
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 01/12/2021

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 dans 4 semaines, sauf si l'évolution de la situation justifie une mise à jour plus précoce.

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 01/12/2021

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

Classement des variants (Tableau 1) :

- A ce jour, 5 variants sont classés comme VOC, 2 comme VOI et 3 comme VUM

Changements par rapport à la précédente analyse de risque :

- **Le variant 21K (B.1.1.529, Omicron)** est classé VOC suite à son classement par l'OMS le 26/11/2021; ce classement est dû à la présence de nombreuses mutations d'intérêt combinée à sa progression récente en Afrique du Sud, et ce malgré l'absence à ce jour de données sur son impact en santé publique ;
- Les variants **20A (B.1.620)** et **20D (C.36.3)**, précédemment classés VUM, ne figurent plus dans le classement des variants ; ce déclassement est dû à l'absence de détection de ces deux variants en France depuis plus de 16 semaines, leur circulation très faible au niveau international et l'absence d'éléments en faveur d'un impact en santé publique.

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 22 au 28 novembre 2021 (semaine 47), **la mutation L452R représentait 96,8% des prélèvements criblés** pour cette mutation (+0.1 point par rapport à la semaine 46), la mutation **E484K 0,1%** des prélèvements criblés pour cette mutation (stable par rapport à la semaine 46) et la mutation **E484Q 0,7%** des prélèvements criblés pour cette mutation (stable par rapport à la semaine 46) ;
- Afin de suivre au plus près la circulation des variants non-Delta, une vigilance particulière a été mise en place sur les **prélèvements ne portant aucune des trois mutations criblées**. Au cours du mois de novembre, leur fréquence est restée faible (<4% des prélèvements criblés) avec une légère diminution (de 3,7% en semaine 44 à 3,2% en semaine 47).

Epidémiologie et impact en santé publique des variants préoccupants (VOC), à suivre (VOI) et en cours d'investigation (VUM)

- 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 99,5% des séquences déposées dans GISAID ayant une date de prélèvement entre le 01/11 et le 30/11/2021. 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. Les analyses aujourd'hui consolidées ont montré un taux de croissance légèrement supérieur de AY.4.2 par rapport aux autres Delta, mais une sévérité similaire et une efficacité vaccinale conservée. AY.4.2 continue à être détecté en dehors du Royaume-Uni mais sans augmentation marquée.
- Le VOC **Omicron (21K, B.1.1.529)** est détecté majoritairement en Afrique du Sud, mais circule probablement dans d'autres pays voisins. Des cas importés ont été rapportés par des pays d'Europe et du reste du monde, dont neuf cas identifiés en France au 03/12 à 8h. Si le profil de mutations caractéristique du variant Omicron pose question quant à l'efficacité des vaccins actuellement disponibles, des études sont en cours pour évaluer les caractéristiques de ce virus. Ce variant fait l'objet d'une surveillance renforcée, en France et à l'international.
- Le variant **B.1.640** a été détecté pour la première fois en République du Congo fin septembre 2021. En France, il a été identifié dans 10 régions et semble circuler à bas bruit. L'impact en santé publique de ce variant n'est pas encore connu.

Tableau 1 : Classement des variants au 01/12/2021 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
20I (V1, B.1.1.7/Q.*, Alpha) Non détecté depuis Flash S43 (25-29/10)	21G (C.37, Lambda) Non détecté depuis Flash #16 (20/07)	20A (B.1.640) 0,2% des séquences (Flash S45)
20H (V2, B.1.351*, Beta) Non détecté depuis Flash #20 (17/08)	21H (B.1.621/B.1.621.1, Mu) Non détecté depuis Flash #23 (07/09)	20B (B.1.1.318) Non détecté depuis Flash #24 (14/09)
20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma) Non détecté depuis Flash #24 (14/09)		20D (C.1.2) Jamais détecté lors d'enquêtes Flash
21A/I/J (B.1.617.2/AY.*, Delta) 99,8% des séquences (Flash S45)		
21K (B.1.1.529, Omicron) Deux cas détectés au 01/12		

Mise à jour de l'analyse de risque réalisée le 01/12/2021. 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 S45 réalisée du 08 au 10/11/2021 : données sur 2612 séquences interprétables.

2. Connaissances disponibles sur les VOC, VOI et VUM

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

2.1. VOC Alpha, Beta et Gamma

Les **VOC Alpha, Beta et Gamma** ont fortement régressé au niveau mondial au profit du **VOC Delta**, même dans les régions dans lesquelles 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 99,5% des séquences

déposées sur GISAID au mois de novembre. Cependant, des variations régionales continuent d'être observées et d'autres variants (Gamma, Lambda, Mu) constituent encore une part non négligeable des séquences dans certains pays d'Amérique du Sud (4). 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](#).

2.2. VOC Delta

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 Comirnaty (Pfizer/BioNTech, Spikevax (Moderna) et Vaxzevria (AstraZeneca) rapportent une EV globalement similaire pour les VOC (dont Delta) et les non-VOC (11, 12). Pour Delta, l'efficacité contre l'infection après schéma vaccinal complet est estimée de 40% à >90% pour Pfizer, 63-92% pour Moderna, 55-87% pour AstraZeneca et 50-72% pour Janssen (12, 13). 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 (14-19). Les vaccins approuvés par l'UE continuent donc à assurer une forte protection contre les maladies graves, les hospitalisations et les décès dus au COVID-19 (12, 13).

