
**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 26/01/2022

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. **Dashboard InfoCovidFrance**), 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.

Table des matières

1.	Point-clés de l'analyse de risque en date du 26/01/2022.....	2
2.	Connaissances disponibles sur les VOC, VOI et VUM	3
2.1.	VOC Alpha, Beta, Gamma et Delta	3
2.2.	VOC Omicron.....	4
	Situation épidémiologique internationale	4
	Sous-lignages du VOC OMICRON	4
	Transmission.....	5
	Efficacité de la réponse immunitaire	6
	Sévérité.....	6
2.3.	VOI Lambda, Mu et B.1.640	7
2.4.	VUM B.1.1.318 et C.1.2.....	8
3.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt ciblées par le criblage en France	8
4.	Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique	9
4.1.	En France métropolitaine	9
4.2.	Dans les DROM.....	12
5.	Conclusion au 26/01/2022	13
	Références	14

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 26/01/2022

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, 3 comme VOI et 2 comme VUM. Aucun changement n'a été apporté par rapport à la précédente analyse de risque.

Surveillance par criblage des mutations d'intérêt :

- Les **résultats de criblage** illustrent le remplacement de Delta par Omicron sur l'ensemble du territoire ;
- La proportion de prélèvements positifs criblés avec **la mutation L452R** (portée principalement par le variant Delta) continue de diminuer, avec 1% en semaine 02 (vs 4% en semaine 01) ;
- En semaine 02, la proportion de prélèvements criblés **A0C0** (ne portant ni E484K ni L452R, correspondant à une suspicion d'Omicron) continue d'augmenter (98% vs 96% en semaine 01). La proportion de prélèvements criblés **D1** (DEL69/70 et/ou K417N et/ou S371L-S373P et/ou Q493R, correspondant à une forte suspicion d'Omicron), augmente aussi, avec 98% en semaine 02 (vs 95% en semaine 01).

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

- Les données de séquençage confirment une augmentation rapide de la diffusion du **VOC 21K/L/M Omicron (B.1.1.529, BA.*)** en France métropolitaine : il représentait 85% des séquences interprétables dans l'enquête Flash du 03/01/2022 et 96% dans celle du 10/01/2022. Cette évolution rapide est observée dans toutes les régions de France métropolitaine et en Outre-mer ;
- Les **études internationales** et la situation épidémiologique confirment un avantage d'Omicron par rapport à Delta en terme de **transmissibilité**. L'**efficacité vaccinale** est conservée contre Omicron après l'administration d'une dose de rappel, en particulier contre les formes sévères. Les investigations épidémiologiques indiquent aussi une **présentation clinique** spécifique pour Omicron, avec plus de symptômes respiratoire hauts et moins de perte de goût et d'odorat, ainsi qu'une **sévérité** moindre (risque d'hospitalisation et d'admission en soins intensifs jusqu'à 80% plus faible) ;
- Trois **sous-lignages du variant Omicron** ont été définis (BA.1, BA.2 et BA.3), BA.1 étant aujourd'hui majoritaire en France et dans le monde. Cependant, la progression de **BA.2** par rapport à BA.1 dans certains pays, en particulier au Danemark, suggère un possible avantage de transmission. Des études sont en cours, et les premiers résultats n'ont pas montré de différences de risque d'hospitalisation entre BA.1 et BA.2. En France, BA.2 est très peu détecté (0,3% lors de l'enquête Flash du 03/01 pour 68% de BA.1, 1% lors de l'enquête Flash du 10/01 pour 94% de BA.1) ;
- Le **VOC 21A/I/J Delta (B.1.617.22, AY*)** n'est plus identifié que dans 15% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 03/01/2022 et 4% de celles du 10/01/2022, une proportion qui continue de diminuer rapidement dans toutes les régions ;
- La circulation du **VOI 20A/C (B.1.640)** se poursuit en France métropolitaine mais à des niveaux faibles, avec 0,1% pour l'enquête Flash du 03/01/2022. Il n'a pas été détecté lors de l'enquête Flash du 10/01. Plusieurs cas ont aussi été détectés à La Réunion et en Guyane.

Tableau 1 : Classement des variants au 26/01/2022 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 S49 (06/12)	21G (C.37, Lambda) Non détecté depuis Flash #16 (20/07)	20B (B.1.1.318) Non détecté depuis Flash S49 (06/12)
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)	20D (C.1.2) Jamais détecté lors d'enquêtes Flash
20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma) Non détecté depuis Flash #24 (14/09)	20A/C (B.1.640) < 0,1% des séquences (Flash S01)	
21A/I/J (B.1.617.2/AY.*, Delta) 15% des séquences (Flash S01)		
21K/L/M (B.1.1.529/BA.*, Omicron) 85% des séquences (Flash S01)		

Mise à jour de l'analyse de risque au 26/01/2022. 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 S01-2022 réalisée le 03/01/2021 : données sur 1466 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, Gamma et Delta

Au cours de l'été 2021, 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). Delta est resté ultra-majoritaire dans le monde jusqu'à l'émergence du VOC Omicron, pour voir ensuite sa prévalence diminuer rapidement : il représentait 9,8% (37 442 / 381 988) des séquences déposées sur GISAID entre le 25/12/2021 et le 24/01/2022, contre 74% (4 105 362 / 7 383 482) pour la période du 25/11 au 24/12/2021 (1). Alpha (N=4), Beta (N=0) et Gamma (N=28) n'ont été que peu détectés sur la période du 25/12/2021 au 24/01/2022. 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 Omicron

Situation épidémiologique internationale

La situation mondiale est caractérisée par l'**émergence et la diffusion rapide du VOC Omicron** à l'échelle globale (1). La majorité des pays rapportent aujourd'hui une diffusion communautaire d'Omicron. Ce variant représentait 90% (342 511 / 381 988) des séquences déposées sur GISAID entre le 25/12/2021 et le 24/01/2022, contre 25% (555 818 / 7 383 482) pour la période du 25/11 au 24/12/2021. Ces données doivent cependant être interprétées à la lumière des différences entre les systèmes de surveillance des différents pays, en particulier les capacités de séquençage, les délais de soumission et les biais de sélection des échantillons.

Un rebond épidémique global est aussi observé actuellement, avec une augmentation du nombre de cas dans les six régions de l'OMS (1). Le nombre de décès liés au COVID-19 semble rester stable, ce qui est cohérent avec la diminution du risque de formes sévères avec Omicron par rapport à Delta (2).

Sous-lignages du VOC OMICRON

Au 24/01/2022, le VOC Omicron inclut un lignage parental (B.1.1.529, clade 21M) et ses trois sous-lignages : BA.1 (clade 21K), BA.2 (clade 21L) et BA.3 (pas de clade spécifique, inclus dans 21M). Un sous-lignage de BA.1, appelé BA.1.1, caractérisé par mutation R346K (présente chez Mu et B.1.640), a lui aussi été défini (3). La définition des sous-lignage BA.1 et BA.2 dans l'outil de classification PANGOLIN date du 01/12/2021, et le sous-lignage BA.2 est inclus dans les analyses de risque variants du 15/12/2021 et du 05/01/2022 (4). BA.2 possède dans la protéine Spike 28 mutations et une délétion qui ne sont pas présentes chez BA.1, différences détaillées dans l'**analyse de risque variants du 15/12/2021** (5). La différence la plus essentielle est l'absence de la délétion 69-70 chez BA.2 car certains pays, dont l'Afrique du Sud et le Royaume-Uni, utilisent la détection de cette délétion (via le S gene target failure, SGTF) comme proxy pour détecter Omicron. Ainsi, le SGTF ne permet pas d'identifier toutes les souches Omicron, comme initialement recherché, mais seulement BA.1 (et BA.3, même si ce sous-lignage est encore très peu détecté). En revanche, aucune différence de sensibilité des tests de diagnostic (PCR et tests antigéniques) pour le SARS-CoV-2 entre BA.1 et BA.2 n'a été décrite à ce jour.

