principales d'information: OMS, [Weekly epidemiological update 25/05/2021 et 01/06/2021](#) ; US CDC ; ECDC, Teyssou et al. 2021, J Infect.

Des données plus détaillées sur l'impact des VOC 20I/501Y.V1 (Alpha), 20H/501Y.V2 (Beta), 20J/501Y.V3 (Gamma) et 21A/478K (Delta) sur l'efficacité des vaccins disponibles en France sont disponibles dans le [Weekly Epidemiological Update de l'OMS en date du 25/05/2021](#).

6. Connaissances disponibles sur les variants à suivre au 02/06/2021

Les informations disponibles sur les VOI sont résumées dans le tableau 6.

Le variant 21A/145K (B.1.617.1, Kappa), initialement classé VOC, a été rétrogradé en VOI du fait de données probantes insuffisantes à ce stade pour mettre en évidence un impact significatif en santé publique, contrairement au variant 21A/478K (B.1.617.2, Delta). Des données préliminaires *in vitro* suggèrent une possible réduction de l'efficacité d'un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement des formes sévères de COVID-19, et une susceptibilité légèrement réduite à des anticorps neutralisants post-vaccination induits par le vaccin Pfizer¹⁷.

Le variant 20A/484K (lignage B.1.525, Eta) a été initialement détecté au Nigéria et au Royaume-Uni fin 2020 et est porteur de plusieurs mutations retrouvées chez des VOC, notamment la délétion en position 69-70 et la mutation E484K. Du fait de ces 2 mutations et de l'absence de la mutation N501Y, il peut être classé par les différents kits de RT-PCR de criblage sur le marché français, selon le kit utilisé, en « souche sauvage » ou en « variant indéterminé ». A noter que sa prévalence a fortement augmenté entre les enquêtes Flash #5 et #6, avec une stabilisation depuis Flash #8 (Tableau 3 et Figure 1). D'après les données disponibles de l'enquête Flash #9, sa prévalence était de 1,1% au niveau national au 11/05/2021. Dans GISAID, 490 séquences de ce variant ont été déposées pour la France (dont 131 de plus par rapport à la précédente analyse de risque), avec des cas identifiés dans 16 régions françaises (13 métropolitaines, Guadeloupe, la Réunion et Mayotte), majoritairement en Ile-de-France (241 séquences). Ce variant a également été détecté sporadiquement en Martinique. A noter que l'information sur la provenance du patient n'est pas systématiquement présente dans GISAID, et que de ce fait il est possible que des cas d'infection par ce variant aient été détectés dans d'autres régions. Au niveau international, la majorité des séquences déposées dans GISAID proviennent d'Europe (Danemark, Allemagne, France et Royaume-Uni principalement), des Etats-Unis, où ce variant ne représentait que 0,3% parmi les échantillons séquencés début mai, et au Canada, sans augmentation notable récemment¹⁸. En Allemagne, la diffusion de ce variant, également classé VOI par le RKI (Robert Koch Institute), a augmenté au cours du mois de mars et semble globalement stable depuis¹⁹.

Le VOI 20C/655Y (lignage B.1.616) détecté initialement à Lannion, en Bretagne, a été classé comme variant à suivre le 14/03/2021. Parmi les mutations et délétions portées par ce VOI, plusieurs sont retrouvées chez un ou plusieurs VOC et VOI, et pourraient entraîner une augmentation de la transmissibilité (H655Y notamment), un échappement immunitaire post-vaccinal ou post-infection ou encore une moindre efficacité de traitements par anticorps monoclonaux (délétion Y144-, mutations D215G et V483A). Toutefois, selon les analyses réalisées par le CNR à partir de sérums de sujets vaccinés, de sujets infectés, ou d'anticorps monoclonaux, les données disponibles à ce stade ne montrent pas d'échappement significatif du variant 20C/655Y à la neutralisation.

