

---

**Mise à jour de l'analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 du 01/12/2021  
réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires  
Point au 15/12/2021**

---

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](#).

Ce document **complète l'analyse de risque du 01/12/2021** avec une mise à jour des données sur le VOC Omicron et le VUM B.1.640. La prochaine analyse de risque est prévue début 2022.

### **1. Point-clés de la mise à jour de l'analyse de risque du 01/12/2021 en date du 15/12/2021**

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

#### **Variant préoccupant (VOC) Omicron 21K (B.1.1.529) :**

- Le **VOC Omicron 21K (B.1.1.529)**, classé VOC par l'OMS depuis le 26/11/2021, fait l'objet d'une surveillance renforcée au niveau national et international ; ce lignage a été divisé en deux sous-lignages ayant des profils légèrement différents, BA.1 (majoritaire) et BA.2 (encore très peu détecté) ;
- Les analyses épidémiologiques préliminaires en Afrique du Sud et au Royaume-Uni montrent un avantage en terme de **transmission** pour Omicron par rapport à Delta, avec un doublement des cas dans un intervalle de temps plus court et un risque de contamination des contacts proches trois fois plus élevé ;
- En termes d'**efficacité vaccinale**, les données *in vitro* indiquent une faible capacité de neutralisation d'Omicron après deux doses, mais qui est encore présente après trois doses ; les analyses épidémiologiques préliminaires de UKHSA confirment ces données, avec une efficacité vaccinale de 70 à 75 % dans la période qui suit la dose de rappel ; une méta-analyse des données disponibles montre une efficacité vaccinale de 86,2% à 98,2% après une dose de rappel ;
- Au 14/12/2021, **8 826 cas confirmés** d'infection par le VOC Omicron ont été réécensés par l'ECDC au **niveau mondial** ; en Europe, si la majorité des pays rapportent uniquement des cas importés, des clusters importants et une circulation communautaire commencent à être détectés ;
- Au 17/12/2021, **347 cas confirmés** d'infection par le VOC Omicron ont été détectés **en France**, et ces données sont mises à jour quotidiennement sur le tableau de bord [InfoCovidFrance](#) ; en restreignant l'analyse aux séquences Flash produites par les laboratoires ne priorisant pas l'analyse des cas suspects Omicron, une estimation préliminaire de la proportion d'Omicron en France métropolitaine a été calculée : elle était de 0% pour Flash S47 (22/11/2021), 0,1% pour Flash S48 (29/11/2021) et 1,4% pour Flash S49 (06/12/2021).

#### **Variant en cours d'investigation (VUM) 20A/C B.1.640**

- Le variant **20A/C B.1.640** est classé comme VUM par Santé publique France depuis le 12/11/2021 ; le lignage B.1.640 a été divisé en deux sous-lignages : B.1.640.1, majoritaire et correspondant aux cas initialement détectés, et B.1.640.2, détecté au sein d'un cluster ; B.1.640.2 est caractérisé par la présence de la mutation E484K, qui est une des cibles de la stratégie de criblage actuelle ;
- Au 14/12/2021, **205 séquences de B.1.640** ont été déposées dans la base de données internationale GISAID par **14 pays** ; la majorité des prélèvements proviennent de France (n=129), suivie de la République du Congo (n=36) puis de l'Italie (n=13) ;

- Au 13/12/2021, **323 cas confirmés** d'infection par B.1.640 ont été détectés **en France**, dans 12 régions ; l'Île-de-France est la région avec le plus grand nombre de cas identifiés et des clusters ont été détectés dans les Hauts-de-France et en Normandie ;
- Un **suivi épidémiologique renforcé** et des **études *in vitro*** sont en cours à Santé publique France et au CNR pour évaluer les caractéristiques de ce variant et son impact en santé publique.

## 2. Données supplémentaires sur Omicron

Ce chapitre est une mise à jour des données présentées dans l'**analyse de risque du 01/12/2021**.

### 2.1. Classification

Depuis le 01/12/2021, le **lignage B.1.1.529**, correspondant au **VOC Omicron**, a été divisé en deux sous-lignages : **BA.1 et BA.2** (1). Le sous-lignage BA.1 correspond aux souches Omicron initialement décrites et représente plus de 99% des séquences Omicron disponibles sur la base de données internationale GISAID (au 13/12/2021). Des séquences BA.2 ont été identifiées en Afrique du Sud, au Canada, au Danemark et en Australie. Les mutations présentes chez BA.1, BA.2 ou les deux sous-lignages sont présentées dans la Figure 1. Entre autres, BA.2 ne possède pas la délétion 69-70 dans la protéine Spike, ce qui empêche de le suivre grâce au « S-gene target failure » (SGTF). Ces deux sous-lignages portent la mutation K417N. Du fait du nombre faible de cas de BA.2 répertoriés, aucune analyse des différences entre ces deux sous-lignages n'est possible à ce jour.

### 2.2. Transmissibilité

La majorité des cas d'infection par le VOC Omicron ont été détectés en Afrique du Sud et au Royaume-Uni. Les analyses épidémiologiques réalisées dans ces deux pays ont montré un **avantage compétitif d'Omicron par rapport à Delta** en terme de transmission. Dans la province de Gauteng en Afrique du Sud, où l'augmentation exponentielle des cas a permis la première détection d'Omicron, il a été estimé que le nombre de cas doublait tous les 3,4 jours (2, 3).

En Angleterre, un suivi du SGTF, désormais hautement prédictif d'Omicron, est réalisé par UK Health Security Agency (UKHSA). Malgré une prédominance de Delta, la proportion de cas présentant SGTF continue à augmenter rapidement dans toutes les régions. En se basant sur le nombre ajusté de SGTF, le **taux de croissance** estimé d'Omicron est de 0,35 par jour avec une R effectif de 3,7 [3,3-4,2]. Si Omicron continue à augmenter au rythme actuel, le nombre de nouveaux cas d'Omicron par jour devrait égaler celui de Delta à la mi-décembre (4, 5).

Des études sur les transmissions intra-foyers et le suivi des contacts à risque suggèrent un **risque trois fois plus élevé de transmission** aux contacts lorsque le cas index est infecté par Omicron, par rapport à un cas index infecté par Delta. Cependant, ces résultats peuvent être influencés par la surveillance renforcée dont fait l'objet Omicron, qui peut permettre une meilleure identification des cas. De plus, ces données ne sont pas corrigées pour prendre en compte l'impact de la vaccination ou d'une infection précédente chez les contacts, ces variables n'étant pas disponibles au moment de l'analyse. Ces résultats décrivent donc un avantage global de croissance de ce variant, avantage qui peut être lié à de facteurs aussi bien intrinsèques qu'extrinsèques. Ces résultats seuls ne permettent donc pas de conclure sur la transmissibilité inhérente à ce variant, et restent à confirmer (4).