A l'échelle mondiale, le sous-lignage BA.1 est majoritaire, avec 96% des 342 511 séquences Omicron déposées sur GISAID entre le 25/12/2021 et le 24/01/2022. La proportion de BA.2 a légèrement augmenté depuis le mois précédent : elle était de 2,3% entre le 24/11 et le 24/12/2021, contre 3,4% entre le 25/12/2021 et le 24/01/2022 (données : GISAID au 24/01/2022, à analyser à la lumière des différences entre les pays en terme de volume de séquençage). BA.2 semble circuler de manière assez importante en Inde et en Asie du Sud-Est, mais les capacités de séquençages dans ces pays sont limitées et ne permettent pas un suivi très précis (Figure 1). Seules 89 séquences correspondant au sous-lignage BA.3 sont disponibles sur la base de données internationale GISAID (au 24/01/2022) (6). En Europe, BA.2 est détecté à des niveaux faibles dans la majorité des pays d'Europe du nord et de l'ouest. Cependant, au Danemark, BA.2 semble remplacer progressivement BA.1, en représente aujourd'hui plus de la moitié des cas d'infection par Omicron dans le pays (7). En Suède et en Norvège, la proportion de BA.2 par rapport à BA.1 semble aussi augmenter (Figure 1). Au Royaume-Uni, le nombre de cas de BA.2 identifiés par séquençage reste faible, mais une légère augmentation du nombre de cas de BA.2 a été observée au cours des dernières semaines. De plus, la proportion de tests positifs pour le SARS-CoV-2 étant négatifs pour le SGTF (soit ne portant pas la délétion 69-70), qui correspondraient à BA.2, est elle aussi en augmentation (5% au 01/01/2022) (8).

Le nombre relativement important de mutations différentes entre BA.1 et BA.2 pourrait laisser craindre des caractéristiques fonctionnelles différentes de ces deux sous-lignages. La situation du Danemark, où le remplacement de BA.1 par BA.2 semble coïncider avec un rebond de l'incidence, pose la question d'une plus grande transmissibilité de BA.2 par rapport à BA.1. Toutefois, il est important de noter que le pays avait levé l'ensemble des mesures en septembre 2021 et n'en a réintroduit certaines que mi-novembre 2021. A ce jour, les autorités Danoises n'ont pas d'explications à ce phénomène, mais des analyses de transmission sont en

cours. L'augmentation de la détection de BA.2 dans plusieurs pays européens suggère un avantage de BA.2 en terme de transmission, même si le remplacement d'un sous-lignage par un autre a déjà été observé pour d'autres variants sans différences majeures en terme de caractéristiques entre les sous-lignages. De plus, si BA.2 a été identifié en Asie, en Norvège et en Suède sur une période où l'incidence était en hausse, cela n'implique pas forcément une relation causale (1, 8). En terme de sévérité, les données préliminaires du Danemark ont montré un taux d'hospitalisation équivalent entre BA.1 et BA.2 (7). Des analyses préliminaires au Royaume-Uni ont montré un taux d'attaque secondaire supérieur pour BA.2 par rapport à BA.1 (13,4% vs 10,3%) mais une efficacité vaccinale contre les infections symptomatiques similaires pour les deux sous-lignages (9, 10). D'autres études sont en cours pour évaluer plus précisément la transmissibilité, la sévérité et l'échappement à la réponse immunitaire de BA.2 par rapport à BA.1. A ce jour, aucune différence de classification n'est faite entre les sous-lignages d'Omicron.

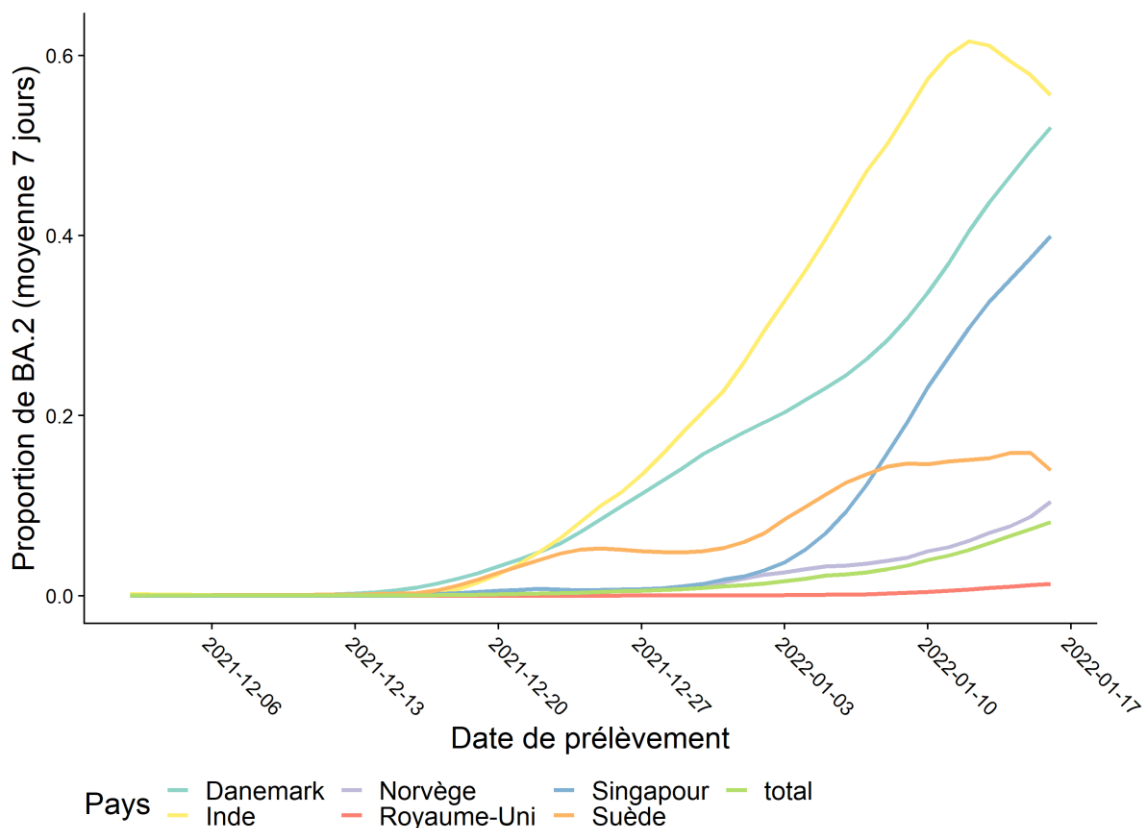


Figure 1 : La proportion des cas de BA.2 parmi le nombre total de séquences déposées sur GISAID, par pays. Données du 24/01/2022 dans <https://cov-spectrum.org/>.

Transmission

La diffusion rapide d'Omicron dans le monde et des analyses épidémiologiques dans différents pays ont montré qu'Omicron présentait une transmissibilité accrue par rapport aux précédents variants (1). Cet avantage de croissance est en partie lié à ses propriétés d'évasion à la réponse immunitaire, comme montré par une étude sud-africaine, ces propriétés permettant à ce variant d'infecter à la fois les individus guéris et les individus entièrement vaccinés (11).