¹⁷ Ferreira et al., 2021, BioRxiv ; DOI : [10.1101/2021.05.08.443253](https://doi.org/10.1101/2021.05.08.443253) ; Hoffmann et al., 2021, BioRxiv ; DOI : [10.1101/2021.05.04.442663](https://doi.org/10.1101/2021.05.04.442663)

¹⁸ Source : [US CDC](#), au 02/06/2021

¹⁹ Source : [RKI](#), Allemagne, au 26/05/2021

Entre les mois de janvier et avril 2021, 44 cas confirmés d'infection par le variant 20C/655Y ont été rapportés en France, la majorité des cas étant reliés à deux clusters hospitaliers dans les Côtes d'Armor entre les mois de janvier et avril 2021. Ces situations semblent désormais contrôlées, le dernier cas confirmé de 20C/655Y ayant été diagnostiqué à la fin du mois d'avril. Par ailleurs les données de surveillance populationnelle ne sont pas en faveur d'une transmission communautaire importante dans la zone concernée en Bretagne. Les caractéristiques des cas confirmés du B.1.616 ont été présentées dans les analyses de risque précédentes. Les investigations épidémiologiques ont confirmé les difficultés diagnostiques associées à ce variant avec Dix-huit décès (41%) ont été rapportés, majoritairement chez des personnes âgées (âge médian 84 ans) ou avec des comorbidités. La létalité élevée associée à ce variant est probablement liée à un biais d'identification des cas chez lesquels ce variant a été détecté, le plus souvent à partir de prélèvements profonds (plus fréquemment réalisés chez des patients plus graves).

La survenue de plusieurs clusters en milieu hospitalier et les difficultés diagnostiques incitent à maintenir la vigilance vis-à-vis de ce VOI, en particulier en Bretagne.

Le variant 20B/681H (anciennement nommé 20B/484K, lignage B.1.1.318) a été détecté pour la première fois en janvier 2021 au Nigéria et au Royaume-Uni, où il a été classé VOI par PHE. Il est porteur des mutations d'intérêt E484K et P681H, ainsi que d'une délétion en position 144-145 dans la protéine Spike. Il semble plus fréquemment détecté au niveau international depuis avril 2021, y compris en Europe. Parmi les séquences déposées dans GISAID, le Canada, la Grèce, les Etats-Unis, le Royaume-Uni et l'Irlande sont les pays d'origine les plus représentés, et dans une moindre mesure la Suisse, l'Allemagne et la France. En France, 51 séquences ont été déposées dans GISAID à ce jour, pour des cas détectés dans 8 régions métropolitaines. Il n'a pas été détecté lors de l'enquête Flash #9, et ne représentait que 0,1% des séquences interprétables de Flash #8.

Tableau 6 : Description des données disponibles sur les VOI, au 02/06/2021

Nom nomenclature Nextstrain (Lignage PANGO)	Mutations clés	Première détection*	Diffusion dans le monde et en Europe	Commentaires
20C/484K ou 20C/477N (B.1.526, Iota)	L5F T95I D253G E484K ou S477N A701V	Etats-Unis (New-York) Novembre 2020 (Mars 2021 en France)	18 787 séquences GISAID dans le monde, dont 127 en Europe (12 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détecté principalement aux Etats-Unis, en progression depuis fin mars 2021 Détections sporadiques dans 3 régions françaises (GISAID)
20C/655Y (B.1.616)	H66D Δ144/145Y D215G V483A H655Y G669S	France (Bretagne) Janvier 2021	Aucune séquence GISAID en dehors de la France	<ul style="list-style-type: none"> Impact en santé publique en cours d'évaluation Détection virale dans les voies respiratoires supérieures potentiellement altérée par rapport aux autres souches virales du SARS-CoV-2, dont la cause physiologique n'est pas connue à ce jour Détection dans le cadre de clusters en Bretagne (44 cas confirmés)
20A/484K (B.1.525, Eta)	Q52R A67V Δ69-70 Δ144/145Y E484K Q677H F888L	Royaume-Uni, Nigéria Décembre 2020 (Janvier 2021 en France)	5 393 séquences GISAID dans le monde dont 2 985 en Europe (23 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détection en France en nette augmentation fin mars 2021 Détections dans 16 régions françaises (GISAID)
20B/681H (B.1.1.318)	Δ144/145Y E484K P681H	Nigéria, Royaume-Uni Janvier 2021 (Février 2021 en France)	2 495 séquences GISAID dans le monde, dont 1 322 en Europe (21 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détecté sporadiquement mais de façon plus fréquente en France depuis fin-mars 2021 Détections dans 8 régions françaises (GISAID)
21A/154K (B.1.617.1, Kappa)	E154K E484Q L452R P681R	Inde Octobre 2020 (Février 2021 en France)	2 792 séquences GISAID dans le monde, dont 660 en Europe (17 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détecté sporadiquement en France Détections dans 6 régions françaises (GISAID)