Les **Ct** (« cycle threshold », résultats de PCR qui est d'autant plus élevé que la charge virale est faible) des cas SGTF (proxy Omicron) ont aussi été analysés par UKHSA. Les premières données montrent une diminution rapide de ces Ct, de 30 à 23, au cours des deux dernières semaines. En parallèle, les valeurs de Ct des cas positifs pour le SARS-CoV-2 mais négatifs pour SGTF (proxy Delta) restent faibles, autour de 20. Lors des vagues précédentes en Angleterre, la baisse des valeurs de Ct a été associée à un plus grand

nombre d'individus atteints d'une infection aiguë. Elle peut s'expliquer ici par la croissance exponentielle rapide du nombre de cas d'infections par le variant Omicron (4).

mut (nuc)	gene	mutation (aa)	BA.1	BA.2	B.1.1.529	notes
T670G	ORF1ab	S135R		Y		
C2790T	ORF1ab	T842I		Y		
A2832G	ORF1ab	K856R	Y			
C3037T	nuc	C3037T			Y	B.1
T5386G	nuc	T5386G	Y			
G4184A	ORF1ab	G1307S		Y		
C4321T	nuc	C4321T		Y		
6513_6515del	ORF1ab	SL2083I	Y			
G8393A	ORF1ab	A2710T	Y			
C9344T	ORF1ab	L3027F		Y		
A9424G	nuc	A9424G		Y		
C9534T	ORF1ab	T3090I		Y		
C9866T	ORF1ab	L3201F		Y		Not in CERI-KRISP-K032307
C10029T	ORF1ab	T3255I			Y	
C10198T	nuc	C10198T		Y		
G10447A	nuc	G10447A		Y		
C10449A	ORF1ab	P3395H			Y	
11288_11296del	ORF1ab	SGF3675del			Y	The exact position of this deletion is ambiguous in nucleotide coordinates
T11296G	ORF1ab	F3677L		Y		depending on the position of the deletion
G11287T	ORF1ab	L3674F	Y			depending on the position of the deletion
A11537G	ORF1ab	I3758V	Y			
C12880T	nuc	C12880T		Y		
C14408T	ORF1ab	P4715L			Y	B.1
C15240T	nuc	C15240T	Y			
C15714T	nuc	C15714T		Y		
C17410T	ORF1ab	R5716C		Y		
A18163G	ORF1ab	I5967V			Y	
C19955T	ORF1ab	T6564I		Y		
A20055G	nuc	A20055G		Y		
C21618T	S	T19I		Y		
21633_21641del	S	LPPA24S		Y		
C21762T	S	A67V	Y			
21765_21770del	S	HV69del	Y			
C21846T	S	T95I	Y			
G21987A (outlier); 21987_21995 (ma	S	G142D			Y	
21987_21995	S	VYY143del	Y			
22194_22196del	S	NL211I	Y			
T22200G	S	V213G		Y		
22205GAGCCAGAAins	S	T15EPEins	Y			
G22578A	S	G339D			Y	
C22674T	S	S371F		Y		
T22673C, C22674T	S	S371L	Y			
T22679C	S	S373P			Y	
C22686T	S	S375F			Y	
A22688G	S	T376A		Y		
G22775A	S	D405N		Y		
A22786T	S	R408S		Y		
G22813T	S	K417N			Y	
T22882G	S	N440K			Y	
G22898A	S	G446S	Y			
G22929A	S	S477N			Y	
C22995A	S	T478K			Y	
A23013C	S	E484A			Y	
A23040G	S	Q493R			Y	
G23048A	S	G496S	Y			
A23055G	S	Q498R			Y	
A23063T	S	N501Y			Y	
T23075C	S	Y505H			Y	
C23202A	S	T547K	Y			
A23403G	S	D614G			Y	B.1
C23525T	S	H655Y			Y	
T23599G	S	N679K			Y	
C23604A	S	P681H			Y	
C23854A	S	N764K			Y	
G23948T	S	D796Y			Y	
C24130A	S	N856K	Y			
A24424T	S	Q954H			Y	
T24469A	S	N969K			Y	
C24503T	S	L981F	Y			
C25000T	nuc	C25000T			Y	
C25584T	nuc	C25584T			Y	
C26060T	ORF3a	T223I		Y		
C26270T	E	T9I			Y	
A26530G	M	D3G	Y			
C26577G	M	Q19E			Y	
G26709A	M	A63T			Y	
C26858T	nuc	C26858T		Y		
A27259C	nuc	A27259C			Y	
G27382C, A27383T, T27384C	ORF6	D61L		Y		(GAT->CTC)
C27807T	nuc	C27807T			Y	
A28271T	nuc	A28271T			Y	
C28311T	N	P13L			Y	
28362_28370del	N	ERS31del			Y	
G28881A, G28882A, G28883C	N	RG203KR			Y	(B.1.1.1)
A29510C	N	S413R	Y			

Figure 1 : mutations caractéristiques des sous-lignées BA.1 et/ou BA.2 du VOC Omicron (1)

### 2.3. Efficacité de la réponse immunitaire

Des données sud-africaines basées sur la surveillance de routine ont associé le VOC Omicron à un risque accru de **réinfections** par rapport aux vagues précédentes, caractérisées par Delta, Beta ou la souche Wuhan (2). En Angleterre, des analyses préliminaires basées sur les données de séquençage indiquent un risque de réinfection environ 3 à 8 fois plus élevé avec Omicron (4). Cependant, la priorisation du séquençage des résultats positifs pour le STGF, pour lesquels des taux de réinfection plus élevés ont été observés, peut avoir augmenté artificiellement ces estimations. Au niveau de l'ensemble de la population, il n'y a actuellement aucune preuve d'un risque accru de réinfection en Angleterre.

Depuis la dernière analyse de risque, des données préliminaires ont été publiées sur les **capacités de neutralisation d'Omicron par les anticorps** des personnes précédemment infectées ou vaccinées. Les données de neutralisation après une vaccination Cominarty (Pfizer) 2 doses ou une vaccination Cominarty une dose et une précédente infection montrent une diminution importante (d'un facteur 41) de la capacité de neutralisation d'Omicron par rapport à la souche Wuhan (6). Cependant, dans un communiqué de presse, Pfizer indique que des résultats *in vitro* préliminaires ont montré une neutralisation d'Omicron conservée un mois après être la troisième dose du vaccin Cominarty (7). D'autres études préliminaires ont aussi montré une forte réduction de la neutralisation d'Omicron chez les individus vaccinés 2 doses et un maintien de la capacité de neutralisation après une troisième dose ou 2 doses et une infection antérieure (8-12). La capacité de neutralisation pourrait diminuer au cours du temps, même après une dose de rappel (8). Néanmoins, ces données, montrant une capacité de neutralisation élevée après une combinaison d'infection et de vaccination ou après une dose de rappel, sont en faveur d'une protection raisonnable contre Omicron dans ces deux cas. De plus, même si l'efficacité des anticorps est compromise par les mutations d'Omicron, les épitopes principaux ciblés par la réponse T (réponse immunitaire cellulaire) ne semblent pas affectés (13). La réponse immunitaire cellulaire pourrait donc demeurer efficace et contribuer à une protection globale contre le variant Omicron

Des données préliminaires d'**efficacité vaccinale** (EV) ont été obtenues par UKHSA dans le cadre d'une étude cas-témoin au Royaume-Uni. Ces analyses indiquent que l'EV contre une infection symptomatique après schéma vaccinal complet est significativement plus faible avec Omicron qu'avec Delta. Néanmoins, une efficacité vaccinale de 70 à 75 % est observée dans la période qui suit la dose de rappel (14). Une méta-analyse des données disponibles montre que malgré la diminution de l'immunité contre l'omicron après 2 doses de vaccin à ARNm à 40% contre la maladie symptomatique et 80% contre une forme grave, une dose de rappel a le potentiel d'augmenter l'efficacité à 86,2% et 98,2%, respectivement (15).