Des différences entre Omicron et les autres variants ont aussi été observées en terme de cinétique d'infection. Une étude menée aux Pays-Bas a montré un intervalle sériel (temps entre deux cas) plus court pour les cas détectés avec « S Gene Target Failure » (SGTF, détection de la délétion 69-70 utilisée comme proxy d'Omicron par certains pays) par rapport aux cas non-SGTF, suggérant que l'avantage de transmissibilité

d'Omicron (ici le sous-lignage BA.1 uniquement) est en partie dû à un intervalle sériel plus court (12). L'interprétation des titres viraux infectieux quantitatifs peut donner un aperçu détaillé de la cinétique d'excrétion du virus. La vaccination était associée à des titres infectieux plus faibles pour Delta et Omicron par rapport à d'autres variants et à une élimination plus rapide du virus pour Delta, indiquant que la vaccination réduirait également le risque de transmission. Pour Omicron, les cas d'échecs vaccinaux investigués avaient une charge virale similaire à celle observée avec Delta, cette étude suggère donc que la forte infectiosité d'Omicron n'est pas due à l'augmentation de la charge virale et que d'autres mécanismes y contribuent (13).

Efficacité de la réponse immunitaire

Plusieurs études montrent que l'efficacité de la réponse immunitaire post-vaccination ou post-infection contre les infections symptomatiques est réduite pour Omicron par rapport aux autres variants et qu'elle tend à diminuer avec le temps (1, 8, 14, 15). Par conséquent, un plus grand nombre de personnes vaccinées sont susceptibles à l'infection et une tendance à l'augmentation des cas de réinfections a été observée par plusieurs pays (Royaume-Uni, Danemark, Afrique du Sud et Israël) (1). Toutefois, ces études montrent également que la vaccination continue d'offrir un niveau élevé de protection contre les formes sévères et les hospitalisations liées au variant Omicron. Cette protection est plus importante chez les personnes qui ont reçu une dose de rappel par rapport à celles qui n'ont reçu qu'une primo-vaccination complète. Une intensification des campagnes de rappel pourrait avoir un impact majeur dans l'atténuation de pic épidémique, mais pourrait ne pas être suffisant pour préserver les systèmes de santé dans certains contextes (16).

Si les titres d'anticorps neutralisants sont souvent utilisés comme une approximation de la protection contre l'infection, la réponse immunitaire cellulaire, en particulier la réponse T, joue également un rôle essentiel contre les infections virales, notamment pour la prévention des formes sévères. Une étude américaine a montré chez les individus vaccinés une réponse T CD4+ et CD8+ durable et ayant une cross-réactivité similaire avec Omicron et avec Delta (17). Cette spécificité similaire des lymphocytes T pour Omicron par rapport aux autres variants (Wuhan, Beta et Delta) a été confirmée par une étude des Pays-Bas réalisée chez des individus vaccinés ou précédemment infectés, et ce malgré une diminution drastique de la neutralisation par les anticorps (18). Une étude norvégienne a montré que les participants vaccinés puis infectés lors d'un événement « superspreader » présentaient une forte réactivation de l'immunité humorale et cellulaire préexistante (due à la vaccination et ciblant la protéine Spike), mais aussi une réponse T *de novo* ciblant des antigènes non-Spike suggérant la possibilité d'établissement d'une immunité large et durable (19). Ces résultats soulignent le rôle majeur de la réponse T dans la réponse globale à Omicron, face auquel les propriétés neutralisantes des anticorps sont fortement diminuées.

L'immunisation hétérologue avec un vaccin inactivé suivi d'un vaccin à ARNm augmente nettement les niveaux d'anticorps spécifiques et les réponses des cellules B et T. Etant donné l'importance du rôle de ces derniers, ce schéma hétérologue pourrait donc accroître la protection contre les variants émergents du SARS-CoV-2, dont Omicron, au même titre que l'administration d'une dose de rappel chez les sujets vaccinés avec un vaccin ARN messager (10). Ce type de schémas pourrait être essentiel dans les pays en développement, qui ont majoritairement eu accès à des vaccins inactivés globalement moins efficaces.

Sévérité

Plusieurs études britanniques ont observé un risque d'hospitalisation plus faible chez les cas infectés par Omicron par rapport à Delta, avec jusqu'à 81% de réduction du risque d'hospitalisation après trois doses de vaccin (20). Des résultats similaires ont été publiés aux États-Unis, au Canada et en Afrique du Sud, avec un risque d'admission en soins intensifs inférieur de 67 à 83 % (21-23). Une étude anglaise a observé un risque plus faible d'hospitalisation (réduction de 50%) et de décès pour les cas infectés par Omicron que par Delta au sein de résidents d'ESMS (24). Trois études menées en Afrique du Sud ont comparé la vague à dominante Omicron aux vagues précédentes. Ils ont observé au cours de la vague Omicron des hospitalisations moins nombreuses, des cas moins graves, un risque d'hospitalisation plus faible et une durée du séjour à l'hôpital plus courte (3 jours contre 7-8 jours) (25-27). Mais cette vague Omicron a touché une population plus jeune

et présentant moins de comorbidités que les vagues précédentes, ce qui pourrait contribuer à ce faible taux d'hospitalisation. Des analyses similaires sont en cours à Santé publique France (28).

Cette diminution du risque de formes sévères avec Omicron peut être due à des facteurs intrinsèques (mécanismes de pathogénicité différents) ou extrinsèques (par exemple protection liée à la vaccination). Une étude de Hong Kong a montré qu'Omicron infectait plus rapidement les cellules des bronches mais moins efficacement les cellules pulmonaires par rapport à Delta, ce qui pourrait être un facteur de moindre pathogénicité et/ou de transmissibilité accrue (29). Plusieurs études sur des modèles animaux sont également en faveur d'une moindre sévérité intrinsèque de l'infection par Omicron (30-32). En effet, ces données ont montré une présentation clinique moins grave, ainsi qu'une charge virale plus faible dans les voies respiratoires inférieures, avec Omicron par rapport aux variants précédents du SARS-CoV-2.

Une étude anglaise a observé une présentation clinique différente pour Omicron comparé aux formes de COVID-19 observées jusqu'à présent. Les formes cliniques d'une infection par Omicron étaient caractérisées par une fréquence plus faible de perte de goût ou d'odorat et une évolution vers des symptômes moins spécifiques, qui pourrait constituer une difficulté pour la surveillance syndromique de la COVID-19 (33).

2.3. *VOI Lambda, Mu et B.1.640*

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). Ces deux VOI ne sont presque plus jamais détectés au niveau mondial (1 et 0 des 381 988 séquences déposées sur GISAID entre le 25/12/2021 et le 24/01/2022, respectivement).

Au total, 519 séquences du **VOI B.1.640** ont été déposées dans la base de données internationale GISAID au 24/01/2022, dont 73% proviennent de France (380, Figure 2).

