
**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**

Analyse partielle du 21/10/2021 concernant le sous-lignage AY.4.2

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 de la surveillance génomique nationale issues 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](#).

Suite à une [notification fin septembre 2021](#) de l'augmentation récente, principalement au Royaume-Uni, de la détection d'une souche virale particulière de Delta (sous-lignage AY.4) caractérisée par la présence de deux mutations additionnelles dans la protéine Spike, un suivi renforcé a été initié, en France et à l'international, afin de caractériser ce signal. Un lignage PANGOLIN lui a été attribué début octobre : **AY.4.2**, et les données de la base de données GISAID ont été mises à jour rétrospectivement le 21/10/2021. Ce document présente les informations disponibles à ce jour et l'analyse de risque SpF/CNR sur ce variant.

Le classement actuel des variants ainsi que les conclusions présentées dans l'analyse de risque du 13/10/2021 demeurent d'actualité jusqu'à la prochaine analyse de risque globale sur les variants.

1. Caractéristiques du sous-lignage AY.4.2 (au 21/10/2021)

AY.4.2 est issu du sous-lignage du VOC Delta AY.4, qui est actuellement majoritaire au Royaume-Uni et très présent ailleurs en Europe, y compris en France. Le variant AY.4.2 se caractérise par la présence de **deux mutations additionnelles dans la protéine Spike : Y145H et A222V**. A noter qu'une petite proportion (environ 10%) des séquences de AY.4.2 ne portent pas ces mutations. Plus rarement, d'autres sous-lignages de Delta présentent également ces mutations, comme le lignage B.1.617.2 (12% pour A222V, <0,5% pour Y145H et <0,5% pour la combinaison des deux mutations, sur l'ensemble des séquences B.1.617.2, source : [outbreak.info](#), d'après les données de GISAID).

Ces deux positions se situent au niveau du domaine N-terminal de la protéine Spike, une des cibles des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2. Des mutations dans ce domaine peuvent donc avoir un impact sur l'échappement à la réponse immunitaire :

- 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. A noter toutefois qu'aucun échappement vaccinal majeur n'a été observé pour ces variants, ce qui suggère le fait que la présence de mutations à cette position du génome ne suffise pas à elle seule à induire un échappement à la réponse immunitaire. Les premières détections de la substitution Y145H remontent au printemps 2020, mais celle-ci a été très peu retrouvée au niveau international avant août 2021. Sa détection est actuellement en forte recrudescence, portée très majoritairement par AY.4.2 (source : [outbreak.info](#), d'après les données de GISAID).

- **La substitution A222V** a également été détectée à partir du printemps 2020, notamment portée par le lignage B.1.177 qui a fortement circulé en Europe à l'automne 2020. Sa détection avait nettement diminué à partir de l'émergence et la diffusion d'Alpha début 2021, mais semble en recrudescence depuis cet été, principalement en association avec la substitution Y145H (source : outbreak.info, d'après les données de GISAID).

A noter qu'à ce jour, l'impact spécifique de ces deux mutations, prises seules ou en association, sur les caractéristiques phénotypiques du variant Delta n'a pas été décrit. De la même manière, aucun changement phénotypique majeur par rapport au lignage parental B.1.617.2 n'a été décrit pour le sous-lignage AY.4.2, comme pour n'importe quel autre sous-lignage AY.* (cf. analyse de risque variants du 13/10/2021).

La fréquence de détection de ces deux mutations combinées parmi les variants Delta est actuellement en nette augmentation à l'échelle internationale depuis la fin-juillet 2021 (Figure 1), atteignant environ 6% des séquences totales de Delta (B.1.617.2 + AY.*). L'accumulation de mutations est un phénomène évolutif attendu étant donné la circulation importante de Delta, et d'autres mutations additionnelles dans la protéine Spike sont régulièrement décrites chez Delta (Figure 2). Certaines ont vu leur détection augmenter puis diminuer au bout de quelques semaines, comme les substitutions K417N et Q613H. D'autres, comme la substitution Q677H, augmentent régulièrement depuis l'été 2021. A noter toutefois que leur fréquence de détection reste actuellement très inférieure (par un facteur 10) à celle des substitutions Y145H et A222V retrouvées chez AY.4.2.

