
**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 23/02/2022

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 23/02/2022.....	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 et cinétique d'infection.....	5
	Efficacité de la réponse immunitaire.....	6
	Sévérité	6
2.3.	Co-infections et recombinaisons	7
2.4.	VOI (variants d'intérêt)	8
2.5.	VUM (variants en cours d'investigation).....	10
3.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt ciblées par le criblage en France	10
4.	Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique	10
4.1.	En France métropolitaine	10
4.2.	Dans les DROM.....	14
5.	Conclusion au 23/02/2022	15
	Références.....	16

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 23/02/2022

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, 1 comme VOI et 1 comme VUM ;
- Depuis la dernière analyse de risque, les VOI **Lambda 21G (C.37)** et **Mu 21H (B.1.621*)**, ainsi que le VUM **20D (C.1.2)** ont été déclassés, en raison d'une absence de détection en France depuis plus de 16 semaines et leur circulation très faible à l'échelle internationale.

Surveillance par criblage des mutations d'intérêt :

- Les **résultats de criblage** illustrent la dominance d'Omicron sur l'ensemble du territoire ;
- La proportion de prélèvements en France ayant un résultat de criblage compatible avec Omicron en S07 était de **99,8% pour le proxy A0C0** (99,7% en S06) et de **99,1% pour le proxy D1** (99,1% en S06) ;
- La **mutation L452R (C1)**, présente majoritairement chez Delta, est aujourd'hui détectée à des niveaux faibles, avec 0,2% en S07.

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

- Les données de séquençage confirment la dominance du **VOC 21K/L/M Omicron (B.1.1.529, BA.*)** dans toutes les régions de France métropolitaine et en Outre-mer. En France métropolitaine, il représentait 99,5% des séquences interprétables dans l'enquête Flash du 07/02/2022 ;
- Le **sous-lignage BA.1 du variant Omicron** est encore majoritaire en France : il représentait 83% des séquences Omicron identifiées au cours de l'enquête Flash du 07/02. Cependant, la proportion du sous-lignage BA.2 est en augmentation, avec 4,8% des séquences Omicron de l'enquête Flash du 24/01, 9,5% pour celle du 31/01 et 16% pour celle du 07/02. La progression de BA.2 au détriment de BA.1 est observée dans l'ensemble du territoire métropolitain, mais à des niveaux différents selon les régions ;
- Les dernières études ont confirmé la **transmissibilité plus élevée du sous-lignage BA.2 d'Omicron par rapport au sous-lignage BA.1**. Mais cette différence ne semble pas suffisante pour avoir un impact majeur sur la situation épidémique, comme l'indiquent les travaux des modélisateurs de l'INSERM et de l'Institut Pasteur. Ces deux sous-lignages semblent similaires en termes d'échappement à la réponse immunitaire et de sévérité ;
- Le **VOC 21A/I/J Delta (B.1.617.22, AY*)** n'est plus que faiblement détecté, avec 0,5% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 07/02/2022. Le **VOI 20A/C (B.1.640)** n'a plus été détecté au cours d'enquêtes Flash depuis le 10/01, mais quelques cas ont été identifiés pour d'autres indications de séquençage ;
- Les phénomènes de **recombinaison entre deux variants différents du SARS-CoV-2** représentent des événements de divergence génétique majeurs. Un point complet sur ce phénomène a été inclus dans cette analyse de risque. Au 21/01/2022, 10 séquences, pouvant correspondre à un recombinant Delta/Omicron ont été identifiées en France. Ce signal est en cours d'investigation par le CNR et Santé publique France.

Tableau 1 : Classement des variants au 23/02/2022 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
<p>20I (V1, B.1.1.7/Q.*, Alpha)</p> <p>Non détecté depuis Flash S46 (15/11)</p>	<p>20A/C (B.1.640)</p> <p>Non détecté depuis Flash S02 (10/01)</p>	<p>20B (B.1.1.318)</p> <p>Non détecté depuis Flash S49 (06/12)</p>
<p>20H (V2, B.1.351*, Beta)</p> <p>Non détecté depuis Flash #19 (10/08)</p>		
<p>20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma)</p> <p>Non détecté depuis Flash #23 (07/09)</p>		
<p>21A/I/J (B.1.617.2/AY.*, Delta)</p> <p>0,5% des séquences (Flash S06)</p>		
<p>21K/L/M (B.1.1.529/BA.*, Omicron)</p> <p>99,5% des séquences (Flash S06)</p>		

Mise à jour de l'analyse de risque au 23/02/2022. 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 S06-2022 réalisée le 07/02/2022 : données sur 2 358 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

Le **VOC Delta**, qui dominait depuis l'été 2021, **est maintenant minoritaire** à l'échelle internationale : il représentait 0,5% (2 146/ 423 010) des séquences déposées sur GISAID entre le 22/01/2022 et le 21/02/2022, contre 10% (94 411/974 145) pour la période du 22/12/2021 au 21/02/2022. Alpha (N=2), Beta (N=0) et Gamma (N=0) ont été **très peu ou pas détectés** sur la période du 22/01/2021 au 21/02/2022. 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 aujourd'hui caractérisée par **la dominance du VOC Omicron** à l'échelle globale. Le nombre de cas et le nombre de décès rapportés par l'OMS sont en diminution, suggérant que le pic de la vague Omicron est passé. La majorité des pays rapportent aujourd'hui une diffusion communautaire d'Omicron. Ce variant représentait 98% (416 250/423 010) des séquences déposées sur GISAID entre le 22/01 et le 21/02/2022, contre 88% (861 787 /974 145) pour la période du 22/12/2021 au 21/01/2022. 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.

Sous-lignages du VOC Omicron

Au 21/02/2022, 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). Quinze sous-lignages de BA.1, ont aussi été définis dont certains (comme les sous-lignages BA.1.13 ou BA.1.15) ont également des sous-lignages (BA.1.13.1 et BA.1.15.1) (1). Etant donné la circulation importante d'Omicron dans le monde, une diversification génétique au sein de ce variant et l'apparition progressive de sous-lignages est un phénomène attendu. A ce jour, seul BA.2 semble avoir des caractéristiques différentes des autres sous-lignages d'Omicron, avec une transmissibilité plus élevée.