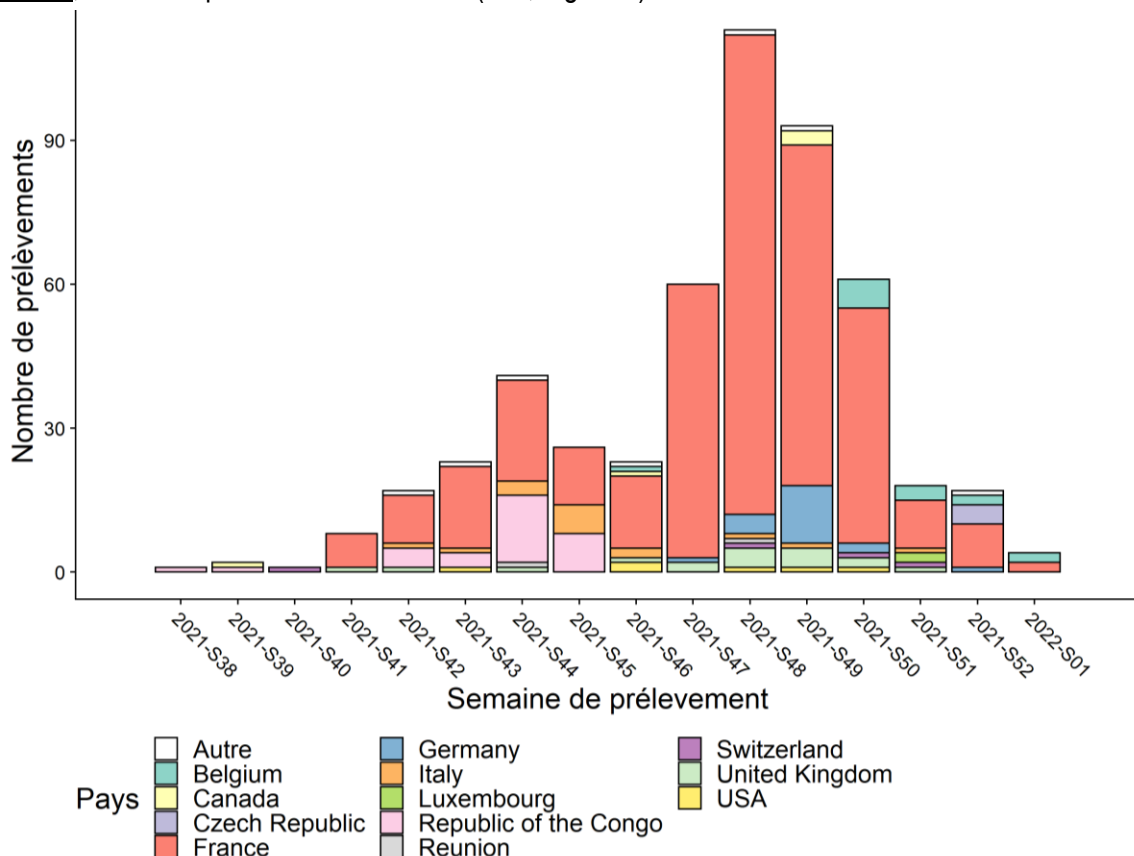


Figure 2 : Nombre de séquences B.1.640, par pays et par semaine de prélèvement (source : GISAID, au 24/01/2022). Les pays qui ont déposé une seule séquence sont regroupés dans la catégorie « autre ».

Les autres pays ayant identifié ce virus sont la République du Congo (N=31), le Royaume-Uni (N=22) et l'Allemagne (N=20). cas de B.1.640 a aussi été identifié en République Tchèque, sans aucun lien des cas avec un retour de voyage (34). Cependant, d'autres pays d'Europe, d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Nord, dont certains ont des capacités de séquençage limitées, ont détecté ce variant, ce qui pourrait suggérer une sous-estimation de la circulation de B.1.640. Un cluster de Les séquences de B.1.640 identifiées correspondent majoritairement au sous-lignage B.1.640.1 avec 482 séquences sur 519 (93%). Seules 36 séquences du sous-lignage B.1.640.2 étaient disponibles sur la base de données GISAID au 24/01/2021, dont 23 provenant de France et 3 du Royaume-Uni (35). Le sous-lignage B.1.640.2 est caractérisé par la présence de la mutation E484K, pour laquelle un impact sur l'échappement à la réponse immunitaire a été montré. Mais à ce jour, aucune différence entre les caractéristiques de B.1.640.2 et de B.1.640.1 n'a été démontrée, ils sont donc considérés comme un même variant.

2.4. VUM B.1.1.318 et C.1.2

Les **20B (B.1.1.318)** et **20D (C.1.2)** n'ont pas été détectés à l'international sur la période du 25/12/2021 et le 24/01/2022 (d'après la base de données internationale GISAID au 24/01/2022).

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

Une description de la stratégie de criblage déployée en France et de ses évolutions au cours du temps est disponible dans la section 3.1 de l'[analyse de risque variants du 05/01/2022](#). Les données de criblage sont disponibles en Open Data sur [GEODES](#) et [data.gouv](#).

En plus de la présence des mutations E484K (A1) et L452R (C1), deux profils de criblage permettant de suspecter un variant Omicron sont inclus dans les indicateurs suivis par Santé publique France : A0C0 (absence de E484K et L452R, suspicion d'Omicron) et D1 (présence de del69-70 et/ou K417N et/ou S371L-S373P et/ou Q493R, suspicion forte d'Omicron, Figure 3).

- La proportion de détection de **la mutation E484K (A1)** se maintient à des niveaux très faibles depuis le début du mois d'août ; elle était de 0,15% en S03 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation ;
- La proportion de détection de **la mutation L452R (C1)**, présente majoritairement chez Delta, diminue rapidement depuis la semaine 50. Elle était de 1% en S03 contre 4% en S02 ;
- La proportion de résultats de criblage **A0C0** (absence des mutations E484K et L452R, suspicion d'Omicron) augmente en parallèle de la diminution de la L452R. Elle était de 98% en S03 contre 96% en S02 ;
- Au début de la mise en place de l'indication de criblage D, la proportion de résultats de criblage D1 (forte suspicion d'Omicron) pouvait être surestimée du fait d'un biais de sélection des prélèvements testés pour cette indication. Aujourd'hui, la proportion de **D1** est cohérente avec celle de A0C0 : elle était de 98% en S03 contre 95% en S02.

La stratégie de criblage actuellement déployée en France permet de détecter l'ensemble des souches d'Omicrons.