Figure 1 : Proportion de séquences appartenant à Delta (B.1.617.2 ou AY*) portant les mutations Y145H ou A222V, par semaine de prélèvement, au niveau international (source : GISAID, au 21/10/21)

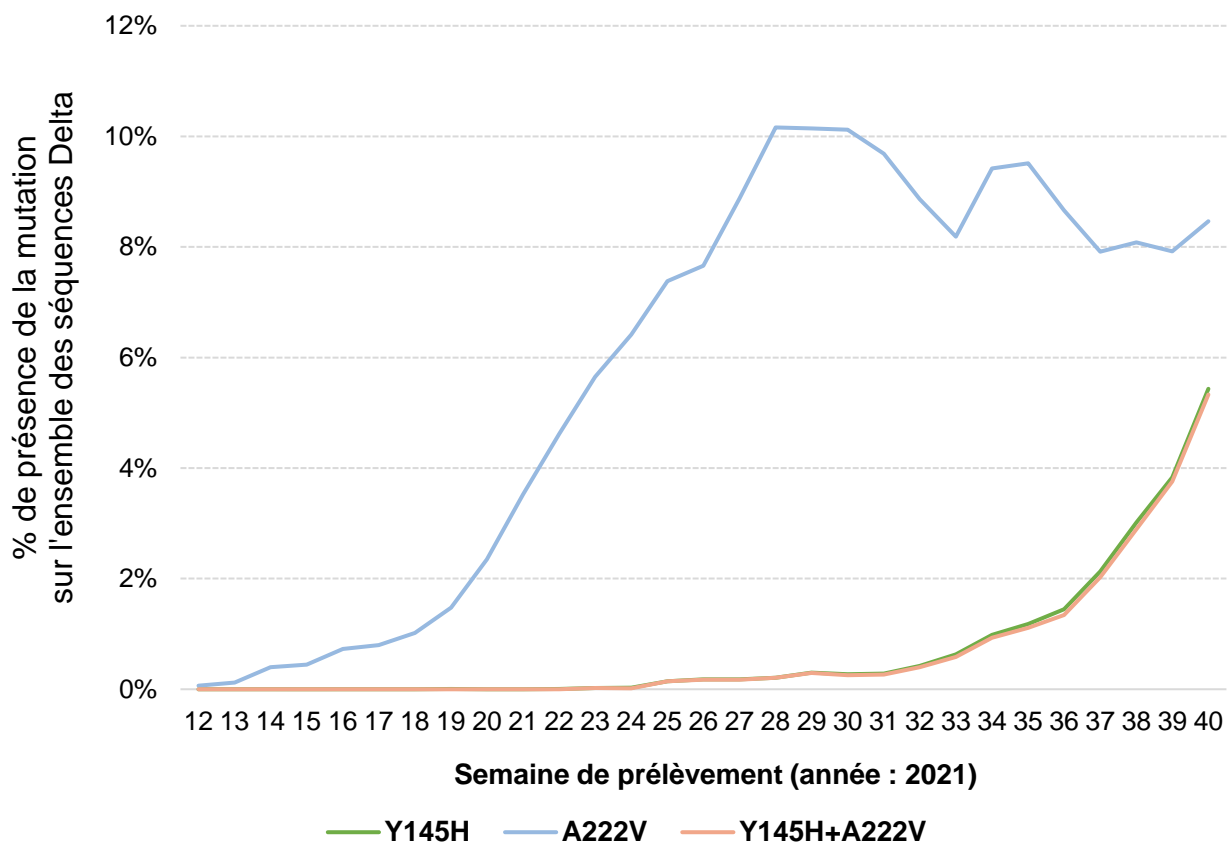
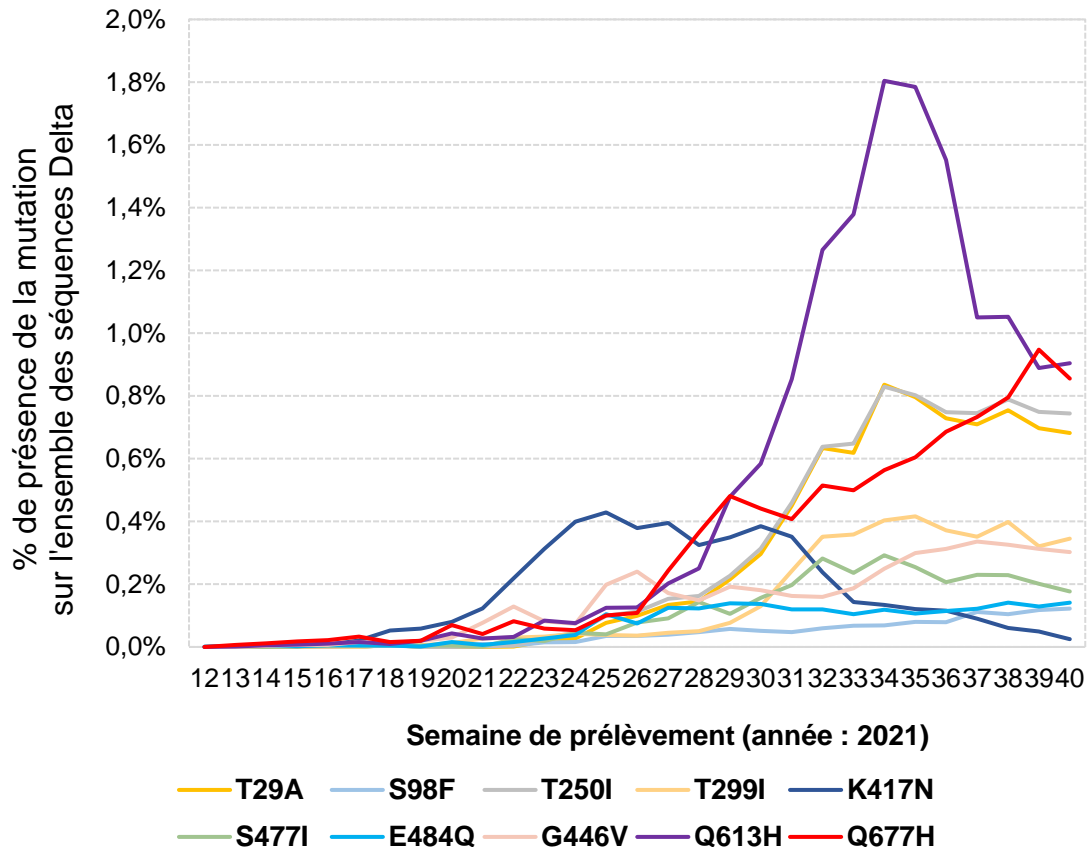