A l'échelle mondiale, le sous-lignage BA.1.1 est le plus fréquent avec 43% des 416 250 séquences Omicron déposées sur GISAID entre le 22/01 et le 21/02/2022. La proportion de BA.1 qui n'appartenait pas au sous-lignage BA.1.1 a diminué, passant de 59% des séquences Omicron lors de la période du 22/12/2021 au 22/01/2022 à 39% entre le 22/01 et le 21/02/2022. La proportion de BA.2 a augmenté depuis le mois précédent : elle était de 4% entre le 22/12 et le 21/01/2022, contre 18% entre le 22/01 et le 21/02/2022. Ces données proviennent de la base de données internationale GISAID au 21/02/2022 et sont à analyser à la lumière des différences entre les pays en terme de volume de séquençage et des biais potentiels de sélections des échantillons séquencés. **Un remplacement progressif de BA.1 par BA.2 est observé dans de nombreux pays, en particulier en Europe** (Figure 1). Cependant, les pays scandinaves, où la proportion de BA.2 est la plus importante (Danemark, Suède, Norvège), ne semblent pas connaître de rebond épidémique. Ainsi, l'avantage de transmissibilité de BA.2 ne semble pas suffisant pour modifier de manière importante l'évolution de l'incidence. Enfin, seules 440 séquences correspondant au sous-lignage BA.3 sont disponibles sur la base de données internationale GISAID (au 21/02/2022) (2).

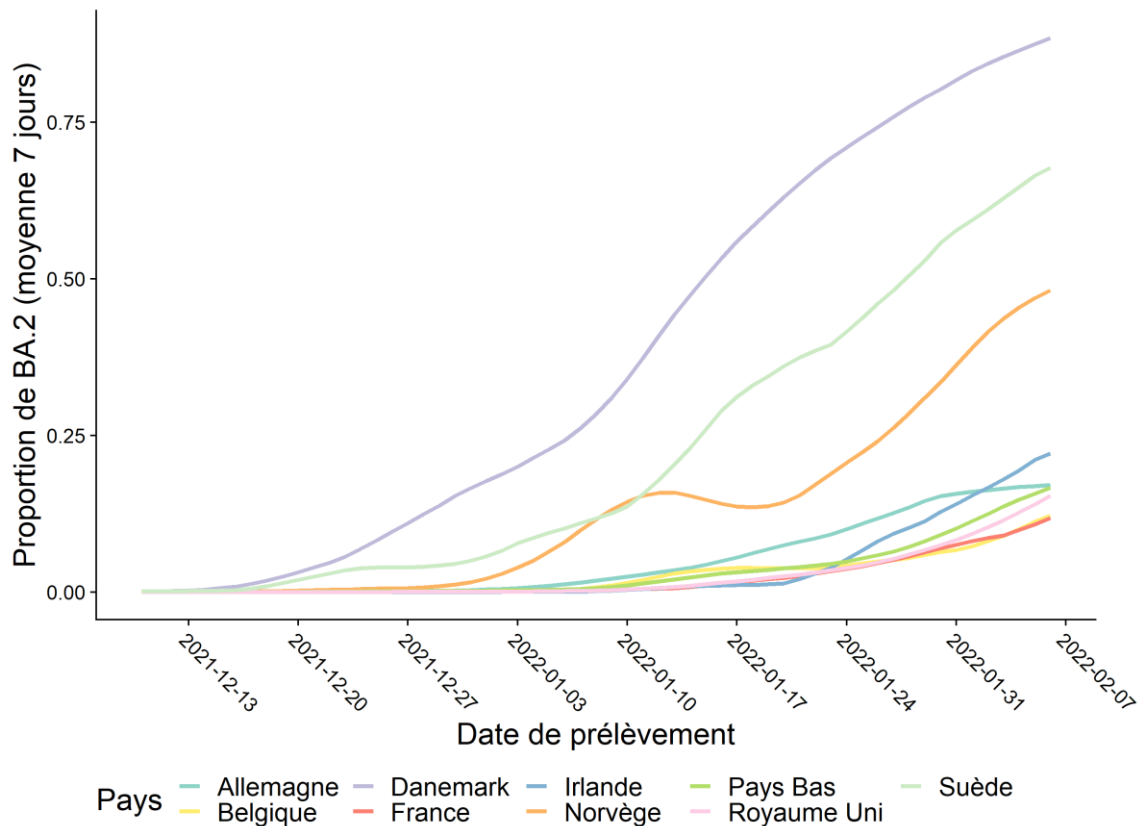


Figure 1 : Proportion des cas de BA.2 parmi le nombre total de séquences déposées sur GISAID, par pays. Données du 21/02/2022 dans <https://cov-spectrum.org/>.

Transmission et cinétique d'infection

Le remplacement rapide de Delta par Omicron à l'échelle mondiale illustre la transmissibilité accrue d'Omicron par rapport aux précédents variants (3). Des calculs du taux d'attaque secondaire, supérieur pour Omicron par rapport à Delta, ont confirmé cette observation (4, 5). Si cet avantage de croissance est en partie lié à ses propriétés d'évasion à la réponse immunitaire, Omicron semble aussi avoir des propriétés intrinsèques impactant son potentiel de transmissibilité. Les connaissances acquises sur les variants antérieurs à Omicron indiquent qu'une augmentation de la transmissibilité peut être associée à plusieurs facteurs : excrétion virale plus importante, meilleure capacité de fusion, clivage plus efficace de la protéine Spike et forte affinité pour le récepteur ACE2. La charge virale des patients infectés par Omicron n'étant pas plus élevée que celle des patients infectés par Delta, l'excrétion virale ne semble pas être un facteur majeur de la transmissibilité d'Omicron (6). Des tests *in vitro* ont montré que le clivage de la protéine Spike et les capacités fusogènes sont moins efficaces pour Omicron par rapport à Delta, et n'expliqueraient donc pas non plus sa transmissibilité accrue (7). Cependant, l'affinité de la protéine Spike d'Omicron pour ACE2 semble meilleure que celle des VOC Alpha, Beta et Gamma, à des niveaux similaires à celle de la souche Wuhan (8). L'affinité de la protéine Spike d'Omicron pour son récepteur ACE2 pourrait être due à la compensation des multiples mutations impliquées dans l'échappement immunitaire. Une étude *ex vivo* a aussi montré une réplication plus efficace d'Omicron dans les cellules des bronches mais pas dans les cellules pulmonaires, ce qui pourrait être impliqué dans la transmissibilité plus élevée et la sévérité moindre d'Omicron (9). Les auteurs de cette étude soulèvent l'hypothèse qu'Omicron entrerait dans les cellules par des mécanismes moléculaires différents des autres variants. Une étude a montré une multiplication accrue pour Omicron par rapport à Delta en cellules primaires d'épithélium nasal (10). Ces données indiquent qu'Omicron entrerait dans les cellules par des mécanismes

moléculaires différents des autres variants, permettant l'infection d'un plus grand nombre de cellules de l'épithélium respiratoire et contribuant à sa transmissibilité accrue.