Les mutations portées par la protéine Spike du VOC Omicron peuvent aussi avoir des implications thérapeutiques. En effet, des anticorps monoclonaux ciblant cette protéine sont utilisés comme prophylaxie ou traitement, en particulier chez les personnes non vaccinées ou ne répondant pas à la vaccination. Pour la majorité des anticorps monoclonaux testés, l'interaction avec Omicron était fortement diminuée ou abolie, indiquant que ces traitements ne seront plus efficaces contre ce variant (8, 9, 16). Seul le sotrovimab (VIR-7831) conserve une efficacité de neutralisation similaire avec Omicron par rapport à la souche Wuhan.

### 2.4. Sévérité

Les spécificités d'Omicron en termes de **présentation clinique** et son impact sur la sévérité de la maladie sont actuellement inconnues. La majorité des cas rapportés en Europe sont asymptomatiques ou associés à des formes cliniques modérées. Le Royaume-Uni a rapporté le décès d'un cas hospitalisé infecté par Omicron (17).

Les données présentées dans le paragraphe précédent sur les anticorps neutralisants, suggèrent qu'un certain degré de protection contre l'hospitalisation et les maladies graves devrait être conservé. Toutefois, il convient de noter qu'une transmission plus élevée entraînera inévitablement une augmentation du nombre de cas et de la charge sur les systèmes de santé, même sans changement proportionnel de la gravité voire une

diminution de celle-ci (14). Plus de recul est nécessaire pour estimer la protection conférée par les vaccins actuels contre les formes graves et le décès.

La compagnie privée d'assurance Discovery Health a publié un communiqué de presse en annonçant des analyses sur « la vague Omicron » en Afrique du Sud. Parmi les conclusions de ce rapport, ils annoncent un risque d'hospitalisation chez les adultes infectés par le variant Omicron inférieur de 29% par rapport à ceux infectés par la souche Wuhan au cours de la première vague (18). Cependant, ces données n'ont probablement pas le recul nécessaire pour comptabiliser de manière robuste les hospitalisations. Même si ce constat venait à se confirmer, les caractéristiques démographiques de la population d'Afrique du Sud, en particulier en terme de facteurs de risque du COVID-19, sont très différentes de celles des populations européennes, et ces résultats pourraient ne pas être transposable.

### 2.5. Epidémiologie internationale

Au 14/12/21 à 18h, 4 276 cas d'Omicron ont été soumis dans la base de données internationale GISAID (Figure 2). La majorité des cas ont été détectés au Royaume Uni (50%) et en Afrique du Sud (21%), suivi par les Etats-Unis (4,5%), le Danemark (3%), l'Allemagne (2,4%) et l'Australie (2,2%).

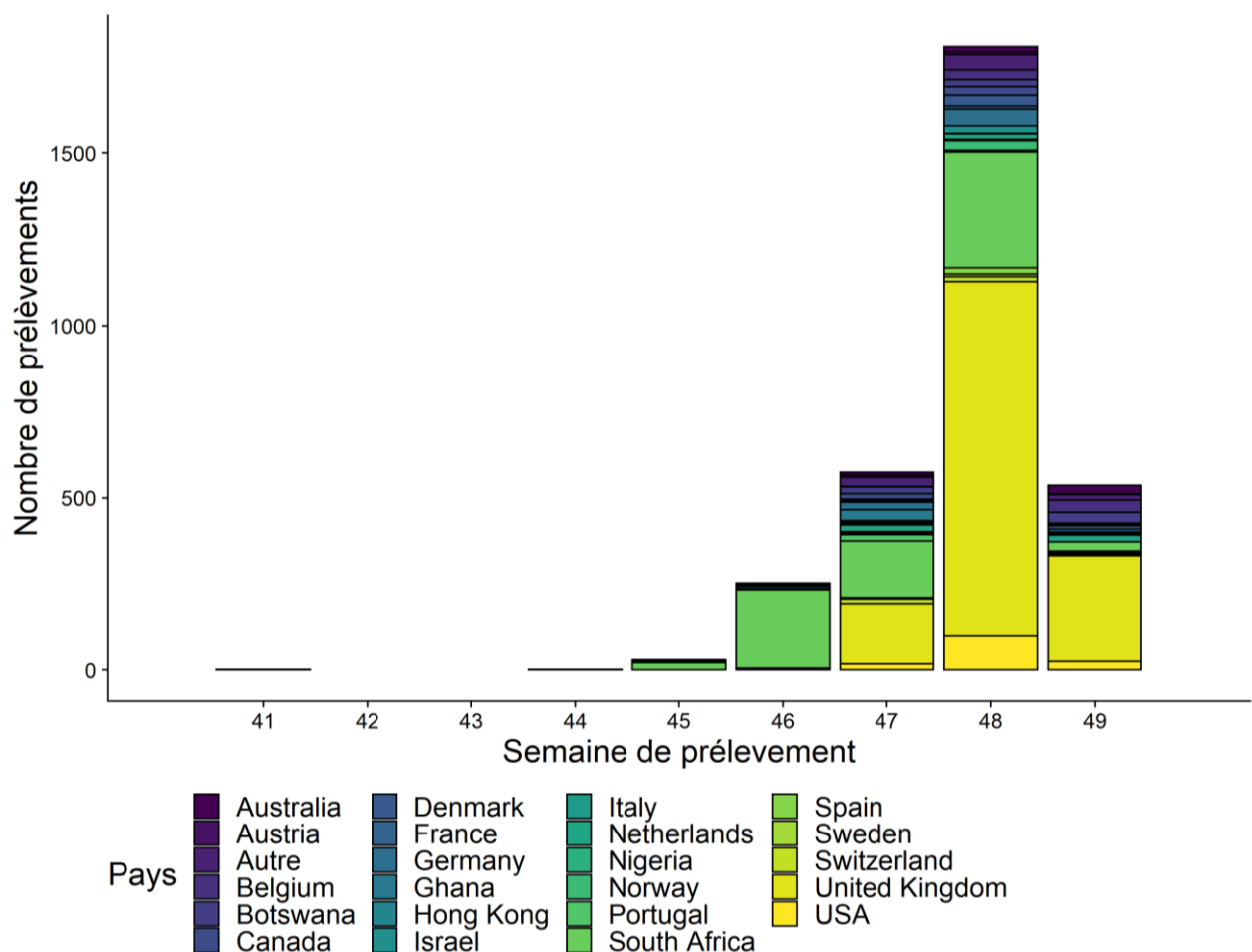


Figure 2 : Nombre de séquences d'Omicron (B.1.1.529, BA.\*), par pays et par semaine de prélèvement (source : GISAID, au 14/12/2021 à 14h). Les pays qui ont déposé qui ont déposé moins de 10 séquences sont regroupés dans la catégorie « autre »