Figure 2 : Proportion de séquences appartenant à Delta (B.1.617.2 ou AY*) portant certaines mutations d'intérêt, par semaine de prélèvement, au niveau international (source : GISAID au 21/10/2021)



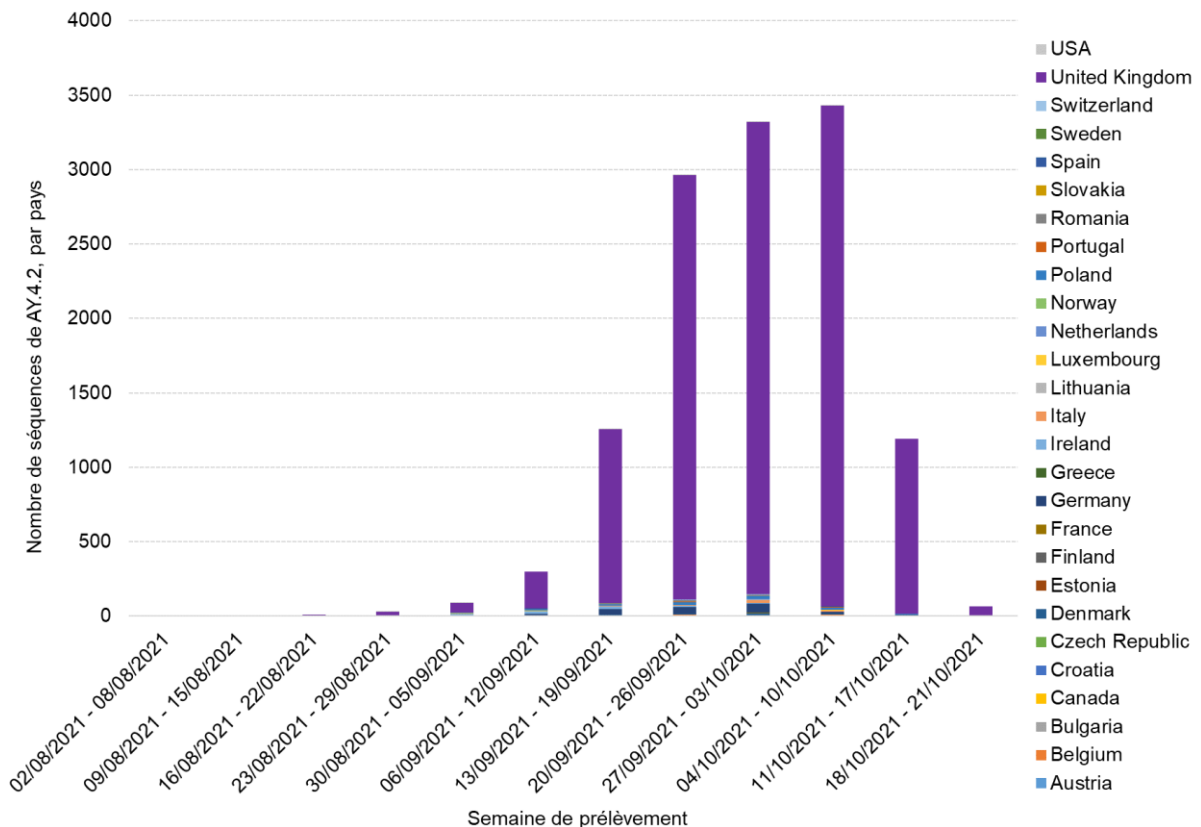
2. Situation épidémiologique du sous-lignage AY.4.2 à l'international