Un autre facteur pouvant être impliqué dans le remplacement d'un variant par un autre est la cinétique d'infection. Deux études, une menée en Corée du Sud et l'autre en Belgique, ont montré un intervalle sériel (délai entre deux cas) plus court pour Omicron par rapport à Delta (3 jours pour Omicron dans l'étude Sud-Coréenne), et donc une diffusion accélérée (11, 12). Si la cinétique de transmission semble accélérée, un suivi chez les professionnels de santé aux Etats-Unis a montré une détection prolongée par test antigénique, avec 43% des participants toujours positifs entre 5 et 10 jours après leur premier test positif, alors que la consigne dans le centre où a eu lieu cette étude était un retour après 5 jours sans avoir besoin d'un test négatif (13).

Au sein du variant Omicron, un taux de croissance supérieur a été observé pour le sous-lignage BA.2 par rapport à BA.1 (14, 15). Une analyse globale de la vague Omicron au Royaume-Uni a estimé que le taux de croissance de BA.2 était supérieur de 14% par jour par rapport à BA.1 (16). Ces données sont cohérentes avec les analyses de transmission réalisées au Danemark, qui ont montré un taux d'attaque secondaire de 39% pour BA.2 contre 29% pour BA.1 (17). Une observation intéressante de cette analyse est que, si le taux d'attaque secondaire de BA.2 était supérieur à celui de BA.1 quel que soit le statut vaccinal des contacts, cette différence était observée principalement pour les cas non vaccinés. Ainsi, les cas vaccinés semblent ne pas transmettre plus efficacement BA.2 par rapport à BA.1. Une étude *in vitro* japonaise s'est intéressée aux caractéristiques virologiques de BA.2 par rapport à BA.1 et a montré une meilleure réplication de BA.2 en cellules épithéliales humaines et des capacités fusogènes plus importantes (18). Cependant, les investigations sur les possibles mécanismes à l'origine de ces différences n'ont pas permis de conclure.

Efficacité de la réponse immunitaire

Les études de séroneutralisation effectuées sur Omicron dès son émergence ont montré que la capacité des anticorps post-vaccinaux à neutraliser le SARS-CoV-2 est plus faible par rapport à Delta. En accord avec ces résultats *in vitro*, un risque accru d'infection par le sous lignage BA.1 chez les individus vaccinés ou ayant déjà été infectés a été observé comparé au variant Delta (19). Une étude de neutralisation similaire comparant cette fois BA.1 et BA.2 a montré une neutralisation semblable pour ces deux sous-lignages (20). Ces données indiquent une efficacité diminuée de la neutralisation d'Omicron par les anticorps post-vaccinaux ou post-infection, mais les auteurs soulignent l'importance d'une dose de rappel de vaccination (qui conserve une certaine efficacité contre Omicron) en particulier pour les personnes âgées (21). Une étude Israélienne a montré qu'une quatrième dose de vaccin permettait de réduire de moitié le risque d'infection symptomatique et de diviser par quatre le risque de formes graves de Covid-19 par rapport à trois doses (22).

Au-delà des doses de rappel et des mesures non pharmaceutiques, la réponse des lymphocytes T joue un rôle majeur sur la présentation clinique. Les lymphocytes T sont également produits après la vaccination et pourraient être la clé de voûte de la protection remarquablement élevée contre les formes graves et les décès (23). On note en particulier, que malgré le profil mutationnel unique d'Omicron et la susceptibilité réduite de ce variant aux anticorps neutralisants, la réponse des lymphocytes T induite par la vaccination et l'infection cible largement Omicron (24, 25). Par ailleurs, si les anticorps plasmatiques neutralisants semblent avoir une activité limitée contre Omicron, ils permettraient d'étendre le spectre de reconnaissance de la réponse immunitaire jusqu'à 5 mois après la vaccination. Les premiers lymphocytes B mémoire spécifiques du RBD (« receptor-binding domain ») de la protéine Spike cibleraient spécifiquement le RBD d'Omicron, et au cours du temps les lymphocytes B mémoire spécifiques du RBD se diversifieraient et pourraient interagir avec des RBD plus divergents.

Sévérité

Les études portant sur la sévérité d'Omicron s'accordent sur le risque plus faible d'hospitalisation, d'admission en soin intensif et de décès de ce variant comparé à Delta. Ces résultats ont été confirmés plus récemment par une étude norvégienne, qui a montré une diminution du risque d'hospitalisation de 83% pour Omicron

comparé à Delta (26). 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 % (27-30). Les analyses réalisées par Santé Publique France sur la probabilité d'évènements hospitaliers sévères chez les patients infectés par Omicron vont dans ce sens, avec un risque diminué de 87% par rapport à Delta (31). Une seconde étude de Santé Publique France visant à décrire les premiers cas d'Omicron en France a observé un tableau clinique bénin et l'absence de formes graves (32).

Au sein des sous-lignages Omicron, une étude chez le hamster a conclu que BA.2 était plus pathogène que BA.1 (18). Cependant, cette étude a été réalisée sur des effectifs faibles et avec des virus produits par génétique inverse uniquement porteurs de la protéine S de BA.1 et BA.2, elle ne permet donc pas de préjuger de ce qui serait observé avec les virus authentiques. Par ailleurs, des analyses préliminaires du Danemark et de l'Angleterre ont trouvé des risques d'hospitalisation similaires suite à une infection par BA.1 ou BA.2 (33, 34). Ces travaux portant sur l'impact en population sont plus pertinents pour évaluer l'impact de BA.2 en santé publique.