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 29/11/2021, environ 55 000 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 a 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 (93%), suivi par le Danemark (2,1%), l'Allemagne (1,1%), la Pologne (0,7%), la France (0,6%), l'Italie (0,5%), le Belgique (0,3%) et l'Espagne (0,3%). Les analyses épidémiologiques de la UK Health Security Agency (UKHSA) rapportent une croissance lente de la proportion de AY.4.2 au cours du temps. AY.4.2 représentait 15,2% des variants Delta identifiés au cours de la semaine 44 (dernière semaine consolidée), 17,8% pour la semaine 45 et 20,3% pour la semaine 46. Le taux de croissance de AY.4.2 au Royaume-Uni est supérieur de 15% 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 en termes de transmissibilité (20). Aucune différence entre AY.4.2 et les autres sous-lignages de Delta n'a été détectée en termes de sévérité. Les taux d'attaque secondaire parmi les contacts des cas infectés par AY.4.2 continuent d'être plus élevés que ceux observés pour les contacts de cas infectés par les autres Delta. Parmi tous les cas signalés en Angleterre, 4,4 % ont des antécédents de voyage avec au moins 82 pays de voyage déclarés. Les analyses épidémiologiques et les études *in vitro* ont montré une EV similaire pour AY.4.2 et les autres sous-lignages de Delta (21).

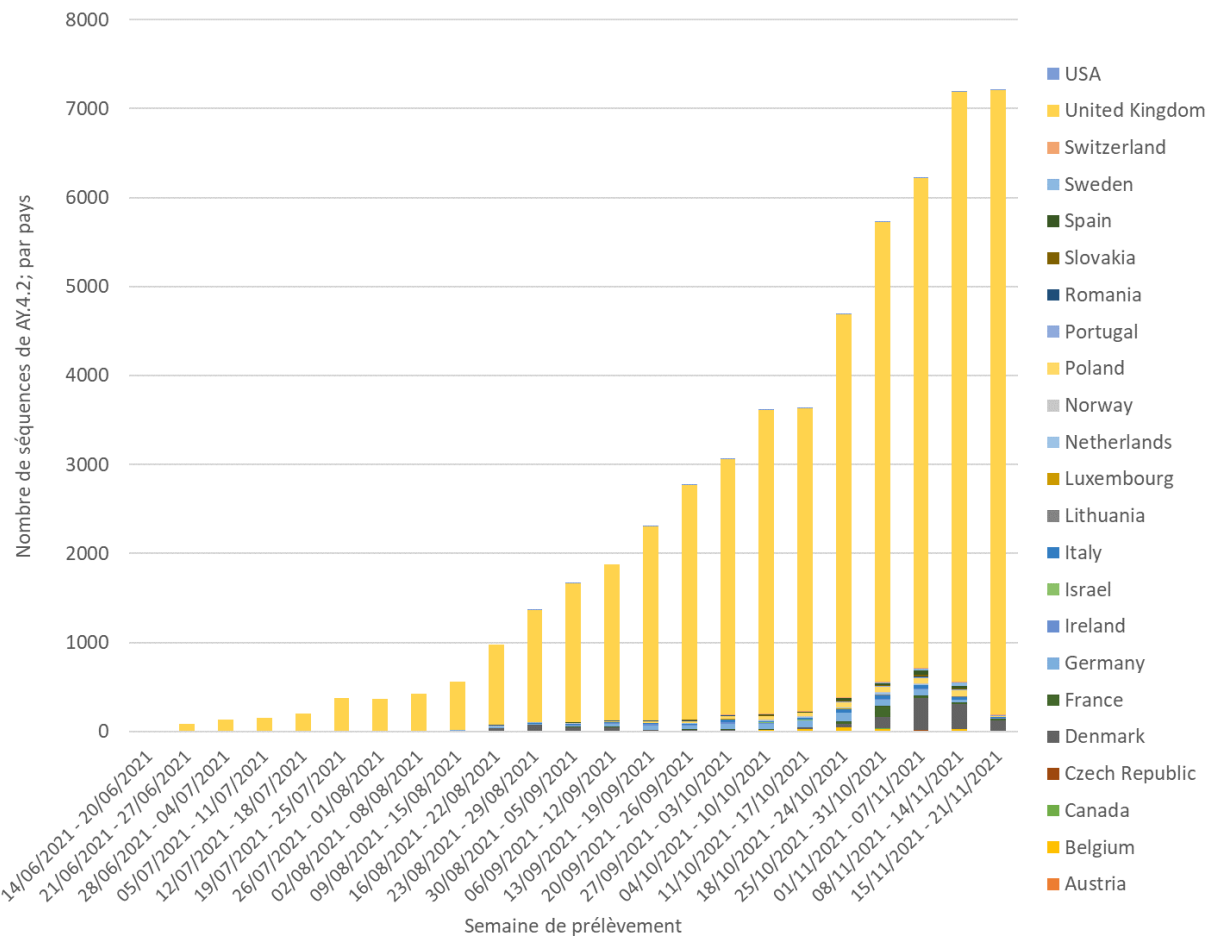


Figure 1 : Nombre de séquences correspondant au sous-lignage AY.4.2, par pays et par semaine de prélèvement (source : GISAID, au 29/11/2021). Seuls les pays qui ont déposé 10 séquences ou plus sont affichés.

2.3. VOC Omicron

Repéré le 23/11/2021, un nouveau variant avec un profil de mutation atypique a été nommé B.1.1.529 le 24/11/2021. B.1.1.529 a été classé VUM par l'OMS et VOI par ECDC le 25/11, puis reclassé VOC le 26/11. Son classement comme VOC par l'OMS, sous le nom « Omicron », le classe automatiquement VOC pour les analyses de risque de Santé publique France sous la nomenclature **Omicron 21K (B.1.1.529)** (22). Le lignage B.1.1.529 n'a été inclus dans les outils d'analyse bioinformatique que le 26/11 au soir, et dans l'attente de cet ajout, l'ECDC conseillait d'utiliser le panel de mutations suivant pour détecter Omicron : T95I, S371L, S373P, P681H, Q954H, N969K.