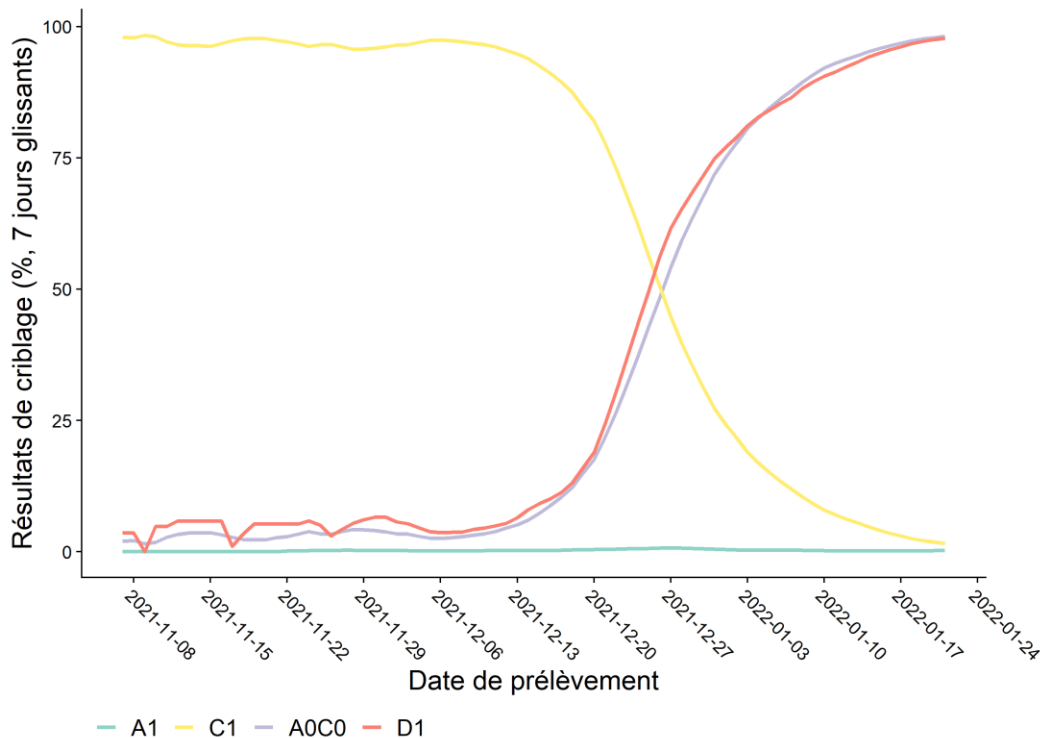


Figure 3 : Proportion de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés A1 (présence de E484K), C1 (présence de L452R), A0C0 (absence des mutations E484K et L452R) ou D1 (présence d'une des mutations associées à Omicron), par date de prélèvement, lissé sur 7 jours glissants, en métropole et dans les DROM (source : SIDEPA, au 26/01/2022).

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

4.1. En France métropolitaine

En France métropolitaine, la circulation des variants s'est d'abord caractérisée par une dominance du **VOC Alpha** (printemps 2021) puis un remplacement de celui-ci par le **VOC Delta** au cours de l'été 2021 (Figure 4). Les **VOC Beta** et **Gamma** n'ont pas été détectés au cours d'enquêtes Flash depuis Flash #24 (14/09/2021). Le dernier cas de **VOC Alpha** a été détecté au cours de Flash S49 (06/12/2021, <0,1% des séquences interprétables).

Delta est resté majoritaire de juillet à décembre 2021, représentant plus de 99% des séquences interprétables des enquêtes Flash #19 (10/08) à Flash S48 (29/11). Cependant, depuis la détection du **VOC Omicron** en France métropolitaine fin Novembre 2021, ce variant a augmenté au détriment du VOC Delta. Le VOC Omicron est devenu majoritaire à partir de l'enquête Flash S52 (27/12/2021), avec 71% des séquences interprétables pour Flash S52, 85% pour Flash S01-2022 (03/01/2022) et 96% pour Flash S02-2022 (10/01, données non consolidées, Tableau 2 et Figure 4). Le remplacement de Delta par Omicron était observé dans toutes les régions de France métropolitaine (Figure 5). Sur la période du 25/12/2021 au 24/01/2022, Omicron représentait 64% (Grand-Est) à 89% (Corse) de l'ensemble des séquences interprétables (source : base de données EMERGEN au 24/01/2022). Les séquences Omicron identifiées en France métropolitaine correspondent majoritairement au sous-lignée BA.1 : au 24/01/2022, seules 52 séquences BA.2 et aucune BA.3 ont été identifiées, pour plus de 22 000 BA.1 (données EMERGEN, toutes indications de séquençage confondues). Un total de 15 séquences BA.2 a été identifié au cours des enquêtes Flash, dont deux lors de Flash S52 (27/12, pour 3 472 BA.1), quatre lors de Flash S01-2022 (03/01, pour 1 012 BA.1) et neuf lors de Flash S02-2022 (10/02, pour 798 BA.1).

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S50 - Flash S02-2022, France métropolitaine. * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

Variant	Classement	Flash S50 (13/12/2021)		Flash S51 (20/12/2021)		Flash S52 (27/12/2021)		Flash S01† (03/01/2022)		Flash S02† (10/01/2022)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Alpha 20I (B.1.1.7, Q*)	VOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Beta 20H (B.1.351*)	VOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gamma 20J (P.1, P.1*)	VOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Delta 21A/I/J (B.1.617.2, AY*)	VOC	4195	89,8	2185	58,9	1554	29,2	220	15,0	38	4,5
Omicron 21K/L/M (B.1.1.529, BA*)	VOC	453	9,7	1515	40,9	3752	70,5	1245	84,9	807	95,5
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/C (B.1.640)	VOI	26	0,6	4	0,1	12	0,2	1	< 0,1	0	0
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		0	0	3	< 0,1	1	< 0,1	0	0	0	0

Nombre de séquences interprétables : Flash S50 : 4674; Flash S51 : 3707; Flash S52 : 5319; Flash S01 : 1466; Flash S02 : 845

†Les données de Flash S01-2022 et Flash S02-2022 sont préliminaires

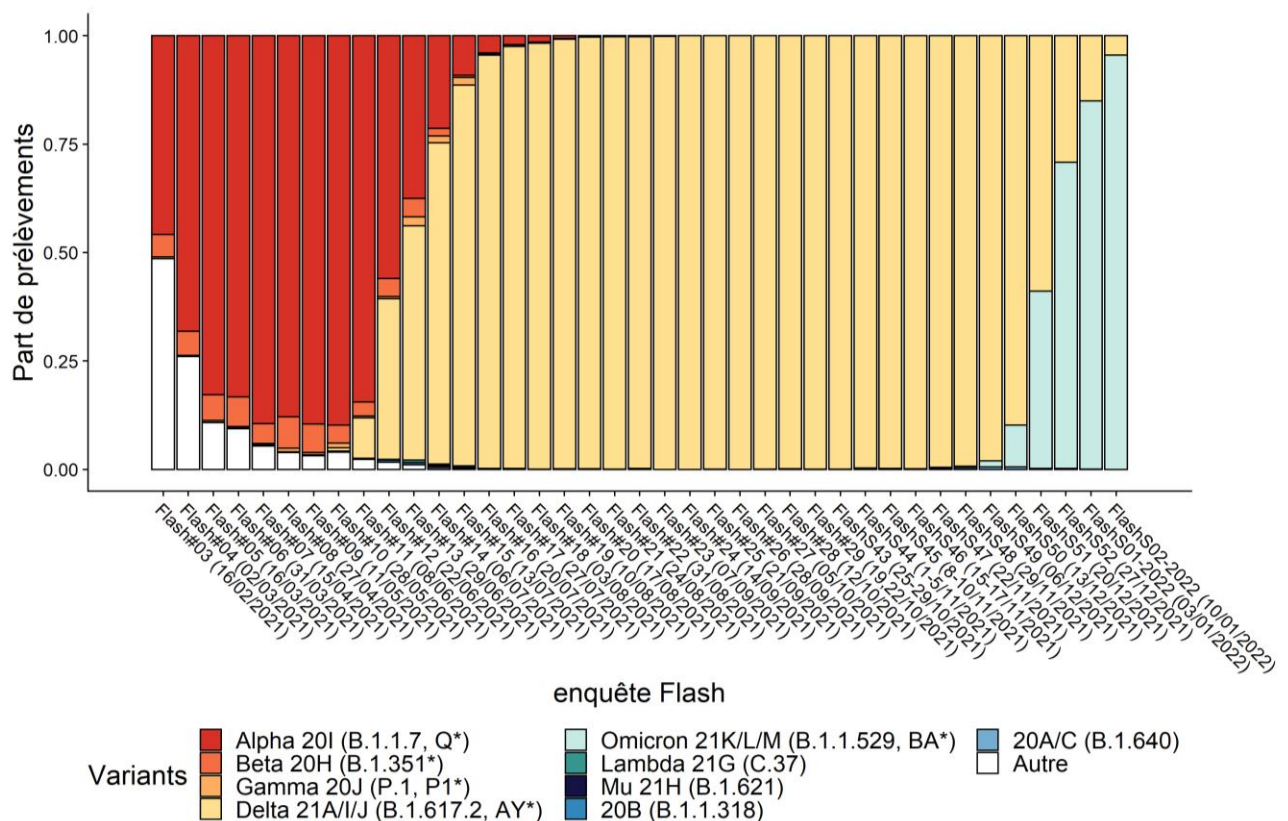


Figure 4 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 24/01/2022 à 12h). Les données Flash S01-2022 et Flash S02-2022 sont préliminaires