Au total, il y a eu **8 826 cas confirmés dans le monde**, signalés par 75 pays, d'après les données communiquées par l'ECDC au 14/12/21 à 12h (17). En Europe, 2 127 cas confirmés d'infection par le variant Omicron ont été rapportés par 25 pays. La plupart des cas ont été détectés par la Norvège (n=1 176, incluant des cas confirmés et les cas probables), le Danemark (268 cas confirmés et n=3 169 cas criblés), l'Allemagne (n=101) et la Belgique (n=73). Les premiers cas signalés étaient liés à des retours de voyages, mais un nombre croissant de cas sans antécédents de voyage sont maintenant signalés. En particulier, plusieurs clusters associés au variant Omicron ont été rapportés par le Royaume-Uni, le Danemark et la Norvège. Un important cluster en Norvège, très probablement causé par un seul cas en provenance d'Afrique du Sud, a entraîné plusieurs autres clusters et une propagation communautaire dans le pays (19, 20). A partir du premier cluster, 81 cas d'Omicron ont été identifiés parmi 110 personnes interrogées, dont 65 cas confirmés d'infection par Omicron (20). Des cas détectés par les systèmes de surveillance représentatifs sont aussi rapportés par plusieurs pays, comme au Danemark dont les projections prévoient une proportion d'Omicron qui dépasserait les 50% dans les deux prochaines semaines (21, 22). Ainsi, si certains pays observent encore uniquement des cas isolés importés ou de petits clusters, une transmission communautaire semble s'établir dans d'autres pays.

## 2.6. Circulation en France

Une surveillance accrue a été mise en place en France afin de suivre de manière plus sensible et plus réactive le **VOC Omicron**. Omicron ne porte aucune des mutations incluses dans la **stratégie de criblage** actuellement déployée en France (E484K, E484Q et L452R). L'absence des mutations recherchées par criblage (profil nommé **A0B0C0** dans la base SI-DEP) est donc un signal pouvant faire suspecter ce variant, mais un séquençage complet du génome viral est nécessaire pour le confirmer. 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 2,6% en semaine 48, Figure 3). Le nombre de prélèvements criblés A0B0C0 présente des cycles, et sur les périodes où la proportion de A0B0C0 est stable (depuis la semaine 32, Figure 3, courbe bleue), il reflète majoritairement une augmentation globale de l'incidence du SARS-CoV-2 (Figure 3, courbe rouge).

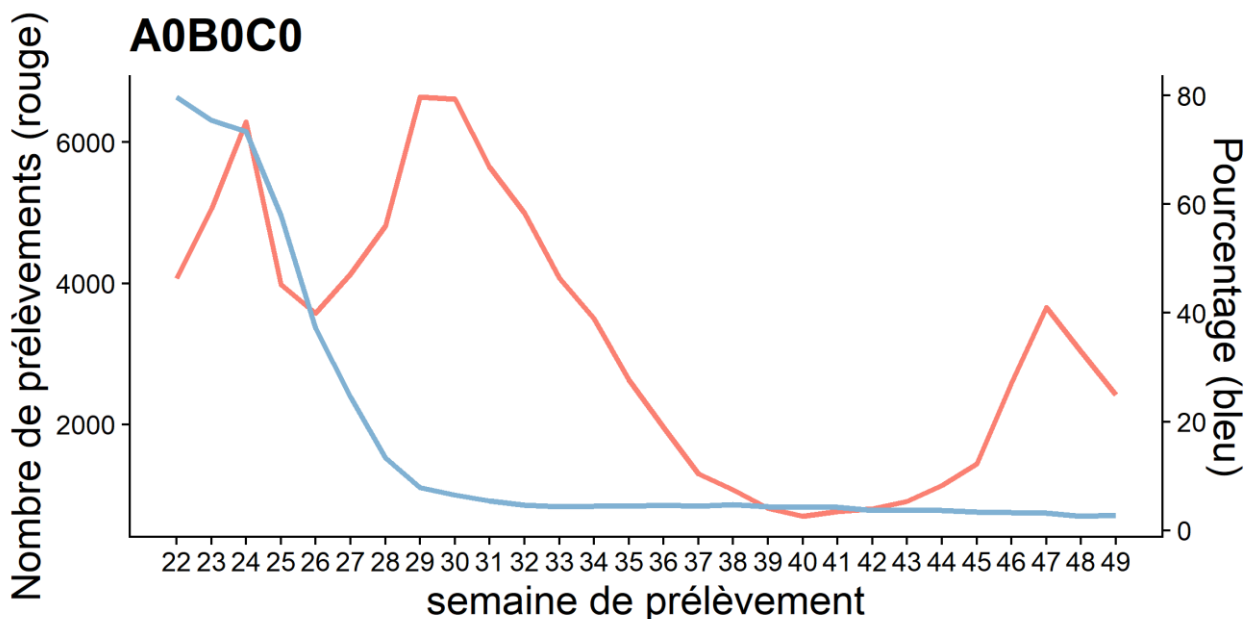


Figure 3 : Nombre de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés A0B0C0 (absence des mutations E484K, E484Q et L452R dans la protéine Spike, courbe rouge) et pourcentage des prélèvements A0B0C0 parmi les prélèvements criblés (courbe bleue), par semaine de prélèvement (source : SI-DEP, au 13/11/2021)

Le VOC Omicron possède aussi la délétion 69-70 et les mutations S371L, S373P, K417N, Q439R et N501Y, pour lesquels des kits de criblage sont disponibles dans certains laboratoires. Les résultats de ces tests de **criblage complémentaires** sont collectés dans une nouvelle variable (D). En semaine 49, 93 résultats indiquant la présence d'une de ces cibles avaient été saisis, ce qui représentait 1% des résultats où au moins une de ces cibles était recherchée et ayant un résultat interprétable.

Si ces deux stratégies de criblage permettent de suspecter des infections au variant Omicron, un résultat de séquençage est indispensable pour le confirmer. Au 16 décembre à 16h00, **347 cas confirmés d'infection au variant Omicron** ont été détectés en France métropolitaine et à la Réunion (d'après la base de données de séquençage EMERGEN). Parmi ces 347 cas, 42 ont été identifiés en France métropolitaine au cours des enquêtes Flash S48 (11 cas sur 3 832 séquences interprétables) et S49 (31 cas sur 1 399 séquences interprétables). Aucun cas d'Omicron n'a été détecté au cours de l'enquête Flash S47 (sur 3 554 séquences interprétables). En restreignant l'analyse aux séquences Flash produites par les laboratoires ne priorisant pas l'analyse des cas suspects Omicron, une estimation préliminaire de la proportion d'Omicron en France métropolitaine a été calculée : elle était de 0% pour Flash S47 (22/11/2021), 0,1% pour Flash S48 (29/11/2021) et 1,4% pour Flash S49 (06/12/2021). Le nombre de cas confirmés d'infection à ce variant en France est mis à jour quotidiennement sur le tableau de bord [InfoCovidFrance](#).