Au 21/10/2021, environ 13 000 séquences correspondant à AY.4.2 ont été déposées dans la base de données virologiques internationale GISAID (extraction de 21/10/2021, 13h00), avec des premières détections remontant au printemps 2021, au Royaume-Uni. A noter qu'en raison de la mise à jour très récente de la nomenclature PANGOLIN (le 21/10/21), il est probable que ce chiffre évolue en raison d'une réattribution rétrospective de séquences à ce sous-lignage. Si ce variant semble avoir émergé il y a déjà plusieurs mois, sa détection semble progresser de façon notable depuis septembre, très majoritairement au Royaume-Uni (Figure 3). A l'heure actuelle, la majorité des séquences AY.4.2 de GISAID proviennent du Royaume-Uni (96%), suivi par l'Allemagne (1,3%), la Pologne (0,6%), l'Irlande (0,4%), l'Italie (0,4%) et le Danemark (0,3%), et avec 12 séquences provenant de France (0,1%).

UK Health Security Agency (UKHSA) a publié des résultats préliminaires sur AY.4.2 dans son "Technical briefing 26" (au 22/10/2021). Leur définition de AY.4.2 pour la surveillance est : un génome correspondant à la définition de cas de Delta et comportant deux des trois mutations orf1ab:A2529V, S:Y145H et S:A222V. Ce rapport note une augmentation de la fréquence de AY.4.2 au cours du temps, avec 3.8%, 5.2%, et 5.9% des cas de Delta en Angleterre pour les semaines 38, 39 et 40, respectivement. Une disparité de prévalence de AY.4.2 assez importante est observée entre les différentes régions anglaises (taux de détection variant de 2,2 à 19,7% parmi l'ensemble des séquences). Certains de cas de AY.4.2 dénombrés au Royaume-Uni sont importés, avec 32 pays d'origine différents. Le taux de croissance de AY.4.2 calculé à partir des données épidémiologiques est supérieur de 17% par rapport aux autres sous-lignages de Delta, mais le taux de croissant est très dépendant du contexte épidémiologique et n'indique pas forcément de différence biologique.

D'autres données préliminaires sur les transmissions secondaires et les hospitalisations sont fournies dans ce rapport, mais les effectifs sont encore trop faibles pour tirer des conclusions.

Figure 3 : Nombre de séquences correspondant au sous-lignage AY.4.2, par pays et par semaine de prélèvement¹ (source : GISAID).



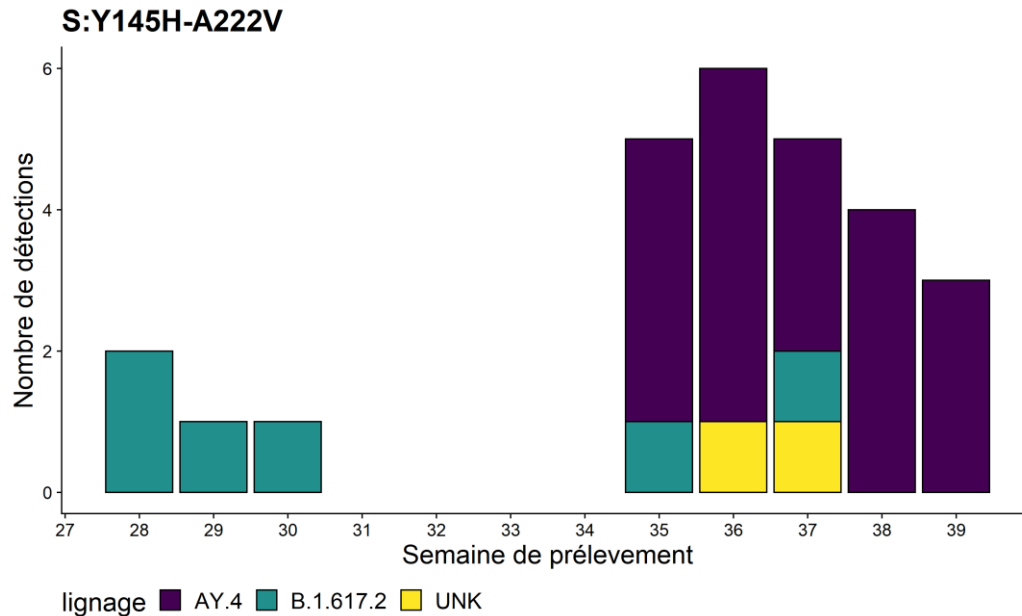
3. Situation épidémiologique du sous-lignage AY.4.2 en France