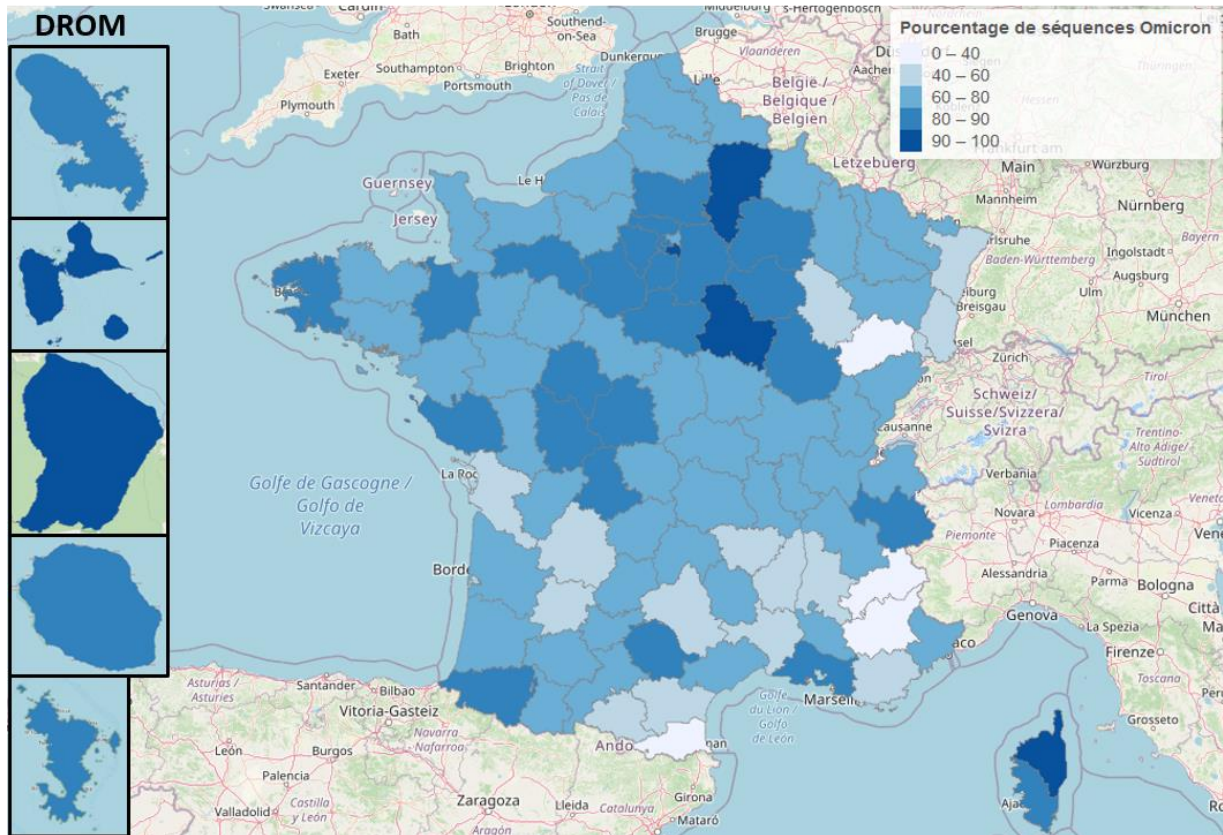


Figure 5 : Proportion des séquences Omicron parmi l'ensemble des séquences interprétables de la base EMERGEN sur la période du 25/12/2021 au 24/01/2022, par département de résidence (source : EMERGEN, au 24/01/2022 à 12h)

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 variant **20A/C B.1.640**, classé VOI à partir du 05/01/2022, continue à circuler en France métropolitaine : il représentait 0,2% des séquences interprétables pour l'enquête Flash S52, 0,1% pour Flash S01-2022 et n'a pas été détecté lors de l'enquête Flash S02-2022 (sur un nombre de séquences encore faible, Tableau 2). Depuis le début du mois d'octobre 2021, le VOI B.1.640 a été détecté dans 12 des 13 régions de France métropolitaine, avec le plus nombre de cas identifiés en Île-de-France (N=229), dans les Hauts-de-France (N=198) et en Normandie (N=162, Figure 6). Un point complet sur les caractéristiques des cas infectés par le VOI B.1.640 est disponible dans la [mise à jour de l'analyse de risque du 15/12/2021](#).

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.