Omicron possède un nombre très important de mutations, délétions et insertions dans la protéine Spike : **A67V**, Δ 69-70, **T95I**, G142D/ Δ 143-145, L211I/ Δ 212, ins214EPE, **G339D**, **S371L**, **S373P**, S375F, **K417N**, **N440K**, **G446S**, **S477N**, **T478K**, **E484A**, **Q493R**, **G496S**, **Q498R**, **N501Y**, Y505H, **T547K**, **D614G**, **H655Y**, **N679K**, **P681H**, **N764K**, **D796Y**, **N856K**, **Q954H**, **N969K**, L981F.

Parmi ces mutations :

- N501Y a été associée à la meilleure transmissibilité des VOC Alpha, Beta et Gamma (23) ;
- P681H, proche du site de clivage de la furine, a été associée à une capacité de fusion accrue (24); cette mutation est également retrouvée dans l'ancien VUM B.1.1.318. La mutation P681R est aussi détectée dans certaines séquences Delta. Les substitutions à la position P681 ont été associées à

une capacité fusogène accrue pour Alpha, Beta et Delta, ce qui pourrait contribuer à leur infectiosité plus élevée ; N679K est aussi proche de ce site de clivage, et si ses effets n'ont pas encore été évalués elle pourrait aussi contribuer à une transmissibilité accrue ;

- De nombreuses mutations au niveau du domaine de fixation au récepteur (notamment, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K et E484A), ainsi que des mutations (Y144F, Y145D), délétions (69-70 et 143-145) et insertion (ins214EPE) dans le domaine N-terminal de la protéine Spike sont susceptibles de diminuer fortement la capacité de neutralisation des anticorps post-infection et post-vaccinaux (25)

Certaines de ces mutations ont été très peu détectées jusqu'ici (S371L, Q498R, Y505H, N856K, Q954H, N969K et L981F détectées dans moins de 200 séquences sur GISAID au 29/11/2021) et leur effet reste à évaluer. Certaines de ces mutations pourraient également contribuer à un échappement aux anticorps neutralisants. De plus, la combinaison de mutations d'Omicron ne sera probablement pas équivalente à la somme des effets des mutations individuelles, ce qui rend difficile les extrapolations sur ses caractéristiques. Omicron possède par ailleurs un nombre important de mutations en dehors de la protéine Spike, dont certaines ont été associées dans d'autres variants à un possible contrôle de la réponse immunitaire innée (NSP6) et à la réplication du virus (N).

Au 02/12 à 18h, 330 cas de B.1.1.529 ont été soumis dans la base de données internationale GISAID (Tableau 2). La première détection est un prélèvement du 09/11/2021. La majorité des cas (172/330) ont été détectés en Afrique du Sud, dont 149 dans la province de Gauteng (province où se trouve Johannesburg). En Afrique du Sud, la province de Gauteng a vu une augmentation de l'incidence du SARS-CoV-2 au cours des dernières semaines. Des données supplémentaires sont nécessaires pour établir si l'émergence d'Omicron et cette augmentation d'incidence sont liées. Le criblage par PCR « S gene drop out (del 69-70) », utilisé en Afrique du Sud comme une estimation de la circulation d'Omicron, semble indiquer une diffusion rapide de ce variant dans la province de Gauteng et une possible capacité de remplacement de Delta. Toutefois, la situation épidémique de l'Afrique du Sud au moment de l'émergence d'Omicron était très différente de la situation actuelle en France et en Europe avec une incidence hebdomadaire début novembre inférieure à 5/100 000 (vs. plus de 100 en France), les comparaisons sont donc à prendre avec précaution. Le rôle d'un effet fondateur dans l'augmentation de la détection d'Omicron en Afrique du Sud n'est pas exclu.

En Europe, des cas confirmés d'infection par le variant Omicron ont été rapportés par l'Allemagne (9), l'Autriche (3), la Belgique (1), le Danemark (4), l'Espagne (1), l'Irlande (2), l'Italie (2), les Pays-Bas (13), le Portugal (13), le Royaume-Uni (22), la République Tchèque (1), la Suède (3) et la Suisse (1), d'après les données communiquées officiellement par les pays au 01/12 à 18h). Parmi ces cas, 39/84 sont associés à un retour de voyage d'Afrique du Sud et 2 cas supplémentaires ont transité par ce pays. Les neuf cas identifiés en Ecosse ont participé au même événement privé, certains d'entre eux ayant voyagé en Afrique australe. Des cas importés ont aussi été détectés dans d'autres régions du monde (Australie, Brésil, Canada, Corée du Sud, Etats-Unis, Hong-Kong, Inde, Israël, Japon, voir Tableau 2). Si globalement, la majorité des cas confirmés d'infection par Omicron hors Afrique correspondent à des retours de voyage d'Afrique du Sud, certains cas importés revenaient d'autres pays d'Afrique (Egypte, Malawi, Mozambique, Namibie, Zimbabwe). Il est donc probable qu'Omicron circule déjà en Afrique au-delà de l'Afrique du Sud.

Tableau 2 : séquences B.1.1.159 (VOC Omicron) soumises dans la base de données internationale GISAID au 02/12/2021 (18h), par pays et/ou province de détection du cas.

Afrique		
Pays	Province	Nombre de séquences
Afrique du Sud	Gauteng	149
	KwaZulu-Natal	4
	Eastern Cape Province	1
	Western Cape Province	16
	Mpumalanga	2
Botswana	Sud-Est	4
	Gaborone	11
	Lobatse	1
Ghana	Palapye	3
	Accra	33
Hors Afrique		
Continent	Pays	Nombre de séquences
Europe	Allemagne	12
	Autriche	4
	Belgique	2
	Espagne	2
	France	2
	Irlande	1
	Italie	4
	Norvège	1
	Pays-Bas	13
	Portugal	13
	République Tchèque	1
	Royaume-Uni	18
	Suède	1
	Asie	Corée du Sud
Hong-Kong		8
Inde		2
Israël		1
Japon		2
Amérique	Brésil	3
	Canada	3
Océanie	Etats-Unis	1
	Australie	9

2.4. VOI Lambda et Mu

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 272 851 séquences déposées sur GISAID entre le 01/11 et le 30/11/2021).