2.3. Co-infections et recombinaisons

Depuis le début de la circulation du SARS-CoV-2, différents variants ont circulé de manière concomitante. Dans ce contexte, il peut arriver qu'un même individu soit infecté simultanément par plusieurs variants du SARS-CoV-2, parfois très distincts. Ces co-infections peuvent donner lieu à des phénomènes de recombinaison : dans une cellule infectée par deux souches virales, des échanges de matériel génétique entre les virus peuvent se produire ; le recombinant issu de cet évènement possède donc un génome « mosaïque », une partie de son génome correspondant au génome de la première souche et une autre partie correspondant au génome de la seconde souche. Ce phénomène de recombinaison est fréquent chez le SARS-CoV-2, une étude américaine réalisée sur 1,6 millions de génomes du SARS-CoV-2 ayant identifié 2,7% de recombinaisons (35). Cependant, dans la majorité des cas, les deux souches d'origine sont proches et le recombinant présente un profil similaire aux souches parentales. Ces recombinaisons sont donc difficiles à détecter et ne sont généralement pas préoccupants en terme de santé publique. Au cours de la pandémie, la divergence génétique entre les différents lignages du SARS-CoV-2 a augmenté avec le temps, rendant les recombinaisons plus facilement identifiables car issues de variants plus divergents (36). A partir des données de séquençage, il peut être complexe de distinguer une co-infection par deux variants différents d'une infection par un nouveau recombinant, et plusieurs détections de recombinaisons se sont révélées être de fausses alarmes. En 2021, un recombinant entre le VOC Alpha et le VOC Delta a été identifié au Japon et un recombinant Beta/Delta en Chine (37, 38). Depuis fin 2021, une vague Omicron s'est superposée avec une vague Delta dans plusieurs régions du monde. Cette co-circulation de deux variants à une échelle importante augmente la probabilité de co-infections et donc celle de recombinaisons. Plusieurs suspicions de recombinaisons Delta/Omicron ont été rapportées récemment au Royaume-Uni, aux États-Unis et en Australie, et d'autres sont en cours d'investigation.

Les phénomènes de recombinaison entre deux variants différents représentent des évènements de divergence génétique majeurs. Il est difficile de prédire quelles seront les caractéristiques d'un tel recombinant par rapport aux deux variants parentaux et d'anticiper son impact en santé publique. C'est pourquoi les recombinaisons du SARS-CoV-2 font l'objet d'une surveillance attentive à l'échelle internationale. En France, un suivi renforcé des co-infections Delta/Omicron a été mis en place afin de détecter au plus tôt les possibles recombinaisons. Les prélèvements ayant un résultat de criblage C1D1 (présence de la mutation L452R associée à Delta, et d'une des mutations D associées à Omicron), qui sont donc des suspicions de co-infection, font l'objet d'un séquençage systématique. Le profil C1D1 en criblage a été identifié majoritairement entre mi-décembre et la mi-janvier, ce qui correspond à la période de co-circulation de Delta et d'Omicron (Figure 2). Au 21/02/2021, 59 co-infections Delta/Omicron probables ont été identifiées en France (source : base de données EMERGEN).

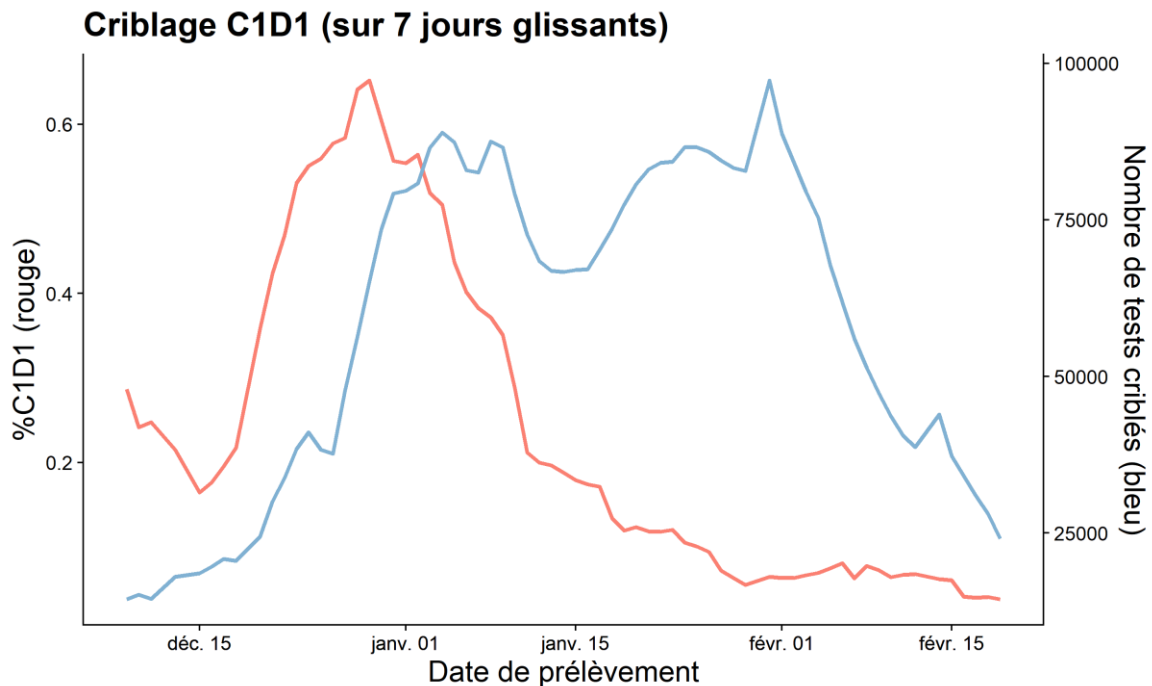


Figure 2 : Proportion de résultats de criblage C1D1 (présence de L452R et d'une des mutations associées à Omicron, courbe rouge) et nombre total de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 ayant un résultat de criblage interprétable (courbe bleue), par date de prélèvement, lissé sur 7 jours glissants, en métropole et dans les DROM (source : SIDEP, au 21/02/2022).

Le 16/02/2022, un fil de discussion a été ouvert sur le forum bioinformatique Github de l'outil de nomenclature Pangolin à propos d'un potentiel recombinant Delta/Omicron en France (39). Réalisées à partir de la base de données GISAID, ces analyses avaient identifié quatre séquences de France, quatre séquences du Danemark et une séquence des Pays-Bas qui forment une branche phylogénétique à part. Ce signal a été investigué par le CNR virus des infections respiratoires et le laboratoire de Génomique évolutive des virus à ARN de l'Institut Pasteur, qui ont confirmé que les quatre séquences de France correspondaient bien à un recombinant. La majorité du génome de ce recombinant correspond au sous-lignage AY.4 du VOC Delta, et une large portion du gène S (codant pour la protéine Spike) correspond au sous-lignage BA.1 du VOC Omicron. Une demande d'assignation d'un lignage spécifique a été faite. Des analyses complémentaires ont été menées sur la base EMERGEN, en utilisant trois mutations qui semblent caractériser les séquences de ce recombinant : ORF1a:E352D, S:A27S, S:N764K. Ce « proxy mutation » n'est pas spécifique et sensible à 100% pour identifier ce recombinant, et des travaux sont en cours pour l'affiner. Au 21/02/2022, 10 séquences de la base de données EMERGEN portaient ces trois mutations, dont 9 ayant été séquencées au cours des enquêtes Flash. Ces prélèvements proviennent de différentes régions et le plus ancien remonte au 17/01. La détection au cours d'enquêtes Flash et la dispersion géographique des cas peuvent laisser penser que ce recombinant circule potentiellement déjà à des niveaux très bas depuis la mi-janvier. Des analyses complémentaires sont en cours pour confirmer ces résultats, et ce signal est suivi de près par le CNR, les laboratoires du consortium EMERGEN et Santé publique France.