Des analyses complémentaires ont été réalisées au 15/12/2021 sur 240 cas confirmés d'infection par Omicron (source : EMERGEN, 15/12/2021 à 16h). Ces cas correspondent à des prélèvements allant du 20/11 au 09/12 et proviennent des 13 régions de France métropolitaine et de la Réunion (Figure 4). D'après la base de donnée EMERGEN, l'âge médian des cas d'infection au variant Omicron était de 36 ans, alors qu'il est de 42 ans pour les cas infectés par un autre variant sur la même période. La part importante de cas importés détectés initialement pourrait expliquer cette différence, qui devra être reconfirmée avec des données plus complètes. Le ratio homme/femme était de 1:1,08 (114 hommes, 123 femmes et 3 non renseigné).

Parmi ces cas Omicron, 147 ont été investigués individuellement par les ARS et les cellules régionales de Santé publique France (soit plus de 60%, données disponibles au 15/12/2021). Un retour de voyage a été confirmé pour 53 cas parmi les 100 cas pour lesquels cette indication était renseignée (53%), dont 24 cas de retour de voyage en Afrique du Sud et 11 cas supplémentaires de retour d'un voyage dans un autre pays d'Afrique. En termes de présentation clinique, 24 cas étaient asymptomatiques (sur 81 cas pour lesquels cette indication était renseignée, soit 30%) et deux cas ont été hospitalisés (sur 84 cas pour lesquels cette indication était renseignée, soit 2%). La majorité des cas était vacciné deux doses (n=74, soit 77% sur 96 cas pour lesquels cette indication était renseignée), 6 cas avaient reçu une dose de rappel (soit 6%) et 16 cas étaient non vaccinés ou avec un schéma incomplet (soit 17%).

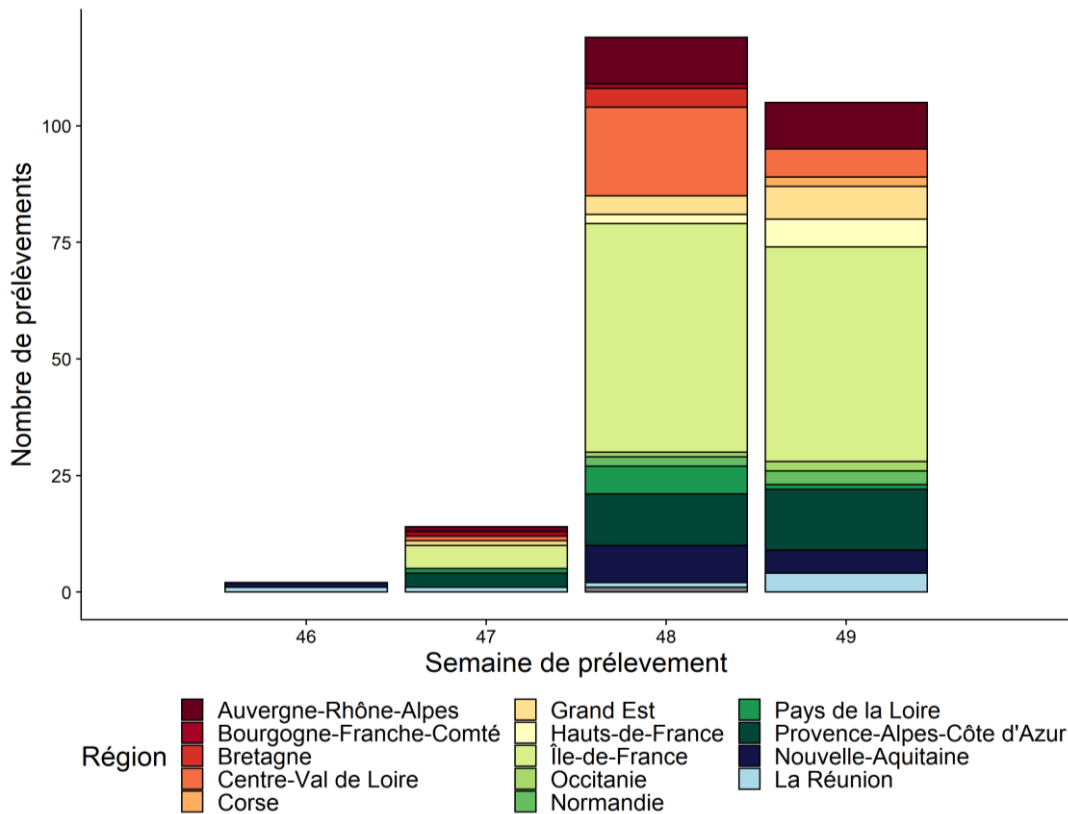


Figure 4 : Nombre de prélèvements séquencés classifiés comme VOC Omicron, par région et par semaine de prélèvement (source : EMERGEN, au 15/12/2021 à 16h)

### 3. Données supplémentaires sur B.1.640

Ce chapitre est une mise à jour des données présentées dans l'analyse de risque du 01/12/2021.

#### 3.1. Classification

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. Depuis le 8 décembre 2021, le lignage B.1.640 a été divisé en **deux sous-lignages** : B.1.640.1 (« major group » dans la Figure 5) et B.1.640.2 (« minor group » dans la Figure 5) (23). B.1.640.1 correspond aux séquences de B.1.640 initialement détectées, et est majoritaire. B.1.640.2 a été détecté au sein d'un cluster fin novembre 2021 en région Provence-Alpes-Côte d'Azur. B.1.640.2 est caractérisé par la présence de la mutation E484K (une des cibles de la stratégie actuelle de criblage), qui n'est pas présente chez B.1.640.1. La discrimination entre ces deux sous-lignages n'est pas encore incluse dans les outils d'analyse bioinformatique. Dans cette analyse de risque, aucune différence n'est faite entre les deux sous-lignages de B.1.640 et tous les cas sont considérés comme des variants 20A/C B.1.640.



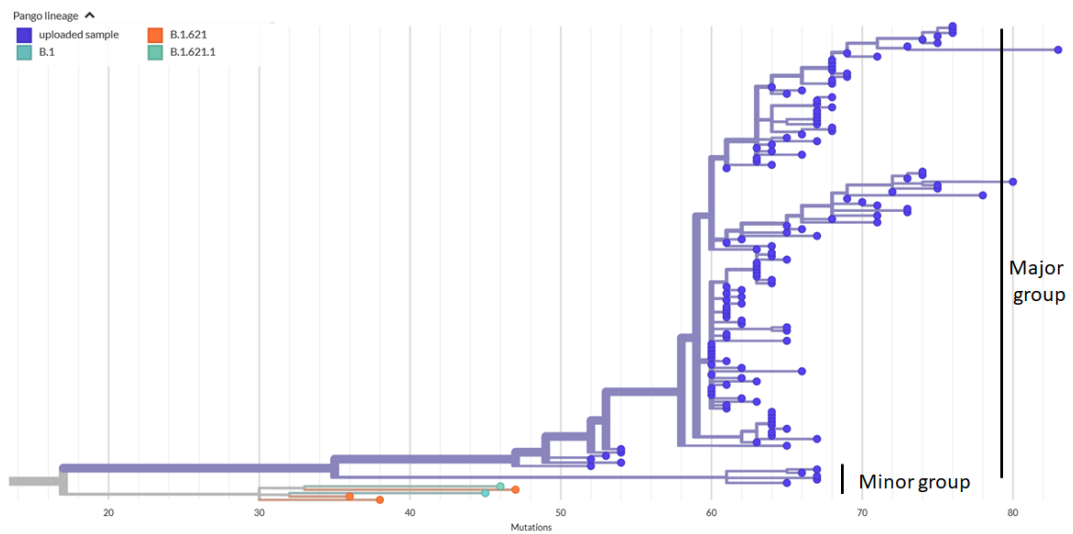


Figure 5 : Distribution des séquences B.1.640 en deux sous-lignées, d'après les données GISAID au 07/12/2021 (23)