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

7. Connaissances disponibles sur les variants en cours d'évaluation au 02/06/2021

Les informations disponibles sur les VUM sont résumées dans le tableau 7.

Les variants 19B/501Y (lignage A.27), 20C/452R (B.1.427/B.1.429, Epsilon) et 20B/484K (P.2, Zeta), initialement classés VOI, ont été rétrogradés en VUM lors de cette analyse de risque en raison des données épidémiologiques disponibles sur ces variants, en faveur d'une moindre compétitivité par rapport à d'autres variants présents en France, notamment les 5 VOC. En l'absence de signaux en faveur d'une progression de ces variants dans les prochaines semaines en France ou à l'international, ils seront retirés du classement.

Les variants 20A/440K (lignage B.1.619) et 20A/477N (lignage B.1.620), tous deux porteurs de la mutation E484K, ont été ajoutés à la liste des VUM en raison des mutations dont ils sont porteurs et de leur détection en France depuis fin-mars 2021, bien qu'à des niveaux très inférieurs à ceux d'autres variants. Leur prévalence en métropole était respectivement de 0,3% et 0,6% dans les données disponibles de l'enquête Flash #9, avec des fluctuations d'une enquête Flash à l'autre. Ils sont actuellement sporadiquement détectés dans plusieurs régions métropolitaines, suggérant une circulation à bas bruit en France. **Le variant B.1.620,** classé VOI par l'ECDC²⁰, semble progresser en Europe depuis mi-mars, notamment en Lituanie, où il est responsable d'une transmission communautaire significative, mais également en France et en Allemagne.

Le variant 20A/214Ins (B.1.214.2) a été détecté initialement en Belgique, en Suisse et au Royaume-Uni en janvier 2021. Il semble avoir diffusé dans la population belge malgré une tendance à la baisse depuis avril 2021 et une prévalence minoritaire par rapport aux autres souches virales du SARS-CoV-2, notamment le VOC 20I/501Y.V1 qui est très largement majoritaire en Belgique²¹. Il se caractérise par une insertion de 3 acides aminés en position 214 et 4 substitutions au niveau du gène de la protéine Spike dont les substitutions Q414K et N450K, et plusieurs mutations et délétions dans les gènes codant pour d'autres protéines retrouvées chez les VOC et certains VOI. Plusieurs de ces mutations sont susceptibles d'augmenter l'affinité pour le récepteur avec un impact potentiel sur la transmission et sur l'efficacité de la neutralisation par les anticorps post-infection ou post vaccinaux, voire certains anticorps monoclonaux. A noter toutefois que la dynamique actuelle de ce variant suggère qu'il est moins compétitif que plusieurs autres variants présents en France, dont le VOC 20I/501Y.V1. En France, sa prévalence est très faible, inférieure à 0,5% lors des trois dernières enquêtes Flash (Tableau 3). Dans GISAID, 207 séquences de ce variant ont été déposées pour la France (25 supplémentaires par rapport à la dernière analyse de risque), avec des cas provenant de 10 régions métropolitaines, très majoritairement l'Ile-de-France et dans une moindre mesure les Hauts-de-France. Au niveau international, la quasi-totalité des séquences disponibles dans GISAID provient de 9 pays du continent Européen, en premier lieu la Belgique, la Suisse et la France.