2.4. VOI (variants d'intérêt)

Les **VOI Lambda** et **Mu** ont été classés VOI par l'OMS depuis le 14/06/2021 et le 30/08/2021, respectivement. Le VOI Lambda a circulé de manière importante en Amérique du Sud (principalement au Pérou) au printemps/été 2021, et des données *in vitro* suggéraient une possible transmissibilité accrue. Le VOI Mu a été détecté lui aussi en Amérique du Sud (principalement en Colombie) au cours de l'été 2021, et les données

disponibles indiquaient un échappement à la réponse immunitaire similaire à celui du VOC Beta. Cependant, ces deux variants ont été très peu détectés en France (14 et 27 séquences identifiées au total lors des enquêtes Flash#11 à Flash#22, respectivement). Depuis fin 2021, ces deux VOI ne sont presque plus détectés au niveau mondial (23 et 35 des 2 321 387 séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 22/11/2021 et le 21/02/2022, respectivement). Etant donné l'absence de détection des VOI Lambda et Mu en France depuis plus de 16 semaines et leur circulation très faible au niveau international, ces variants sont déclassés et ne sont plus considérés comme VOI dans les analyses de risque de Santé publique France.

Le variant 20A/C (B.1.40) est classé VOI depuis l'analyse de risque du 05/01/2022. Au total, 656 séquences **B.1.640** ont été déposées dans la base de données internationale GISAID au 21/02/2022, dont 70% proviennent de France (458, Figure 3).

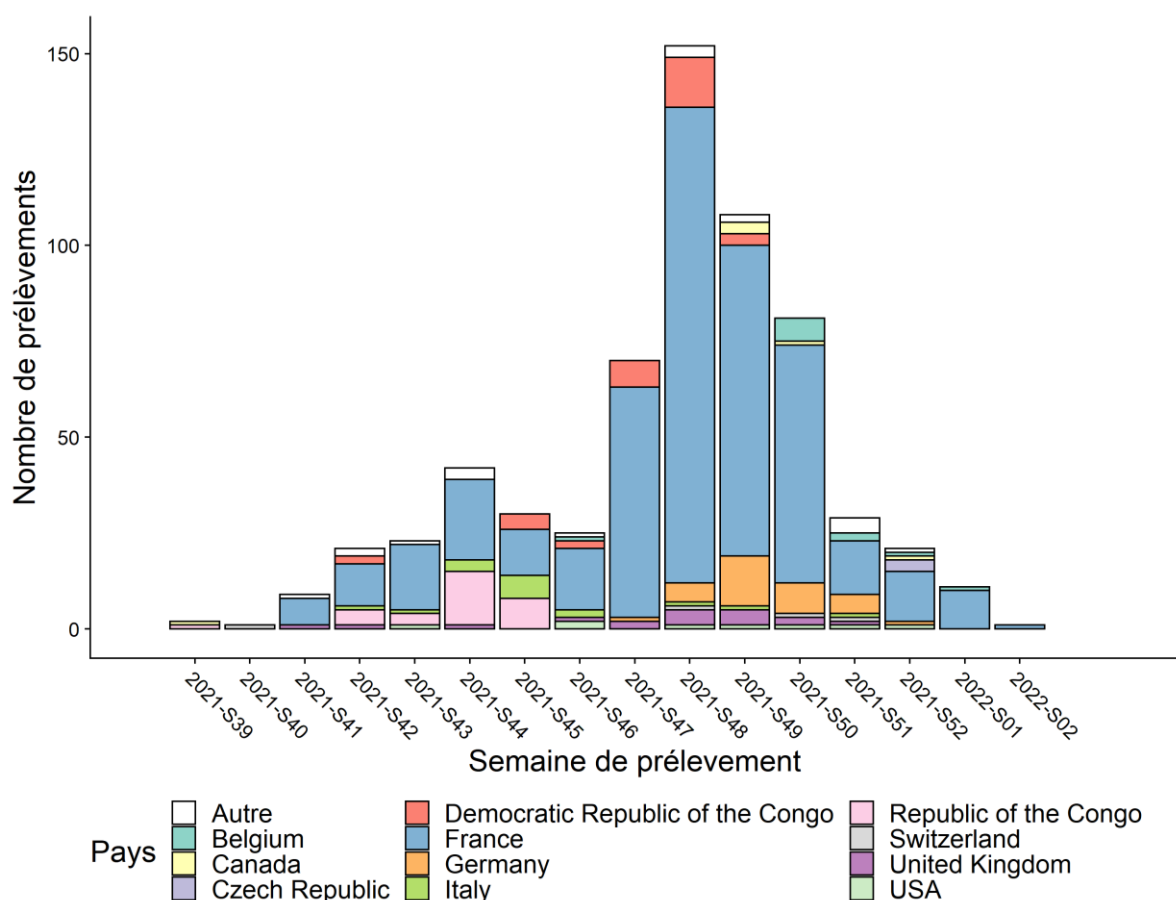


Figure 3 : Nombre de séquences B.1.640, par pays et par semaine de prélèvement (source : GISAID, au 24/01/2022). Les pays qui ont déposé deux séquences ou moins sont regroupés dans la catégorie « autre ».

Les autres pays ayant identifié ce virus sont la République Démocratique du Congo (N=45), l'Allemagne (N=33) et la République du Congo (N=31). 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. Les séquences de B.1.640 identifiées correspondent majoritairement au sous-lignage B.1.640.1 avec 620 séquences sur 656 (95%). Seules 36 séquences du sous-lignage B.1.640.2 étaient disponibles sur la base de données GISAID au 21/02/2021, dont 26 provenant de France et 3 du Royaume-Uni (40). 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.