2.5. VUM B.1.640

Le variant **B.1.640** est classé comme variant en cours d'investigation (VUM) par Santé publique France (au 12/11/2021) ainsi que par l'OMS, l'ECDC et l'UKHSA. Ce variant a pour la première fois été détecté en République du Congo fin septembre 2021. Au 02/12/2021, 120 séquences ont été déposées dans GISAID par

11 pays. La majorité des prélèvements proviennent de France (n=62), suivie de la République du Congo (n=36) puis de l'Italie (n=12).

Le variant B.1.640 se caractérise par le profil de mutation suivant dans la protéine Spike : P9L, E96Q, R190S, I210T, R346S, N394S, Y449N, F490R, N501Y, D614G, P681H, T859N, D936H. A noter que plus de la moitié des détections de B.1.640 (69% ; n=47/69) portent également une délétion de 9 acides aminés dans la protéine S (137-145Del). Ces mutations et la délétion se situent dans le site d'interaction entre la protéine Spike du SARS-CoV-2 et son récepteur cellulaire et au niveau du domaine N-terminal de la protéine Spike, une des cibles des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2. Des mutations et la délétion dans ces domaines peuvent donc avoir un impact sur l'échappement à la réponse immunitaire :

- La délétion 137-145 est localisée dans le domaine N-terminal cible majeure des anticorps neutralisants et pourrait se traduire par une neutralisation diminuée par les anticorps neutralisants post-infection ou post-vaccinaux. Plusieurs VOC et VOI présentent une substitution ou délétion à proximité de la position 145 (par exemple, Alpha et Eta : Y144Del ; Mu : Y144S et Y145N), ce qui suggère qu'il s'agit d'un site sur lequel s'exerce une forte pression de sélection liée à l'immunité post-infectieuse et post-vaccinale.
- La mutation N501Y a été détectée pour la première fois avec l'apparition d'Alpha en décembre 2020 au Royaume Uni. Elle est également présente pour les VOC Beta et Gamma et Omicron. La mutation N501Y, qui augmente l'affinité du virus pour son récepteur cellulaire, a été impliquée dans la transmissibilité accrue de ces trois VOC.
- La mutation P681H, qui est proche du site de clivage par la furine, est présente aussi pour les VOC Alpha, Gamma et Omicron. Cette mutation est également retrouvée dans l'ancien VUM B.1.1.318. Une substitution à la position P681 est aussi détectée dans certaines séquences Delta, P681R. Les substitutions à la position P681 ont été associées à une capacité fusogène accrue pour Alpha et Delta qui pourrait contribuer à une infectiosité accrue
- T859N est notamment retrouvée pour le variant Lambda (C.37), détecté initialement au Pérou en août 2020 et qui n'a pas été détecté en France depuis Flash#16 (20/07/21). Cette mutation était également présente dans le variant Iota (B.1.526 ; 0,05% des séquences dans GISAID), qui a émergé aux Etats-Unis fin 2020, mais n'a pas persisté, et qui n'a été détecté que sporadiquement en France.

A ce jour, l'impact spécifique de la délétion et des mutations caractérisant le variant B.1.640 sur ses propriétés n'a pas été décrit. Des études sont en cours au CNR Virus des infections respiratoires pour l'évaluer.

2.6. Autres VUM

Les VUM **20A (B.1.620)** et **20D (C.36.3)** n'ont pas été détectés en France depuis le 01/08/2021 (source : EMERGEN au 29/11/2021, toute indication de séquençage confondue). Au niveau international, B.1.620 a connu un pic de détection au cours du printemps, mais est très peu détecté depuis mi-août. Sur les 1 030 séquences de B.1.620 disponibles sur la base de données internationale GISAID, seules 8 correspondent à des prélèvements ultérieurs au 15/08/2021, et la plus récente date du 17/09. C.36.3 a circulé majoritairement au début de l'été 2021, et seules 4 des 1 715 séquences correspondent à des prélèvements ultérieurs au 15/08/2021 (source : GISAID au 29/11/2021). Etant donné l'absence de détection de ces deux variants en France depuis plus de 16 semaines, leur circulation très faible au niveau international et l'absence d'éléments en faveur d'un impact en santé publique, ces variants sont **déclassés** et ne sont plus considérés comme VUM.

Les **20B (B.1.1.318)** et **20D (C.1.2)** sont actuellement très peu détectés en France et à l'international (0 et 5 séquences déposées sur GISAID entre le 01/11 et le 30/11/21, respectivement).

3. Evolution de la détection des mutations d'intérêt ciblées par le criblage en France : E484K, E484Q et L452R

Les connaissances disponibles sur l'impact de chacune de ces trois mutations ainsi que la liste des VOC, VOI et VUM qui portent ces mutations, sont indiquées dans le tableau 2 de [l'analyse de risque du 25/08/2021](#).

- 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 S47 parmi l'ensemble des tests criblés 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 0,7% en S47 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation ;
- La détection de **la mutation L452R** est quant à elle toujours largement majoritaire, avec une proportion de 96,8% en semaine 47 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation. D'après GISAID, le VOC Delta et ses sous-lignées représentait 99,9% des séquences de France portant la mutation L452R sur la période 01/11-30/11/2021 (par date de prélèvement, données GISAID au 30/11/2021).