Le variant 20I/L452R, est issu du VOC 20I/501Y.V1, comme le VOC 20I/484K/Q. Il semble circuler dans différents pays en Europe (342 séquences déposées dans GISAID à ce jour, dont 307 provenant de 6 pays différents en Europe). Ce variant, qui a acquis la mutation L452R et non une substitution en position 484, a été également classé VUM par l'ECDC⁵. Il n'existe pas de données sur son impact en santé publique à ce stade. Quatre séquences de ce variant ont été déposées dans GISAID pour la France, identifiées chez des cas provenant des Hauts-de-France et Ile-de-France.

Le variant 20A/145Ins (B.1.621) a été détecté initialement en Colombie en janvier 2021 et est porteur des deux mutations d'intérêt E484K et N501Y. Il est classé VUM par l'ECDC¹⁶. D'après les données GISAID, 309 séquences ont été déposées au niveau international, principalement en Colombie, et dans une moindre mesure les Etats-Unis. Parmi l'ensemble des séquences, environ un tiers proviennent de pays européens (Espagne, Pays-Bas, Allemagne, Italie, Suisse et Danemark) et du Royaume-Uni. Le nombre de séquences

²⁰ ECDC, au 02/06/2021

²¹ Sciensano, au 28/05/2021

déposées a nettement augmenté depuis la semaine 14. Un cas a été détecté en France en S20, en Ile-de-France. Il n'existe pas de données sur son impact en santé publique à ce stade.

Tableau 7 : Description des données disponibles sur les VUM, au 02/06/2021

Nom nomenclature NeC2:G43xtstrain (Lignée PANGO)	Mutations clés	Première détection*	Diffusion dans le monde	Commentaires
20C/452R (B.1.526.1)	D80G L452R Δ144/145Y F157S T859N D950H	Etats-Unis Décembre 2020 (Mars 2021 en France)	8 074 séquences GISAID dans le monde, dont 33 en Europe (9 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Sous-lignée de B.1.526, en régression aux Etats-Unis depuis avril 2021 Un foyer de 3 cas aux Antilles françaises détecté en mars 2021
20A/214Ins (B.1.214.2)	Ins214 Q414K N450K	Belgique, Suisse, Royaume-Uni Janvier 2021 (Décembre 2020 en France)	1 210 séquences GISAID dans le monde, dont 1 041 en Europe (9 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détecté sporadiquement en France Détections dans 10 régions françaises (GISAID)
20A/440K (B.1.619)	E484K N440K	France, Suisse Février 2021	671 séquences GISAID dans le monde, dont 495 en Europe (11 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détecté sporadiquement en France Détections dans 9 régions françaises (GISAID)
20A/477N (B.1.620)	Δ69-70 Δ144/145Y Δ242-244 S477N E484K P681H D1118H	Belgique, Royaume-Uni, France Février 2021	452 séquences GISAID dans le monde, dont 295 en Europe (12 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour En progression en Lituanie avec circulation communautaire significative Détecté sporadiquement en France, légère tendance à la hausse depuis fin mars 21, un cluster détecté en IDF Détections dans 10 régions françaises (GISAID)
20I/452R (B.1.1.7 + L452R)	Δ69-70 Δ144/145Y L452R N501Y A570D P681H	Royaume-Uni Janvier 2021 (Mars 2021 en France)	342 séquences GISAID dans le monde, dont 307 en Europe (6 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détecté chez 4 cas en France (HDF, IDF)
20A/145Ins (B.1.621)	T95I Y144T Y145S Ins145N R346K E484K N501Y P681H D950N	Colombie Janvier 2021	309 séquences GISAID dans le monde, dont 101 en Europe (7 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour 1 cas détecté en France en mai 2021 (IDF)
20C/452R (B.1.427/B.1.429, Epsilon)	S13I W152C L452R	Etats-Unis Mars 2020 (Janvier 2021 en France)	41 982 séquences GISAID dans le monde, dont 97 en Europe (14 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la transmissibilité (environ 20%), mais moindre par rapport au VOC 20I/501Y.V1 ; forte régression aux Etats-Unis depuis avril 2021 Impact potentiel sur l'échappement immunitaire post-infection et post-vaccinal Détections sporadiques dans 4 régions françaises (GISAID)
19B/501Y (A.27)	L18F L452R N501Y H655Y	Danemark Mayotte Décembre 2020 (Janvier 2021 en France)	452 séquences GISAID dans le monde, dont 390 en Europe (16 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Forte baisse de sa circulation en France et ailleurs en Europe, suggérant une moindre compétitivité par rapport à d'autres variants, notamment 20I/501Y.V1 Détections de rares cas sporadiques en France Cas détectés dans 13 régions françaises (GISAID)
20B/484K (P.2, Zeta)	E484K V1176F	Brésil Avril 2020 (Janvier 2021 en France)	3 273 séquences GISAID dans le monde, dont 314 en Europe (18 pays)	<ul style="list-style-type: none"> Aucun impact en santé publique démontré à ce jour, Détecté sporadiquement en France, globalement peu détecté en Europe Détections dans 11 régions françaises (GISAID) Circulation en Guyane en forte diminution depuis mars 2021