### 3.2. Epidémiologie internationale

Ce variant a pour la première fois été détecté en République du Congo fin septembre 2021. Au 14/12/2021 à 14h, 205 séquences ont été déposées dans GISAID par 14 pays. La majorité des prélèvements proviennent de France (n=129), suivie de la République du Congo (n=36) puis de l'Italie (n=13, Figure 6).

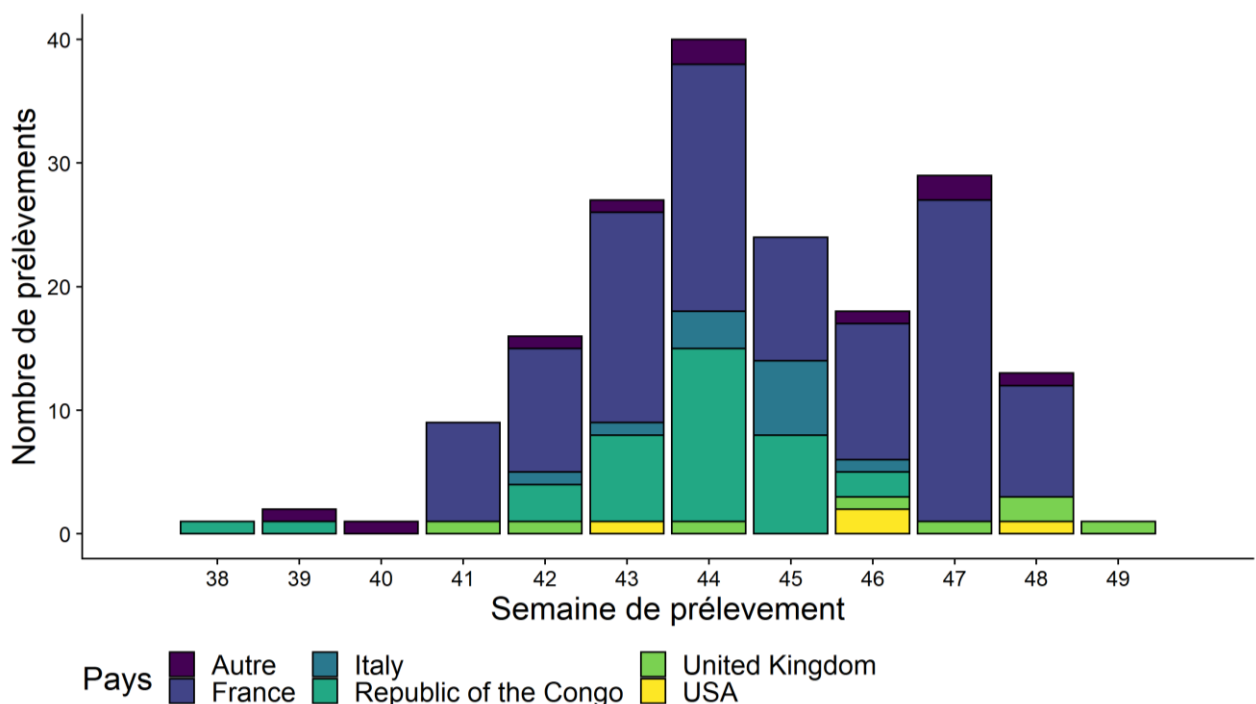


Figure 6 : Nombre de séquences B.1.640, par pays et par semaine de prélèvement (source : GISAID, au 14/12/2021 à 14h). Les pays qui ont déposé une seule séquence sont regroupés dans la catégorie « autre »

### 3.3. Circulation en France – données de séquençage

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 13/12/2021 à 12h, **323 séquences de B.1.640** ont été déposées dans la base EMERGEN. Ce variant a été détecté dans 12 régions. L'Île-de-France est la région avec le plus grand nombre de séquences identifiées (n=84), suivie par les Hauts-de-France (n=79) et la Normandie (n=74, Figures 7 et 8). Ce variant a été détecté lors des 8 dernières enquêtes Flash. L'âge médian des cas séquencés (44 ans) était comparable à celui des autres variants circulant sur la même période (43 ans).

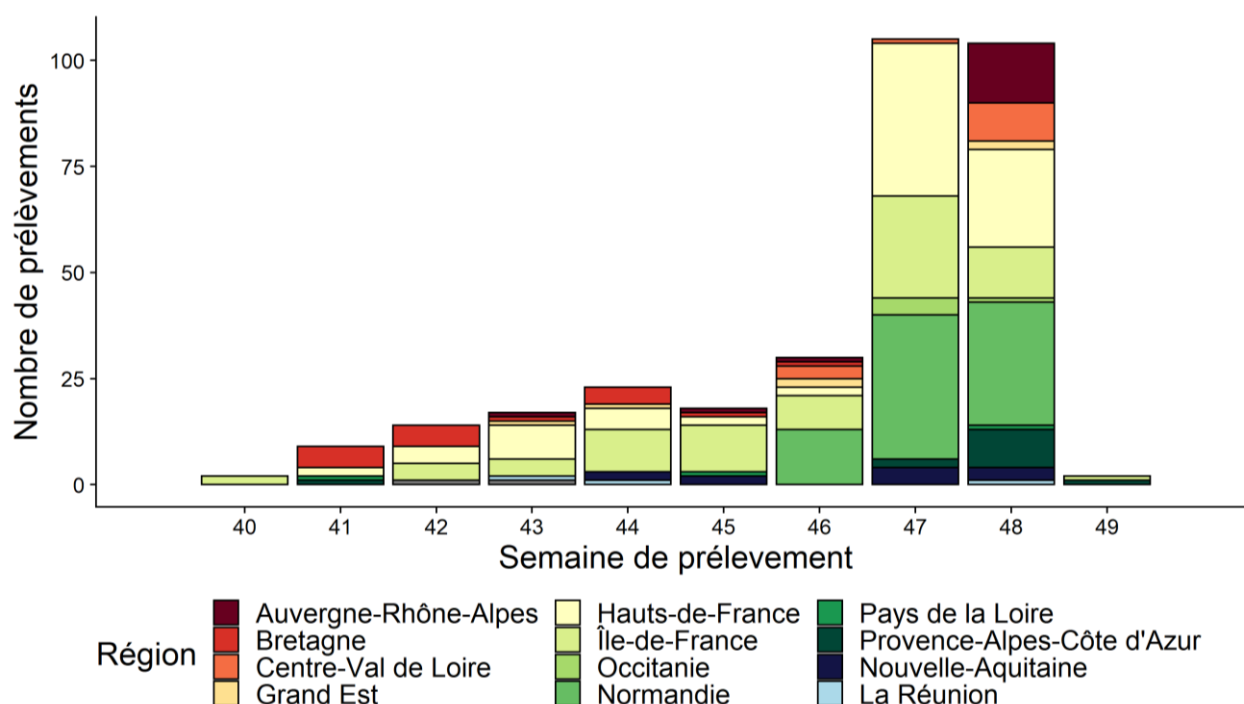


Figure 7 : Nombre de prélèvements séquencés classifiés comme VUM B.1.640, par région et par semaine de prélèvement (source : EMERGEN, au 13/12/2021 à 12h)