Une surveillance accrue a été mise en place depuis le classement du **VOC Omicron** par l'OMS, afin de suivre de manière plus sensible et plus réactive ce variant. Omicron ne porte aucune des mutations incluses dans la stratégie de criblage actuellement déployée en France, et ce profil (nommé **A0B0C0** dans la base SIDEP) est actuellement minoritaire en France. L'absence des mutations recherchées par criblage est donc un signal pouvant faire suspecter ce variant, mais un séquençage complet du génome viral est nécessaire pour le confirmer. Ainsi, la doctrine de criblage a été ajustée pour promouvoir le séquençage systématique des prélèvements criblés A0B0C0. Au début de l'été (semaine 22), la proportion de prélèvements ne portant aucune des trois mutations criblées (profil A0B0C0) était élevée (autour de 80%, Figure 2, courbe bleue). A cette période, le VOC Alpha était majoritaire en France. Au cours du mois de juillet (semaines 22 à 30), l'émergence de Delta s'est traduite par une diminution de la part des prélèvements ne portant aucune des mutations criblées (97% des souches de Delta portant la mutation L452R). Depuis le début du mois d'août (semaine 32), la proportion de prélèvements criblés A0B0C0 est inférieure à 5% et en légère diminution (de 4,7% en semaine 32 à 3,2% en semaine 47). Le nombre de prélèvements criblés A0B0C0 évolue par vagues, et sur les périodes où la proportion de A0B0C0 est stable (depuis la semaine 32), il reflète majoritairement une augmentation de l'incidence du SARS-CoV-2 (Figure 2, courbe rouge).

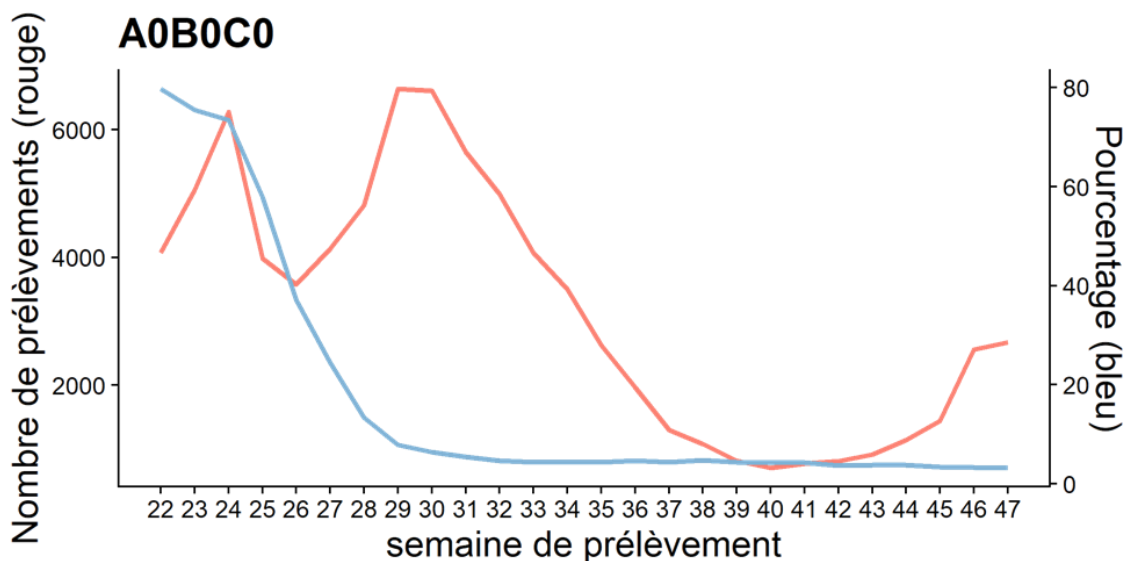


Figure 2 : Nombre de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés A0B0C0 (absence des mutations E484K, E484Q et L452R dans la protéine Spike, courbe rouge) et pourcentage des prélèvements A0B0C0 parmi les prélèvements criblés (courbe bleue), par semaine de prélèvement (source : SIDEP, au 29/11/2021).

Omicron possède aussi la délétion 69-70, la mutation N501Y et la mutation K417N dans la protéine Spike, pour lesquels des kits de criblage sont disponibles dans certains laboratoires. Des efforts ont été déployés pour réactiver ces techniques et la remonté de leurs résultats, en complément de la stratégie de criblage actuelle.

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

4.1 En France métropolitaine (Tableau 3, Figure 3)

Variants préoccupants

Le **VOC Delta (21A/I/J, B.1.617.2 et AY.*)** est toujours le variant dominant en France, et représentait plus de 99,7% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S44 (01-05/11/2021, sur la base de 5 266 séquences interprétables) et Flash S45 (08-10/11/21, sur la base de 2 612 séquences interprétables, données non consolidées ; Tableau 3 et Figure 3). Les **VOC Beta** et **Gamma** n'ont pas été détectés au cours d'enquêtes Flash depuis Flash #24 (14/09/2021). Un cas de **VOC Alpha** a été détecté au cours de Flash S43 (25-29/10/2021), soit moins de 0,1% des séquences interprétables. Au 03/12/2021 à 8h, 7 cas confirmés d'infection au **variant Omicron** ont été identifiés, dans cinq régions différentes. Tous les cas d'Omicron sont investigués pour identifier les chaînes de transmission et les cas contacts.

Tableau 3 : Détection des variants lors des enquêtes Flash #28 - Flash S45, France métropolitaine. * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

Variant	Classement	Flash #28 (12/10/2021)		Flash #29 (19 et 22/10/2021)		Flash S43 (25-29/10/2021)		Flash S44 ¹ (01-05/11/2021)		Flash S45 ¹ (08-10/11/2021)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Alpha 20I (B.1.1.7, Q*)	VOC	0	0	0	0	1	< 0,1	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
Delta 21A/I/J (B.1.617.2, AY*)	VOC	1752	99,9	3696	99,9	7073	100	5250	100	2607	99,8
Omicron 21K (B.1.1.529)	COV	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
Mu 21H (B.1.621)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20A (B.1.640) ²	VUM	1	< 0,1	3	< 0,1	7	< 0,1	16	0,3	4	0,2
20B (B.1.1.318)	VUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20D (C.1.2)	VUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autre		1	< 0,1	0	0	0	0	0	0	1	0

Nombre de séquences interprétables : Flash #28 : 1754; Flash #29 : 3699; Flash S43 : 7081; Flash S44 : 5266; Flash S45 : 2612