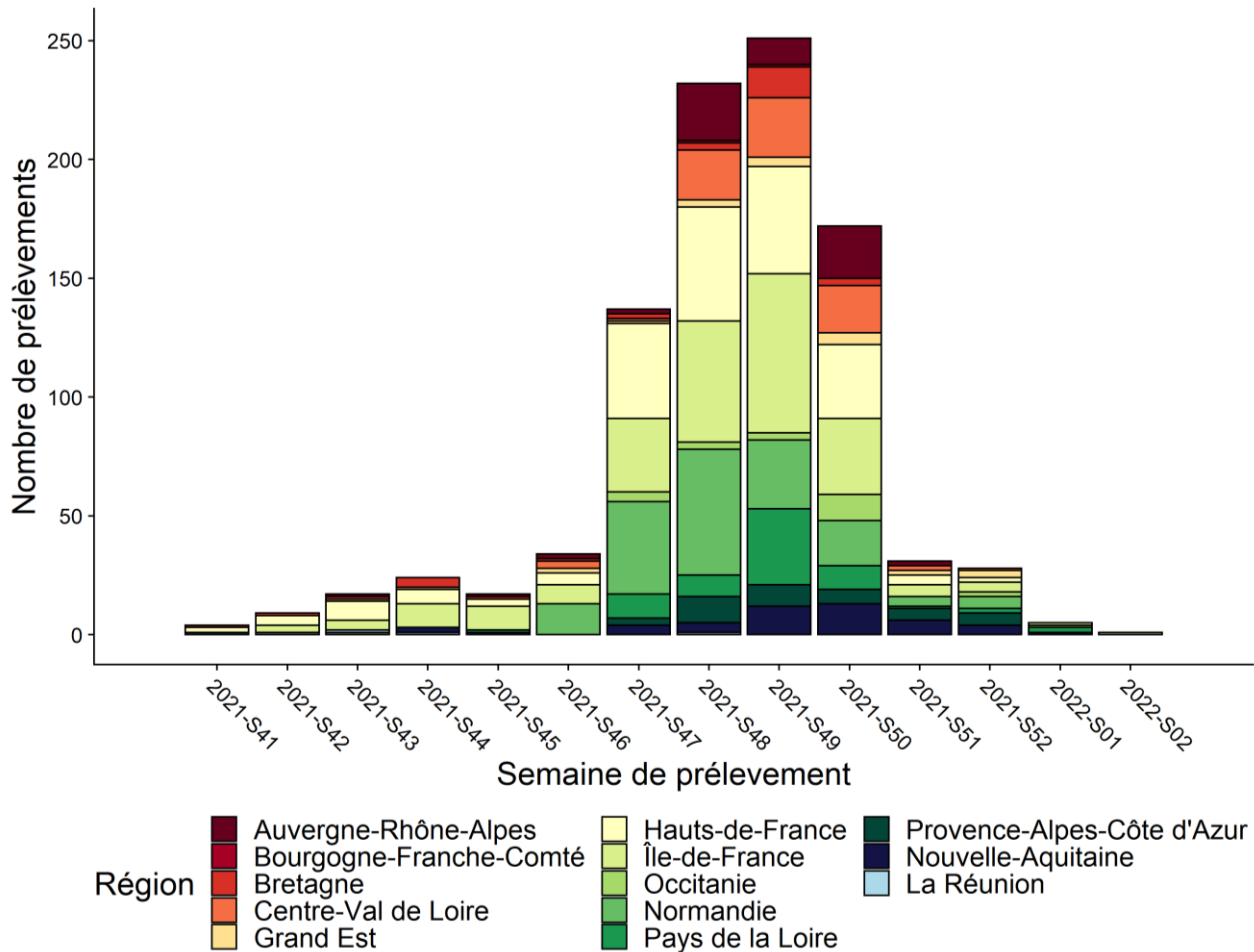


Figure 6 : Nombre de prélèvements séquencés classifiés comme VOI B.1.640, par région et par semaine de prélèvement (source : EMERGEN, au 24/01/2022 à 12h)

4.2. Dans les DROM

Les données de criblage indiquent que le **VOC Omicron** est déjà largement majoritaire dans les DROM. En S03, la proportion de tests de criblage AOC0 était de 95% à La Réunion, 96% en Guyane et 99% à Mayotte, en Martinique, et en Guadeloupe.

Au cours de l'été 2021, le VOC Delta avait aussi remplacé les variants qui étaient prédominants dans ces territoires (Alpha aux Antilles, Beta à la Réunion et à Mayotte, et Gamma en Guyane). Cependant, un remplacement rapide de Delta par Omicron est également observé dans les DROM par séquençage. Sur la période du 25/12/2021 au 24/01/2022, Omicron représentait 80% des séquences interprétables à Mayotte, 85% en Martinique, 87% à La Réunion, 94% en Guyane et 98% à la Guadeloupe (données EMERGEN au 24/01/2022, toutes indications de séquençage confondues). Parmi les prélèvements séquencés Omicron, la majorité appartenaient au sous-lignage BA.1, avec deux séquences BA.2 identifiées à La Réunion (S01) et une en Martinique (S02).

Au cours des enquêtes Flash S44 (01/11/2021) à S02-2022 (10/02/2022), seuls les VOC Delta et Omicron ont été détectés dans les DROM. Toutes indications de séquençage confondues, le VOI B.1.640 a aussi été détecté à la Réunion (3 cas) et en Guyane (1 cas).

5. Conclusion au 26/01/2022

Les données de surveillance des variants les plus récentes confirment le **remplacement du VOC Delta par le VOC Omicron**, tant en France qu'à l'international. Ce remplacement très rapide atteste d'une compétitivité plus élevée d'Omicron par rapport à Delta, portée par une transmission plus efficace. La **transmissibilité accrue** d'Omicron par rapport à Delta est liée, au moins en partie, à une divergence génétique permettant un échappement plus important à la réponse immunitaire, tant post-infection que post-vaccinale. Même si l'**efficacité vaccinale contre la transmission** est fortement diminuée face à Omicron, une certaine protection est conservée, en particulier sur la période qui suit la dose de rappel ; l'efficacité vaccinale vis-à-vis des hospitalisations et des décès reste par contre très élevée. Les données disponibles aujourd'hui ont montré une présentation clinique différente pour Omicron, associée à une **sévérité** moindre. Cependant, l'augmentation du nombre de cas (lié à la meilleure transmissibilité d'Omicron) pourrait, malgré un risque plus faible, maintenir une forte pression sur les systèmes de soin.

Comme observé auparavant avec le variant Delta, la circulation importante d'un variant est associée à une diversification génétique au sein de ce variant et à l'apparition progressive de sous-lignages. **Etant donnée la diffusion massive d'Omicron dans le monde, l'apparition de sous-lignages est un phénomène attendu.** A ce jour, trois sous-lignages ont été définis au sein du lignage parental B.1.1.529 : BA.1 (majoritaire), BA.2 (minoritaire) et BA.3 (très peu détecté). La divergence entre BA.1 et BA.2 est importante, en particulier au sein de la protéine Spike. Si des réflexions sont en cours pour déterminer si BA.2 doit être considéré comme un variant différent de BA.1, ils sont pour l'instant tous deux regroupés au sein du variant Omicron. Certains pays, en particulier le Danemark, ont vu **une augmentation de la part relative de BA.2 par rapport à BA.1**, ce qui serait en faveur d'un avantage de transmissibilité de BA.2. Mais le délai entre l'introduction de BA.1 et BA.2, plus faible au Danemark par rapport à d'autres pays, pourrait contribuer à la dynamique entre ces deux sous-lignages. Des analyses plus poussées sont en cours pour évaluer les caractéristiques de BA.2, et des résultats préliminaires indiquent un risque d'hospitalisation identique à celui de BA.1. Ces données comparatives BA.1/BA.2 sont nécessaires pour évaluer le risque posé par BA.2 en terme de santé publique.

Si Omicron est aujourd'hui très majoritaire en France, d'autres variants sont encore détectés. Le **VOC Delta** représentait 4% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 10/01/2022. Le **VOI B.1.640** est aussi toujours détecté, mais à des niveaux faibles. Ces variants, même s'ils représentent un nombre de cas limité, peuvent encore avoir un impact en santé publique, en étant à l'origine de clusters importants comme ceux identifiés pour le VOI B.1.640. De plus, l'apparition d'Omicron dans un contexte où Delta semblait hégémonique depuis plusieurs mois illustre la possibilité d'émergence de nouveaux variants, et il n'est pas exclu que cette situation se reproduise dans le futur.

Une circulation soutenue du SARS-CoV-2 reste un facteur majeur d'émergence de nouveaux variants. Certains pays disposent d'un ensemble d'outils de surveillance du SARS-CoV-2 et de mesures efficaces pour limiter sa circulation (vaccination, équipements de protection personnelle, mesures d'hygiène, préconisations spécifiques en cas de symptômes, de test positif ou de contact à risque). Mais d'autres pays, en particulier les pays où les moyens disponibles pour la santé sont limités, n'ont pas accès à ces outils et mesures. En particulier, l'accès aux vaccins (ou aux vaccins les plus efficaces) peut être limité. Le SARS-CoV-2 peut alors circuler de manière importante sans suivi ni épidémiologique ni génomique, ce qui favorise l'émergence de nouveaux variants, qui peuvent ensuite remettre en cause l'efficacité des mesures de contrôle disponibles. Diminuer ce risque d'émergence nécessite donc une gestion globale de la pandémie basée sur une solidarité internationale, afin que l'ensemble des pays aient accès aux outils de surveillance et de contrôle, en particulier les mesures de protection et les vaccins les plus efficaces.