2.5. VUM (variants en cours d'investigation)

Le **VUM 20D (C.1.2)** est classé VUM depuis l'**analyse de risque du 08/09/2021** en raison de la présence de mutations d'intérêt et de sa progression en Afrique du Sud au moment de sa description. Cependant, ce dernier n'a jamais été détecté en France (source : EMERGEN au 21/02/2021, toutes indications de séquençage confondues). Depuis son classement, aucun élément probant n'indique que ce VUM pourrait avoir un impact préoccupant en santé publique. Au niveau international, C.1.2 a connu un pic de détection au mois de juillet 2021, mais a été très peu détecté depuis. Sur les 316 séquences de C.1.2 disponibles sur la base de données internationale GISAID (au 21/02/2022), seules 6 correspondent à des prélèvements ultérieurs au 22/11/2021, la plus récente datant du 08/12/2021. Etant donné l'absence de détection de ce variant en France depuis plus de 16 semaines, sa circulation très faible au niveau international et l'absence d'éléments en faveur d'un impact en santé publique, ce variant est déclassé et n'est plus considéré comme VUM.

Le **VUM 20B (B.1.1.318)** n'a pas été détecté à l'international sur la période du 22/01 au 21/02/2022 (d'après la base de données internationale GISAID au 21/01/2022).

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).

- 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 0,06% en S07 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation ;
- La proportion de détection de **la mutation L452R (C1)**, présente majoritairement chez Delta, est aujourd'hui détectée à des niveaux faibles, avec 0,2% en S07 ;
- La proportion de prélèvements en France ayant un **résultat de criblage compatible avec Omicron** en S07 était de 99,8% pour le proxy A0C0 (contre 99,7% en S06) et de 99,1% pour le proxy D1 (contre 99,1% en S06).

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 S46 (15/11/2021, <0,1% des séquences interprétables). Delta est resté majoritaire de juillet à décembre 2021, avant d'être rapidement remplacé par le **VOC Omicron** au cours des mois de décembre 2021 et janvier 2022. Aujourd'hui, Omicron est dominant en France métropolitaine où il représentait plus de 99% des séquences interprétables des enquêtes Flash S04, S05, S06 et S07 (Tableau 2 et Figure 4). Ce remplacement rapide de Delta par Omicron a été observé de manière quasi simultanée dans toutes les régions de France métropolitaine.

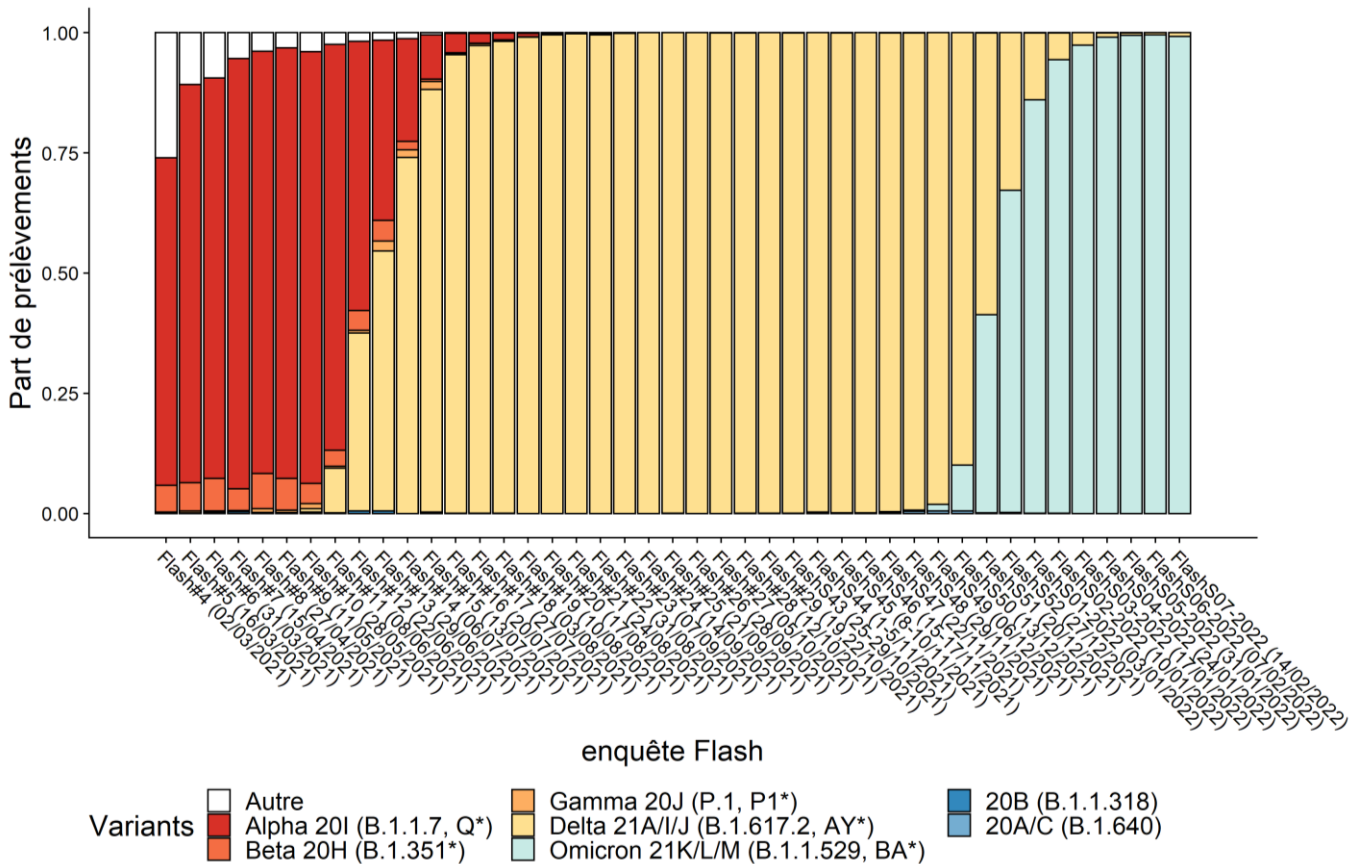


Figure 4 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 21/02/2022 à 12h). Les données Flash S06-2022 et Flash S07-2022 sont préliminaires.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S03 - Flash S07-2022, France métropolitaine. * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