Le lignage AY.4.2 n'étant pas encore intégré dans la majorité des programmes d'analyse bio-informatique (y compris ceux utilisés dans les laboratoires séquenceurs français), une approximation des séquences pouvant correspondre à ce sous-lignage a été faite en cherchant dans la base de données EMERGEN les variants AY.4 porteurs des mutations Y145H et A222V. Cependant, cette technique est une approximation, car tous les AY.4.2 ne sont pas porteurs de ces deux mutations et tous les virus porteurs de ces deux mutations ne sont pas des AY.4.2.

En France, la base de données EMERGEN (au 18/10/2021) a permis d'identifier **19 séquences ayant ce profil caractéristique de AY.4.2, c'est à dire des variants AY.4 porteurs des mutations Y145H et A222V, toutes avec une date de prélèvement se situant entre les semaines 35 et 39** (à noter que les données de séquençage disponibles à partir de la semaine 40 sont encore très préliminaires). Les mutations Y145H et A222V ont aussi été identifiées dans 6 séquences supplémentaires correspondant à B.1.617.2 (Figure 4). Ces séquences représentent moins de 0,02% des variants Delta et 0,5% des AY.4 détectés depuis la semaine 35 (30/08/2021).

¹ Si la date de prélèvement n'est pas indiquée, utilisation par défaut de la date de dépôt dans GISAID

Figure 4 : Nombre de séquences correspondant à Delta portant les mutations Y145H et A222V, par semaine de prélèvement et par lignage, France entière (source : base EMERGEN)



La majorité des prélèvements des 19 séquences possiblement AY.4.2 proviennent d'Île-de-France (16/19). Cependant, sur un nombre de détections aussi faible, la surreprésentation de cette région est à interpréter avec précaution. Parmi ces 19 séquences, 17 ont été réalisées dans le cadre des enquêtes Flash, correspondant à une prévalence inférieure à 0,3% lors de chacune des enquêtes Flash concernées.

D'après les informations disponibles dans la base de données EMERGEN, au moins deux patients infectés par ce variant étaient vaccinés et aucun cas n'aurait été prélevé dans le cadre d'une investigation de cluster, d'un retour de voyage ou d'une admission en réanimation. Les dates de prélèvements sont étalées sur la période du 31/08 au 01/10/2021. Rien à ce stade n'indique que ces cas soient liés. A ce stade, le nombre de cas de AY.4.2 est encore trop faible pour réaliser des analyses plus fines, mais le suivi de leurs caractéristiques sera essentiel pour évaluer l'impact de ce sous-lignage en santé publique (transmissibilité, sévérité, échappement vaccinal) par rapport aux autres sous-lignages de Delta.

Pour conclure sur la situation française liée à ce variant, il est sporadiquement détecté depuis le mois d'août, mais de façon très minoritaire par rapport aux autres sous-lignages de Delta. Le fait qu'il ait été détecté lors de plusieurs enquêtes Flash successives indique toutefois une possible circulation à bas bruit dans la communauté, notamment en Ile-de-France, mais sans signal en faveur d'une diffusion significative à ce stade. Cette situation est comparable à celle d'autres pays européens, notamment l'Allemagne ou le Danemark (où il est intéressant de noter que sa détection semble diminuer au cours des dernières semaines).