¹Les données de Flash S44 et Flash S45 sont préliminaires

²Définies par leur lignage ou par le panel de mutations dans la S : P9L, E96Q, R346S, Y449N, P681H et T859N

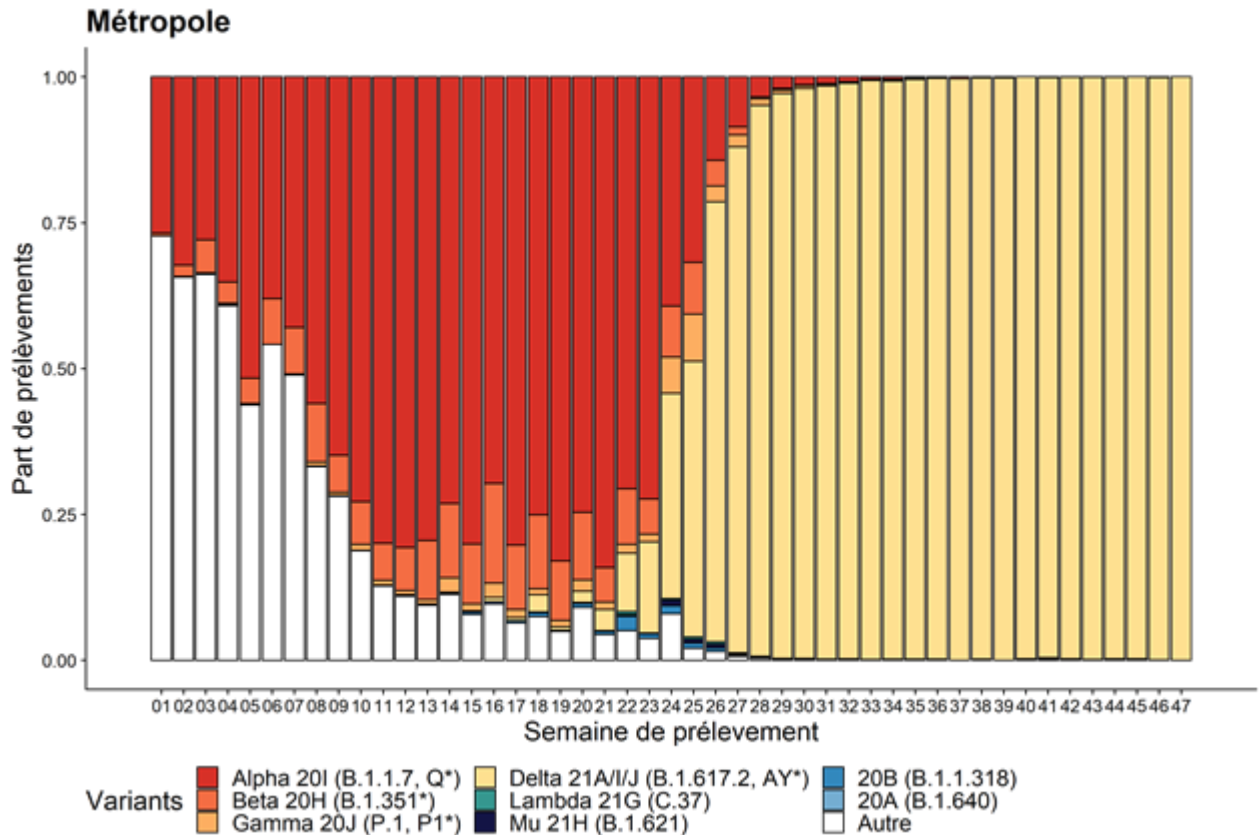


Figure 3 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par semaine de prélèvement, toutes indications de séquençage confondues, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 29/11/2021)
 Les séquences considérées comme VUM 20A (B.1.640) incluent les séquences définies comme telles par l'outil de classification Pangolin et celles possédant le panel de mutations dans la S défini dans l'analyse de risque préliminaire du 12/11/2021 (P9L, E96Q, R346S, Y449N, P681H et T859N)

Sous-lignages de Delta

En France métropolitaine, selon les données de la base de données GISAID, les variants Delta identifiés entre 01-30/11/21 appartiennent majoritairement aux lignages **AY.43** (28%), **AY.122** (24%), **AY.4** (11%) et **B.1.617.2** (7%). Le **sous-lignage AY.4.2**, qui porte les deux mutations Y145H et A222V, représente 1,9% de Delta.

Au 29/11/2021, 403 séquences porteuses de ces deux mutations ont été identifiées dans la base de données EMERGEN, dont 5 B.1.617.2, 385 AY.4.2, 7 AY.4.2.1 (sous-lignage de AY.4.2) et 7 pour lesquelles le lignage n'a pas pu être déterminé (Figure 4). Ces séquences correspondent à des prélèvements des semaines 28 à 46 (les données de séquençage des semaines 45 et 46 sont encore préliminaires). Sur ces 403 séquences, 345 proviennent de prélèvements des enquêtes Flash. D'après les indications de séquençages disponibles sur la base EMERGEN, un seul prélèvement est associé à un cluster, un autre à une réinfection et aucun à un retour de voyage ou un cas grave. Quarante-cinq prélèvements proviennent de personnes rapportées comme vaccinées. Les séquences porteuses de Y145H et A222V proviennent majoritairement d'Île-de-France (127/404), mais d'autres régions sont aussi concernées (87 prélèvements de Provence-Alpes-Côte d'Azur, 44 d'Auvergne-Rhône-Alpes, 31 de Nouvelle-Aquitaine). AY.4.2 est donc détecté en France, mais à des niveaux faibles (prévalence inférieure à 2,5% lors de chacune des enquêtes Flash concernées). Sa circulation en France, ainsi que les caractéristiques des cas chez lesquels il est identifié, continuent de faire l'objet d'un suivi attentif. Il faut noter qu'une activité de séquençage accrue a été observée au cours des semaines précédentes (semaines 43 et 44) et que l'augmentation de AY.4.2 doit par conséquent être interprétée avec prudence.