Variant	Classement	Flash S03 (17/01/2022)		Flash S04 (24/01/2022)		Flash S05 (31/01/2022)		Flash S06# (07/02/2022)		Flash S07# (14/02/2022)	
		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	118	2,57	32	0,88	16	0,53	11	0,47	6	0,8
Omicron 21K/L/M (B.1.1.529, BA.*)	VOC	4473	97,4	3620	99,0	2976	99,4	2347	99,5	740	99,2
20A/C (B.1.640)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20B (B.1.1.318)	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 S03 : 4591; Flash S04 : 3655; Flash S05 : 2993; Flash S06 : 2358; Flash S07 : 746

#Les données de Flash S06-2022 et Flash S07-2022 sont préliminaires

Les séquences d'Omicron identifiées en France appartiennent majoritairement au sous-lignage BA.1 : 83% des 2 403 séquences Omicron de l'enquête Flash S06 correspondaient à BA.1, dont 51% à son sous-lignage BA.1.1 (Figure 5). La proportion du sous-lignage BA.2 augmente à l'échelle nationale depuis début janvier : il représentait 5% des séquences Omicron de Flash S04, 10% pour Flash S05, 16% de Flash S06 et 27% de Flash S07 (données préliminaires). La progression de BA.2 au détriment de BA.1 est observée dans toutes les régions de France métropolitaine, mais à des niveaux différents selon les régions. En particulier, la proportion de BA.2 en Nouvelle-Aquitaine, où ce sous-lignage semble avoir été introduit plus précocement que dans les autres régions, a dépassé les 30% au cours de Flash S06 (07/02).

Au total, 14 séquences correspondant à BA.3 ont été identifiées au 21/02 (d'après la base de données EMERGEN), dont deux seulement au cours d'enquêtes Flash. Une part importante de ces 14 séquences BA.3 proviennent d'un même cluster et ce sous-lignage reste très rare en France.

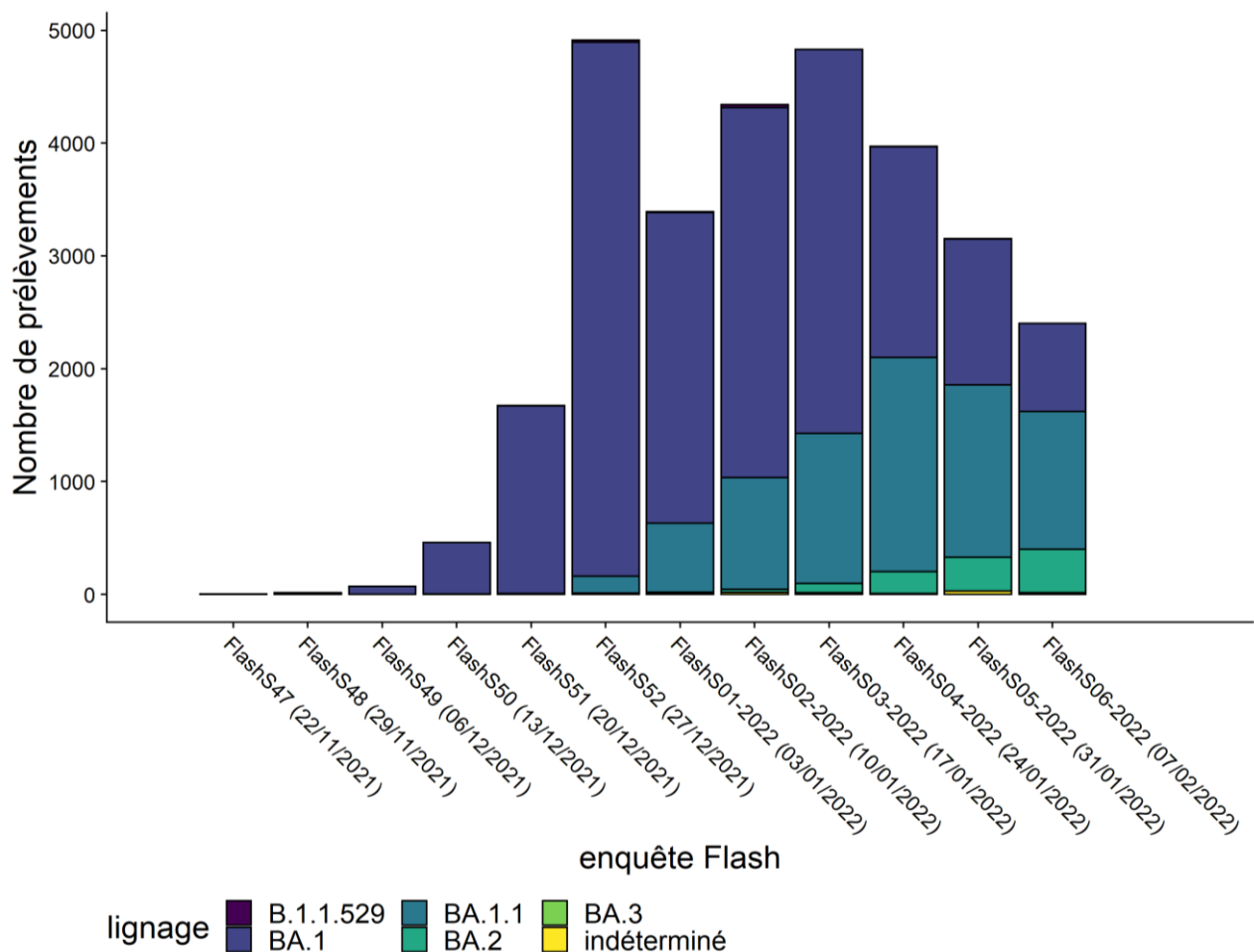


Figure 5 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash (source : EMERGEN, au 21/02/2022 à 12h)

Des études de modélisation ont été réalisées par l'Institut Pasteur et l'INSERM pour essayer d'évaluer l'impact de BA.2 sur la vague Omicron en France, en se basant sur l'évolution de la proportion de BA.2 dans les enquêtes Flash et l'évolution du nombre de cas. Basées sur les données jusqu'au 30 janvier 2022, les analyses de l'INSERM ont calculé le taux de croissance quotidien de BA.2 à 0,20 - 0,24 par jour au niveau national, correspondant à des temps de doublement entre 3 et 4 jours environ, et un avantage de propagation de 1,61 [1,52 - 1,69] par rapport à BA.1, confirmant les données d'autres pays (41). D'après ces estimations, BA.2 deviendra dominant en France autour de la mi-février. La semaine du 31/01/2022, le nombre de reproduction