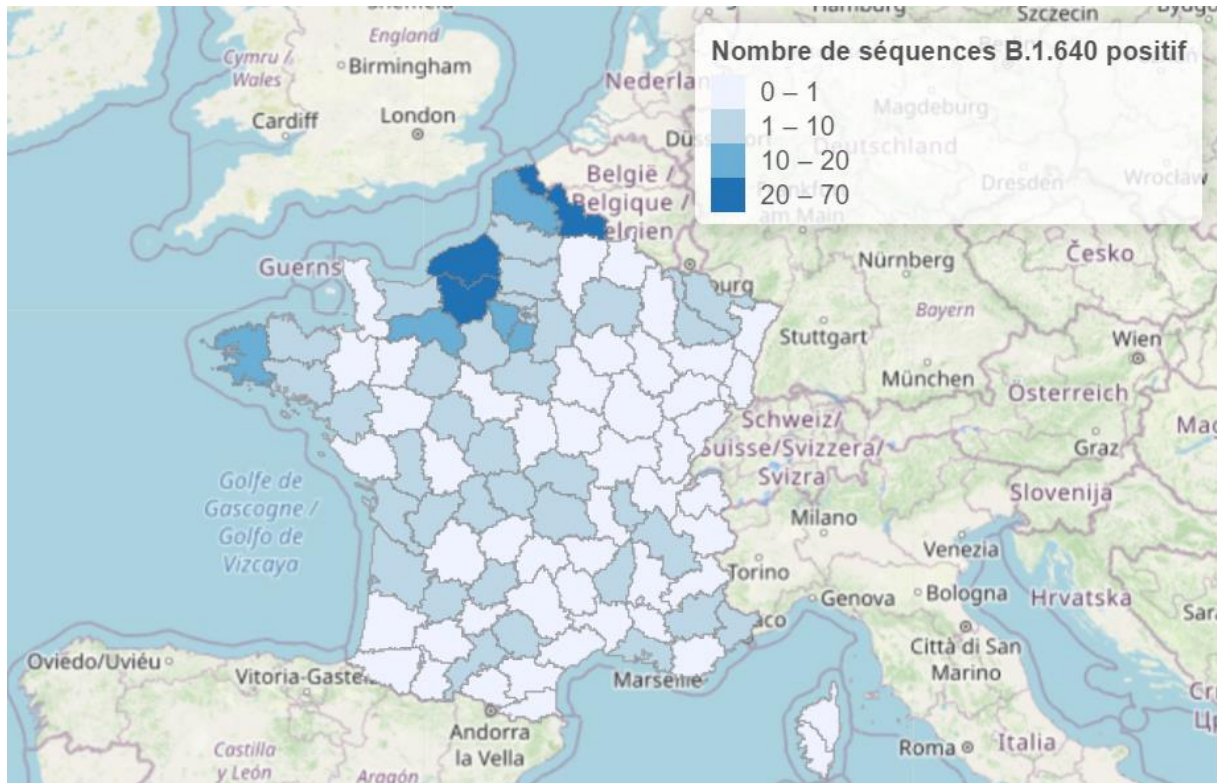


Figure 8 : Répartition des séquences de B.1.640 par département (source : EMERGEN, au 13/12/2021 à 12h)

### 3.4. Circulation en France – investigations

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 123 cas pour lesquels l'information était disponible, 84 avaient une vaccination complète (68%). Un total de 10 patients hospitalisés a été signalé (dont 2 en réanimation) parmi les 129 pour lesquels l'information a pu être récoltée (8%). Pour 103 cas parmi 118, aucune notion de voyage n'a été retrouvée, indiquant une potentielle circulation de ce variant en France, même à des niveaux faibles. Pour les 15 cas pour lesquels il existait une notion de voyage, 7 revenaient de la République du Congo, deux de Belgique, un du Cameroun, un du Maroc et un d'Inde. La proportion de cas ayant un lien avec un retour de l'étranger a baissé depuis le début de ce recueil de données fin novembre, indiquant que la circulation de ce variant n'est plus portée par des importations ponctuelles mais repose sur une circulation autochtone. La plupart des cas ayant fait l'objet d'une investigation (85 sur 122, soit 70%) appartenaient à des clusters (familiaux, professionnels, amicaux).

Des clusters importants de ce variants ont été investigués dans les Hauts-de-France et en Normandie. Dans les Hauts-de-France, un cluster hospitalier de 26 cas a été rapporté, parmi lesquels 11 ont été séquencés et confirmés B.1.640. Trois cas sont décédés, mais les décès ne sont pas forcément imputables à l'infection par le SARS-CoV-2. En Normandie, un cluster de B.1.640 en lien avec un repas de 139 personnes a été décrit ; l'âge moyen des participants était de 74 ans ; parmi les 101 personnes testées et contactées, 57 étaient positives et 3 hospitalisées. La couverture vaccinale deux doses au sein de ce cluster était de 100%.

Ces données sont préliminaires et portent sur un faible nombre de cas et il convient donc de rester prudent quant aux interprétations. 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. Ces analyses épidémiologiques seront complétées par des études *in vitro*, qui sont en cours au CNR.

#### 4. Conclusion au 15/12/2021

Ce document vient compléter l'**analyse de risque du 01/12/2021** et contient uniquement les éléments supplémentaires disponibles au 15/12/2021.

Le **VOC Omicron 21K (B.1.1.529)** fait l'objet d'une surveillance renforcée au niveau national et international, tant pour suivre au plus près sa diffusion que pour clarifier les interrogations sur ses caractéristiques, afin d'orienter les mesures de gestion. Le profil des mutations portées par Omicron est très divergent des variants décrits jusqu'ici, et une diversification supplémentaire a été observée au sein des souches d'Omicron, justifiant la division de B.1.1.529 en deux sous-lignées (BA.1 et BA.2). Malgré une surveillance renforcée, le VOC Omicron est encore détecté à des niveaux faibles en France. Cependant, d'autres pays européens ont rapporté des clusters importants et des signes de transmission communautaire, signaux de la diffusion d'Omicron en Europe.