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

8. Conclusion au 02/06/2021

Actuellement, le VOC 20I/501Y.V1 (Alpha selon la nouvelle nomenclature OMS) demeure très largement majoritaire en France métropolitaine et aux Antilles mais ne semble plus progresser. La détection du VOC 20H/501Y.V2 (Beta) augmente et représentait près de 9% des séquences interprétables lors de l'enquête Flash #9, particulièrement en Ile-de-France où il atteignait près de 13% des séquences interprétables. Ce variant est prédominant à la Réunion et à Mayotte, tandis que le VOC 20J/501Y.V3 (Gamma) est très largement majoritaire en Guyane, et ce, malgré des introductions répétées du variant 20I/501Y.V1 (Alpha) dans ces territoires.

Selon les données disponibles de l'enquête Flash #9, les variants porteurs de la mutation E484K/Q continuent d'être davantage détectés en métropole, et combinés, atteignent désormais 14,1% de l'ensemble des séquences interprétables. Parmi eux, le VOC 20I/484K semble progresser le plus rapidement, particulièrement dans les régions Ile-de-France et Hauts-de-France. Chacun de ces variants porteurs de la mutation E484K pris isolément ne représente pas nécessairement une menace sérieuse pour l'efficacité des mesures de contrôle de l'épidémie, en premier lieu la vaccination, mais l'augmentation de leur diffusion est un signal à suivre de près. Par ailleurs, le VOC 20I/484Q est à l'origine d'une transmission communautaire localisée (Bordeaux, Niort) sans signal à ce jour d'une diffusion plus large au niveau national mais la situation reste suivie avec attention.

La diffusion du VOC 21A/478K (Delta), continue sa très forte progression au niveau international, y compris en Asie et en Europe. En Angleterre, il a remplacé en quelques semaines le variant majoritaire, 20I/501Y.V1, et ce, malgré un contexte épidémiologique globalement favorable. Les données de PHE suggèrent une transmissibilité et un impact sur l'échappement immunitaire post-vaccinal plus importants ainsi qu'une possible augmentation du risque d'hospitalisation par rapport au VOC 20I/501Y.V1 (Alpha). Malgré une augmentation récente du nombre de détections de ce lignage en France, et quatre clusters sans lien direct avec un pays étranger identifié, aucun élément indiquant une circulation significative de ce lignage au niveau national n'a été détecté à ce jour.

L'évolution des tests de criblage, intégrant désormais les mutations E484K, E484Q et L452R, devrait permettre un suivi plus réactif de la diffusion des variants porteurs de ces mutations d'intérêt au niveau national et dans les territoires les plus touchés, en complément de la stratégie nationale de surveillance génomique.

Dans le contexte actuel d'allègement des mesures collectives de freinage et d'une couverture vaccinale en progression mais toujours insuffisante pour permettre de contrôler à elle seule la circulation virale, ces différents signaux justifient la surveillance renforcée des variants du SARS-CoV-2 et incitent à la plus grande vigilance dans les prochaines semaines.