S:Y145H-A222V

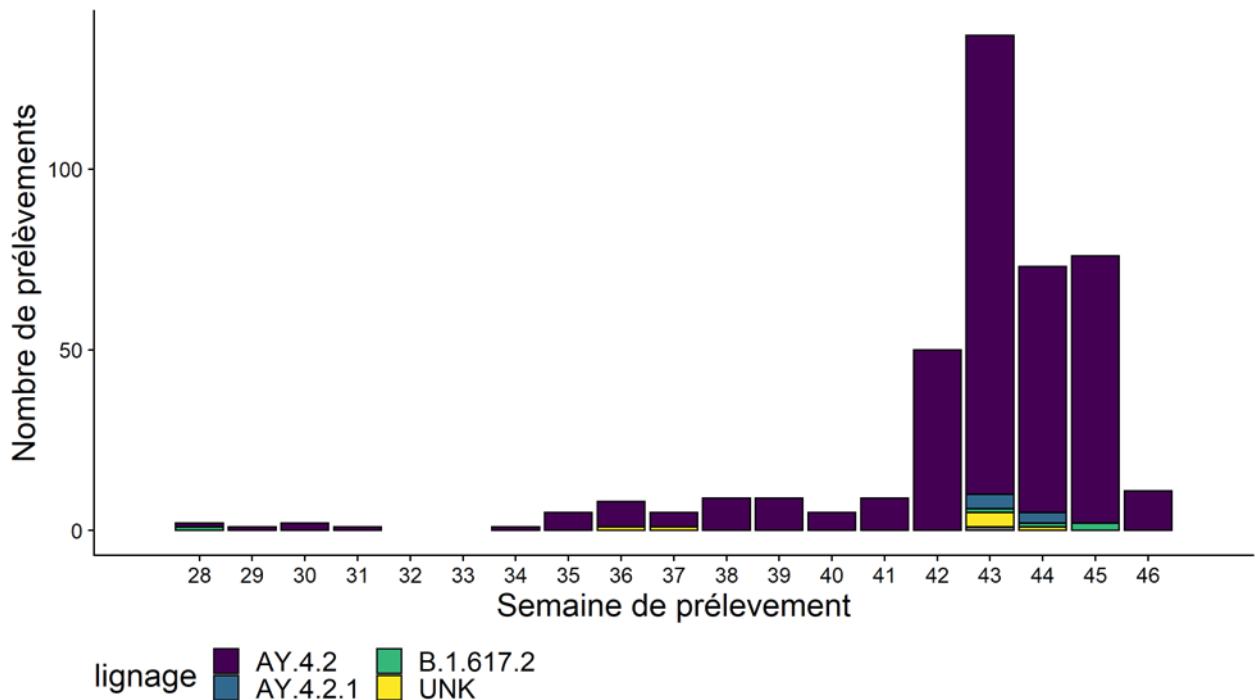


Figure 4 : Nombre de séquences portant les mutations Y145H et A222V, par semaine de prélèvement et par lignage, France entière (source : base EMERGEN au 29/11/2021)

VUM B.1.640

Les premiers cas d'infection par le **VUM B.1.640** en France, identifiés fin octobre par séquençage, provenaient majoritairement de Bretagne et étaient associés à un cluster dans une école.

Au 29/11/2021, 52 séquences de B.1.640 ont été déposées dans la base Emergen. Ce variant a été détecté dans 10 régions. L'Île-de-France est la région avec le plus grand nombre de séquences identifiées (n=21), suivie par la Bretagne (n=12). Ce variant a été détecté lors des 5 dernières enquêtes Flash.

Pour certains prélèvements de B.1.640, les patients ont pu être contactés afin de déterminer leur statut vaccinal, la gravité de leurs symptômes et leur historique de voyage ainsi que celui de leurs contacts. Parmi les 21 cas pour lesquels l'information était disponible, 13 avaient une vaccination complète (62%). Un total de 4 patients hospitalisés a été signalé (dont 2 en réanimation) parmi les 20 pour lesquels l'information a pu être récoltée (20%). Pour 14 cas parmi 21, aucune notion de voyage n'a pas été retrouvée, indiquant une potentielle circulation à bas bruit de ce variant en France. Pour les 7 cas pour lesquels il existait une notion de voyage, 6 revenaient de la République du Congo et un d'Inde.

Ces données sont préliminaires et portent sur un faible nombre de cas. Il est important de continuer ce recueil de données car la France est le seul pays parmi ceux où ce variant circule capable de mener des enquêtes épidémiologiques guidées par la surveillance génomique.

Ce variant est le premier à être en mesure de circuler à bas bruit depuis l'arrivée du variant Delta, indiquant une potentielle compétitivité face à Delta. Un suivi attentif, porté par la surveillance génomique et les enquêtes épidémiologiques, permettra de mieux caractériser ce variant. Des études *in vitro* sont aussi prévues pour compléter les analyses épidémiologiques.

Autres variants classés

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 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.1.2)** n'a pas été détecté en France à ce jour.

4.2 Dans les DROM

Les données de criblage et de séquençage disponibles indiquent que **Delta** reste majoritaire dans l'ensemble des DROM y compris dans les COM de Saint-Martin (SXM) et de Saint-Barthélemy (SBH). En S47, la proportion de tests de criblage positifs pour la mutation **L452R** (portée principalement par Delta) était de 100% en Guadeloupe, 98% en Martinique, 100% en Guyane, et 97% à la Réunion. A Mayotte, les données de criblage indiquent également une prédominance du variant Delta (100% de tests de criblage positifs pour la mutation L452R pour la période du 01/11 au 30/11).