4. Conclusion

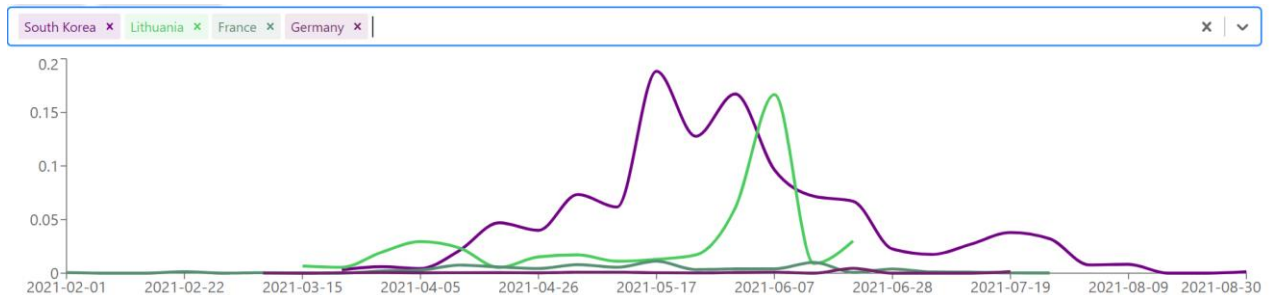
Toute augmentation récente et rapide de la part d'un variant donné par rapport à l'ensemble des autres souches virales circulantes est un signal à suivre de près, car elle peut être liée à une compétitivité accrue (transmissibilité augmentée, échappement à l'immunité post-vaccinale). A ce titre, l'évolution du sous-lignage AY.4.2, dont la fréquence parmi l'ensemble des prélèvements séquencés a été multipliée par 10 en une dizaine de semaines au Royaume-Uni, fait l'objet d'un suivi renforcé au niveau international et en France.

Les autorités sanitaires anglaises (UKHSA) réalisent actuellement des analyses expérimentales et épidémiologiques pour caractériser le risque lié à ce variant, mais n'ont à ce stade donné aucune conclusion quant à une transmissibilité augmentée de AY.4.2 par rapport aux autres sous-lignages de Delta. L'OMS

considère toujours l'ensemble des sous-lignages de Delta comme un unique VOC, en l'absence de données probantes sur un impact phénotypique différent par rapport au lignage d'origine (B.1.617.2).

Il est important de noter que l'augmentation subite de la circulation d'un variant du SARS-CoV-2 peut être due à différents facteurs, intrinsèques (transmissibilité accrue) ou extrinsèques à ce variant. Parmi les facteurs extrinsèques possibles, un évènement fondateur (« *founding effect* ») peut conduire à la diffusion rapide d'un variant dans une population, notamment après un ou plusieurs clusters de grande taille. Par exemple, le VUM B.1.620 s'est propagé de façon significative mais limitée dans le temps dans plusieurs pays, notamment la Corée du Sud et la Lituanie, atteignant près de 20% de prévalence au pic de sa diffusion (Figure 4). Dans d'autres pays et notamment en France, en l'absence d'évènement de super-propagation, ce variant n'a jamais circulé de façon notable.

Figure 4 : Fréquence de détection du VUM B.1.620 parmi l'ensemble des séquences déposées dans GISAID en Corée du Sud, Lituanie, France et Allemagne (source : <https://cov-spectrum.ethz.ch>, d'après les données GISAID)



Le même phénomène a également été observé avec le VOC Gamma en juin-juillet 2021 au Luxembourg (où ce variant a été ponctuellement majoritaire avant d'être remplacé par Delta) et dans certaines zones de la région Grand-Est, frontalières du Luxembourg.

A ce stade rien n'indique que l'augmentation de l'incidence des cas confirmés de COVID-19 actuellement observée en Angleterre soit uniquement due à la diffusion du variant AY.4.2. Parmi les facteurs pouvant expliquer cette tendance, l'arrêt quasi-total des mesures de contrôle de l'épidémie dans ce pays depuis le mois de juillet ainsi que la saison actuelle, qui favorise la circulation des virus respiratoires en grande partie du fait du changement de mode de vie par rapport à l'été, contribuent certainement de façon majeure à cette dynamique.

Pour conclure, la situation épidémiologique et l'état des connaissances sur le sous-lignage AY.4.2 sont suivis de près au niveau national et international, et feront l'objet d'actualisations régulières. **A ce stade, aucune donnée probante n'indique un impact phénotypique de ce variant différent par rapport aux autres sous-lignages de Delta, tous considérés comme VOC au même titre que B.1.617.2.** Le système de surveillance génomique français, en particulier les enquêtes Flash, a démontré sa capacité à détecter ce variant, alors même que sa présence en France est actuellement très faible.