Les données épidémiologiques disponibles à ce jour proviennent majoritairement d'Afrique du Sud et du Royaume-Uni, où le VOC Omicron circule majoritairement. Des résultats préliminaires dans ces deux pays ont montré un avantage compétitif d'Omicron par rapport à Delta en terme de **transmission**. Les études *in vitro* et les données préliminaires d'efficacité vaccinale tendent à confirmer l'impact des nombreuses mutations d'Omicron sur l'**efficacité de la réponse immunitaire**, avec un échappement plus important que pour les autres variants. Cependant, une certaine protection contre les formes symptomatiques est conservée chez les vaccinés trois doses, et les données d'efficacité vaccinale contre les formes sévères ne sont pas encore disponibles. Il est important de garder à l'esprit que toutes ces données restent très préliminaires et devront être reconfirmées par des analyses plus robustes. Des inconnues demeurent également quant à la sévérité du VOC Omicron, mais un délai supplémentaire est à prévoir pour l'obtention de ces données. Toutes les données disponibles sur Omicron sont préliminaires et évoluent très vite, il faut donc garder à l'esprit que les résultats présentés dans cette analyse de risque sont datés au 15/12/2021.

Le variant **20A/C B.1.640**, classé comme VUM, fait aussi l'objet d'une surveillance renforcée en France. En effet, la majorité des cas confirmés d'infection par B.1.640 ont été détectés en France. Les instances de santé publique internationales comptent donc sur ces données pour clarifier les interrogations quant aux caractéristiques de ce variant. En France, B.1.640 est détecté dans les enquêtes Flash les plus récentes à des niveaux faibles, mais qui pourrait signaler une circulation communautaire dans certaines régions. Des cas d'infection par B.1.640 ont été confirmés dans 11 des 13 régions de France métropolitaine et à la Réunion. Ce variant est le premier à être en mesure de circuler à des niveaux bas depuis que le variant Delta circule de manière quasi exclusive, 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.

**Ces nouveaux éléments viennent compléter l'analyse globale de la circulation des variants réalisée le 01/12/2021.** Les conclusions de cette analyse de risque restent valables, car si le nombre de cas confirmés d'infection par Omicron et B.1.640 a augmenté au cours des deux dernières semaines, le VOC Delta reste très largement majoritaire en France et à l'international. **L'émergence et le début de diffusion du VOC Omicron en France est toutefois confirmée et devrait s'intensifier dans les prochaines semaines.**

La surveillance renforcée qui a été déployée autour du VOC Omicron illustre la robustesse du système de surveillance génomique, et sa capacité à accroître son activité pour répondre à des besoins ponctuels. Dans le contexte actuel, caractérisé à la fois par l'émergence de nouveaux variants aux caractéristiques encore mal décrites et par une circulation de Delta à des niveaux élevés, il convient de renforcer les efforts de vaccination, le respect de gestes barrières et l'adhésion aux mesures d'isolement en cas de diagnostic d'infection ou de contact étroit avec un cas.

## Références

1. 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>].
2. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. medRxiv. 2021:2021.11.11.21266068.
3. Grabowski F, Kocharczyk M, Lipniacki T. Omicron strain spreads with the doubling time of 3.2—3.6 days in South Africa province of Gauteng that achieved herd immunity to Delta variant. medRxiv. 2021:2021.12.08.21267494.
4. 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](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1040076/Technical_Briefing_31.pdf)].
5. UKHSA. 9 December 2021: Risk assessment for SARS-CoV-2 variant: Omicron (B.1.1.529) 2021 [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1040064/9\\_December-2021-risk-assessment-for-SARS\\_Omicron\\_VOC-21NOV-01\\_B.1.1.529.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1040064/9_December-2021-risk-assessment-for-SARS_Omicron_VOC-21NOV-01_B.1.1.529.pdf)].
6. Cele S, Jackson L, Khan K, Khoury DS, Moyo-Gwete T, Tegally H, et al. SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection. medRxiv. 2021:2021.12.08.21267417.
7. Pfizer. Pfizer and BioNTech provide update on Omicron variant 2021 [Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>].
8. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and Monoclonal Antibodies. medRxiv. 2021:2021.12.07.21267432.
9. Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JF-W, Wang M, Liu L, et al. Striking Antibody Evasion Manifested by the Omicron Variant of SARS-CoV-2. bioRxiv. 2021:2021.12.14.472719.
10. Rössler A, Riepler L, Bante D, Laer Dv, Kimpel J. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals. medRxiv. 2021:2021.12.08.21267491.
11. Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, Da Silva J, Bednarski E, Cho A, et al. Plasma neutralization properties of the SARS-CoV-2 Omicron variant. medRxiv. 2021:2021.12.12.21267646.
12. Dejnirattisai W, Shaw RH, Supasa P, Liu C, Stuart AS, Pollard AJ, et al. Reduced neutralisation of SARS-COV-2 Omicron-B.1.1.529 variant by post-immunisation serum. medRxiv. 2021:2021.12.10.21267534.
13. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay M. SARS-CoV-2 T cell responses are expected to remain robust against Omicron. bioRxiv. 2021:2021.12.12.472315.
14. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. medRxiv. 2021:2021.12.14.21267615.
15. Khoury DS, Steain M, Triccas J, Sigal A, Davenport MP, Cromer D. Analysis: A meta-analysis of Early Results to predict Vaccine efficacy against Omicron. medRxiv. 2021:2021.12.13.21267748.
16. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, Ma D, Schmid M, Agostini ML, et al. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. bioRxiv. 2021:2021.03.09.434607.
17. ECDC. Epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – data as of 14 December 2021 (12:00) 2021 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-data-14-december-2021>].
18. Health D. Omicron outbreak based on 211 000 COVID-19 test results in South Africa, including collaboration with the South Africa 2021 [Available from: [file:///C:/Users/J7E96~1.SCH/AppData/Local/Temp/Discovery\\_Health\\_South\\_Africa%E2%80%99s\\_largest\\_private\\_health\\_insurance\\_administrator\\_releases\\_at-scale\\_real-world\\_analysis\\_of\\_Omicron\\_outbreak\\_based\\_on\\_211\\_000\\_COVID-19\\_test\\_results\\_in\\_South\\_Africa\\_including\\_.pdf](file:///C:/Users/J7E96~1.SCH/AppData/Local/Temp/Discovery_Health_South_Africa%E2%80%99s_largest_private_health_insurance_administrator_releases_at-scale_real-world_analysis_of_Omicron_outbreak_based_on_211_000_COVID-19_test_results_in_South_Africa_including_.pdf)].
19. NioPH. Norwegian Institute of Public Health. Preliminary findings from study after Christmas party in Oslo, 9 December 2021 2021 [Available from: <https://www.fhi.no/en/news/2021/preliminary-findings-from-outbreak-investigation-after-christmas-party-in-o/>].
20. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. Eurosurveillance. 2021;26(50):2101147.
21. SSI. Statens Serum Institut. Status of the SARS-CoV-2 variant Omicron in Denmark, 14 December 2021. 2021.
22. SSI. Statens Serum Institut. Risk assessment of Omicron [in Danish] 2021 [Available from: [https://covid19.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/risikovurderinger/risikovurdering\\_omicron\\_121221\\_ssi.pdf?la=da](https://covid19.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/risikovurderinger/risikovurdering_omicron_121221_ssi.pdf?la=da)].
23. designations GP. Proposal to split B.1.640 into two sublineages - issue #362 2021 [Available from: <https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/362>].