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 40, **Delta** représente plus de 99% des séquences à la Réunion et en Guyane, et 100% des séquences en Guadeloupe et à la Martinique (données EMERGEN au 29/11/2021, toutes indications de séquençage confondues). L'enquête Flash S43 (du 25 au 29/10/2021) a permis d'identifier un cas d'infection au **VUM B.1.640** à la Réunion. Le premier cas d'infection au **VOC Omicron** a été détecté à la Réunion le 29/11, au retour d'un voyage au Mozambique via l'Afrique du Sud et l'Île Maurice. Au 03/12 à 8h, un second cas avait été identifié à la Réunion.

5. Conclusion au 01/12/2021

Pour cette analyse de risque, le classement des VOC, VOI et VUM a été adapté pour mieux refléter la situation épidémiologique nationale et internationale. Le **VOC Omicron** a été inclus dans le classement, pour suivre les recommandations de l'OMS. Ce classement reflète les nombreuses incertitudes quant aux caractéristiques de ce virus, dont le profil de mutations diverge de manière importante des autres variants identifiés précédemment. Les **VUM 20A (B.1.620)** et **20D (C.36.3)** ont été déclassés.

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 de novembre 2021 déposées sur la base de données internationale 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 diagnostic et 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 et dose de rappel) pour prévenir les infections symptomatiques et les formes sévères. Parmi les souches de Delta, le **sous-lignage AY.4.2** fait l'objet d'un suivi particulier suite à son augmentation au Royaume-Uni. Les analyses aujourd'hui consolidées ont montré un taux de croissance

supérieur de AY.4.2 par rapport aux autres Delta, mais une sévérité similaire et une efficacité vaccinale conservée. En dehors du Royaume-Uni, AY.4.2 continue à être détecté mais sans augmentation marquée.

Malgré un contexte international de dominance de Delta, d'autres variants ont émergé récemment. C'est le cas du variant **20A B.1.640**, classé VUM depuis l'[analyse de risque préliminaire du 12/11/2021](#). Ce variant a été détecté pour la première fois en République du Congo fin septembre 2021. En France, il a été identifié dans 10 régions et semble circuler à bas bruit. Les caractéristiques de ce variant sont en cours d'analyse, via l'investigation des cas détectés en France et des études *in vitro*. Ces données sont essentielles pour évaluer plus précisément l'impact en santé publique de B.1.640. Le **VOC Omicron** a émergé en Afrique du Sud, avec le premier cas détecté en novembre. Ce variant est porteur d'un nombre important de mutations, dans la protéine Spike et dans le reste du génome, dont certaines ont été très peu détectées jusqu'à ce jour. Il est donc difficile de prédire les caractéristiques de ce nouveau variant, et des études sont en cours pour les évaluer. Si l'évolution de la situation épidémique en Afrique du Sud suggère un possible avantage en terme de transmissibilité, les données manquent pour évaluer la sévérité d'Omicron et l'efficacité des vaccins existants. Ce variant fait l'objet d'une surveillance renforcée, en France et à l'international.

La situation épidémiologique mondiale se caractérise toujours par une prédominance du VOC Delta. L'émergence récente du **VOC Omicron** et du **VUM B.1.640** souligne la possibilité d'évolution du SARS-CoV-2 en dehors des lignages Delta. Ces phénomènes évolutifs sont attendus, mais sont néanmoins suivis de près. Cette surveillance renforcée s'appuie en particulier sur une forte activité de séquençage, qui permet de détecter de manière précoce tout nouveau variant et tout signal d'augmentation de la circulation d'un variant. Ces émergences soulignent aussi l'importance d'une gestion globale de la pandémie, en particulier pour l'accès aux vaccins. En effet, une circulation non contrôlée du SARS-CoV-2 dans certaines régions du monde est un facteur favorisant l'émergence de nouveaux variants, qui peuvent ensuite diffuser globalement. **Si le suivi et la prévention de l'émergence de nouveaux variants sont essentiels, ils ne doivent pas occulter l'importance majeure du VOC Delta, en particulier dans la période actuelle d'augmentation de l'incidence.** Il convient donc de rester vigilant sur la situation nationale, caractérisée par la circulation majoritaire de Delta, et de maintenir les efforts de vaccination et de respect de gestes barrières qui demeurent très efficaces contre ce variant.

Références

1. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(24):2100509.
2. 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 - 30 November 2021 2021 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---30-november-2021>].
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. ECDC. Assessment of the current SARS-CoV-2 epidemiological situation in the EU/EEA, projections for the end-of-year festive season and strategies for response, 17th update. 2021.
13. ECDC. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses. 2021.
14. 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.
15. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. *medRxiv*. 2021:2021.09.15.21263583.
16. 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.
17. De-Leon H, Aran D. What pushed Israel out of herd immunity? Modeling COVID-19 spread of Delta and Waning immunity. *medRxiv*. 2021:2021.09.12.21263451.
18. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021.
19. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, 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.
20. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 29 2021 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1036501/Technical_Briefing_29_published_26_November_2021.pdf].
21. Lassaunière R, Polacek C, Fonager J, Bennedbæk M, Boding L, Rasmussen M, et al. Neutralisation of the SARS-CoV-2 Delta sub-lineage AY.4.2 and B.1.617.2 + E484K by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited sera. *medRxiv*. 2021:2021.11.08.21266075.
22. WHO. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern [Available from: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)].
23. Liu Y, Liu J, Plante KS, Plante JA, Xie X, Zhang X, et al. The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 infection and transmission. *Nature*. 2021.
24. Lubinski B, Tang T, Daniel S, Jaimes JA, Whittaker GR. Functional evaluation of proteolytic activation for the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: role of the P681H mutation. *bioRxiv*. 2021.
25. Lou F, Li M, Pang Z, Jiang L, Guan L, Tian L, et al. Understanding the Secret of SARS-CoV-2 Variants of Concern/Interest and Immune Escape. *Frontiers in Immunology*. 2021;12(4326).