La situation actuelle semble tendre vers une stabilisation en terme de profil des variants circulants, le variant Omicron devenant majoritaire. L'émergence d'autres variants, différents d'Omicron, n'est pas exclue et l'apparition de nouveaux sous lignage d'Omicron est possible. Afin d'identifier au plus vite de nouveaux variants, déterminer leurs caractéristiques et évaluer leur impact en santé publique, il est essentiel de conserver **une surveillance génomique efficace**, basée en France sur le consortium EMERGEN (36). La France traverse actuellement une vague épidémique importante, portée par la forte circulation du variant Omicron, et dont l'impact sur le système hospitalier et la mortalité reste encore incertain. Il est donc essentiel de **maintenir les efforts pour limiter la circulation du virus**, en respectant les gestes barrières et les recommandations en cas de diagnostic d'infection ou de contact étroit avec un cas. La poursuite des efforts de vaccination, qui reste efficace contre Omicron et en particulier contre les formes sévères, permettra aussi de réduire la circulation d'Omicron et son impact sur le système de soin.

Références

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 25 January 2022. Edition 76. 2022 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-january-2022>.
2. University JH. COVID-19 maps 2022 [Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. designations GP. Omicron sublineage with potentially beneficial mutation S:346K - issue #360 2021 [Available from: <https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/360>.
4. designations GP. Proposal to split B.1.1.529 to incorporate a newly characterised sibling lineage - issue #361 2021 [Available from: <https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/361>.
5. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 31 2021 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1040076/Technical_Briefing_31.pdf.
6. Desingu PA, Nagarajan K, Dhama K. Emergence of Omicron third lineage BA.3 and its importance. Journal of Medical Virology.n/a(n/a).
7. (SSI) SSI. Now, an Omicron variant, BA.2, accounts for almost half of all Danish Omicron-cases [Available from: <https://en.ssi.dk/news/news/2022/omicron-variant-ba2-accounts-for-almost-half-of-all-danish-omicron-cases>.
8. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 34. 2022. Last accessed 22/01/2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1046853/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf.
9. UKHSA. COVID-19 vaccine surveillance report. Week 4. 27 January 2022. 2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050721/Vaccine-surveillance-report-week-4.pdf.
10. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 35 - 28/01/2022 2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050999/Technical-Briefing-35-28January2022.pdf.
11. Grabowski F, Kocharczyk M, Lipniacki T. The spread of SARS-CoV-2 variant Omicron with the doubling time of 2.0–3.3 days can be explained by immune evasion. medRxiv. 2022:2021.12.08.21267494.
12. Backer JA, Eggink D, Andeweg SP, Veldhuijzen IK, van Maarseveen N, Vermaas K, et al. Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with Omicron variant compared to Delta variant in the Netherlands, 13 - 19 December 2021. medRxiv. 2022:2022.01.18.22269217.
13. Puhach O, Adea K, Hulo N, Sattonnet P, Genecand C, Iten A, et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated patients infected with SARS-CoV-2 WT, Delta and Omicron. medRxiv. 2022:2022.01.10.22269010.
14. UKHSA. COVID-19 vaccine surveillance report. Week 3. 20 January 2022. 2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1049160/Vaccine-surveillance-report-week-3-2022.pdf.
15. Hansen CH, Schelde AB, Moustsen-Helm IR, Emborg H-D, Krause TG, Mølbak K, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study. medRxiv. 2021:2021.12.20.21267966.

16. Hogan AB, Wu SL, Doohan P, Watson OJ, Winskill P, Charles G, et al. The value of vaccine booster doses to mitigate the global impact of the Omicron SARS-CoV-2 variant. medRxiv. 2022:2022.01.17.22269222.
17. Liu J, Chandrashekar A, Sellers D, Barrett J, Lifton M, McMahan K, et al. Vaccines Elicit Highly Cross-Reactive Cellular Immunity to the SARS-CoV-2 Omicron Variant. medRxiv. 2022:2022.01.02.22268634.
18. GeurtsvanKessel CH, Geers D, Schmitz KS, Mykytyn AZ, Lamers MM, Bogers S, et al. Divergent SARS CoV-2 Omicron-specific T- and B-cell responses in COVID-19 vaccine recipients. medRxiv. 2021:2021.12.27.21268416.
19. Kared H, Wolf A-S, Alirezaylavasani A, Ravussin A, Solum G, Tran TT, et al. Immunity in Omicron SARS-CoV-2 breakthrough COVID-19 in vaccinated adults. medRxiv. 2022:2022.01.13.22269213.
20. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing: Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529). 2021. Last accessed 22/01/2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1044481/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf.
21. Wang L, Berger NA, davis PB, Kaelber DC, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. medRxiv. 2022:2021.12.30.21268495.
22. Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, Brown KA. Early estimates of SARS-CoV-2 Omicron variant severity based on a matched cohort study, Ontario, Canada. medRxiv. 2021:2021.12.24.21268382.
23. Hussey H, Davies M-A, Heekes A, Williamson C, Valley-Omar Z, Hardie D, et al. Assessing the clinical severity of the Omicron variant in the Western Cape Province, South Africa, using the diagnostic PCR proxy marker of RdRp target delay to distinguish between Omicron and Delta infections – a survival analysis. medRxiv. 2022:2022.01.13.22269211.
24. Krutikov M, Stirrup O, Nacer-Laidi H, Azmi B, Fuller C, Tut G, et al. Severe outcomes in residents of Long Term Care Facilities following infection with SARS-CoV-2 Omicron variant (VIVALDI study). medRxiv. 2022:2022.01.21.22269605.
25. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. JAMA. 2021;Dec 30:e2124868. .
26. Davies M-A, Kassanje R, Rosseau P, Morden E, Johnson L, Solomon W, et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in the Omicron-driven fourth wave compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. medRxiv. 2022:2022.01.12.22269148.
27. Jassat W, Karim SA, Mudara C, Welch R, Ozougwu L, Groome M, et al. Clinical Severity of COVID-19 Patients Admitted to Hospitals in Gauteng, South Africa During the Omicron-Dominant Fourth Wave (December 29, 2021). The Lancet pre-print. 2021.
28. Santé publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 6 janvier 2022. 2022 [Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-6-janvier-2022>.
29. Michael CWC, Kenrie PYH, John H, Man-chun C, Ka-chun N, Rachel C, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human respiratory tract ex vivo. 2022.
30. Bentley EG, Kirby A, Sharma P, Kipar A, Mega DF, Bramwell C, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 Variant leads to less severe disease than Pango B and Delta variants strains in a mouse model of severe COVID-19. bioRxiv. 2021:2021.12.26.474085.
31. Diamond M, Halfmann P, Maemura T, Iwatsuki-Horimoto K, Iida S, Kiso M, et al. The SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus causes attenuated infection and disease in mice and hamsters. Nature Portfolio. 2022.
32. McMahan K, Giffin V, Tostanoski LH, Chung B, Siamatu M, Suthar MS, et al. Reduced Pathogenicity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Hamsters. bioRxiv. 2022:2022.01.02.474743.
33. Vihta K-D, Pouwels KB, Peto TE, Pritchard E, House T, Studley R, et al.OMICRON-ASSOCIATED CHANGES IN SARS-COV-2 SYMPTOMS IN THE UNITED KINGDOM. medRxiv. 2022:2022.01.18.22269082.
34. Coronaheads.com. Czech Republic: B.1.640 family cluster identified in Hradec Kralove, East Bohemia [Available from: <https://www.coronaheads.com/africa/republic-of-congo/czech-republic-b-1-640-family-cluster-identified-in-hradec-kralove-east-bohemia/>.
35. Colson P, Delerce J, Burel E, Dahan J, Jouffret A, Fenollar F, et al. Emergence in Southern France of a new SARS-CoV-2 variant of probably Cameroonian origin harbouring both substitutions N501Y and E484K in the spike protein. medRxiv. 2021:2021.12.24.21268174.
36. Santé publique France. Consortium EMERGEN. 2022 [Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/emergen>.