de BA.2 est estimé à 1,30 [1,22-1,39], malgré la courbe épidémique globale (BA.1+BA.2) décroissante. Les résultats de l'Institut Pasteur estiment le temps de doublement de BA.2 entre 4,5 et 7 jours selon les régions, ce qui est cohérent avec les données internationales (42). Basé sur ces estimations, BA.2 deviendrait majoritaire en France métropolitaine aux environs du 24 février [14 février - 11 mars]. Le pic BA.2 devrait survenir autour de mi-février, et rester modeste. La circulation de BA.2 ralentirait la décroissance des cas sans produire un rebond épidémique important. Ces conclusions restent valides pour différents scénarios en terme de probabilité de détection d'Omicron et d'intervalle générationnel. Des changements de comportement qui induiraient une augmentation importante du taux de transmission pourrait induire un rebond épidémique mais ce rebond devrait rester de taille modeste. A noter que ces modèles sont construits pour couvrir uniquement la période jusqu'au 1^{er} avril 2022. Ces deux études de modélisation confirment l'avantage de croissance de BA.2 sur BA.1, prédisent que BA.2 devrait devenir majoritaire en France d'ici fin février mais soulignent un impact de BA.2 faible sur la vague Omicron.

Parmi les autres variants classés, le variant **20A/C B.1.640** a été détecté dans le cadre d'enquêtes Flash pour la dernière fois au cours de Flash S02 (31/01, Tableau 2 et Figure 6). Cependant, des cas d'infections par B.1.640 ont encore été détectés en février 2022 en dehors des enquêtes Flash.

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).

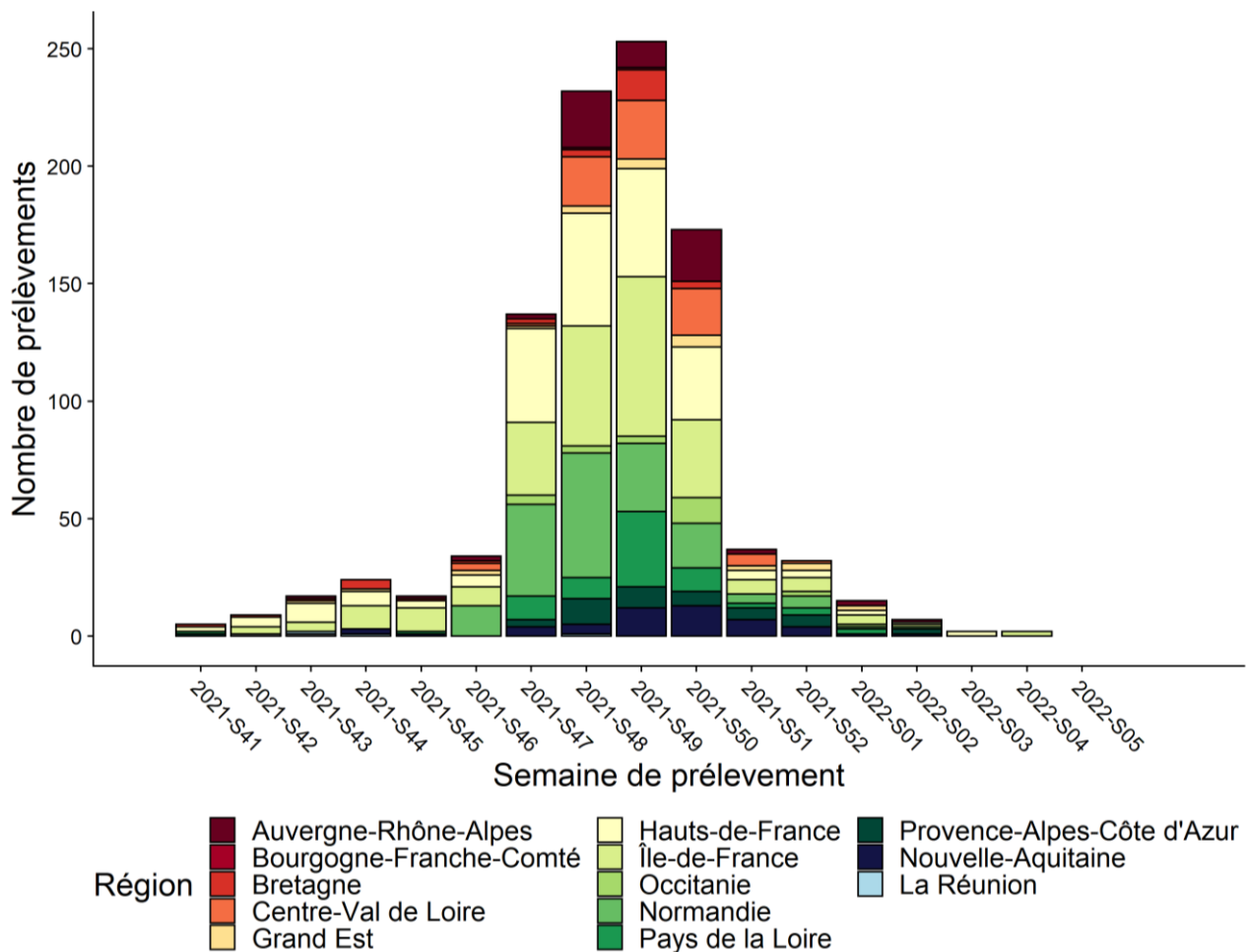


Figure 6 : Nombre de prélèvements séquencés classifiés comme VOI B.1.640, par région et par semaine de prélèvement (source : EMERGEN, au 21/02/2022 à 12h)

4.2. Dans les DROM

Au cours de l'été 2021, le VOC Delta avait aussi remplacé les variants qui étaient prédominants les DROM (Alpha aux Antilles, Beta à la Réunion et à Mayotte, et Gamma en Guyane). Mais Delta y a aussi été remplacé rapidement par Omicron au cours de décembre 2021/janvier 2022. Les données de criblage indiquent que le **VOC Omicron** est maintenant largement majoritaire dans les DROM, avec une proportion de tests de criblage AOC0 supérieure à 99% en S07.

Ce remplacement rapide de Delta par Omicron est également observé dans les DROM par séquençage. Sur la période du 10/01 au 06/02/2022, Omicron représentait toutes les séquences interprétables à Mayotte (sur 17 séquences interprétables), 94% en Martinique, 94% à La Réunion, 90% en Guyane et 97% à la Guadeloupe (données EMERGEN au 22/02/2022, toutes indications de séquençage confondues). Parmi les prélèvements séquencés Omicron, la majorité appartenait au sous-lignage BA.1, avec deux séquences BA.2 identifiées en Guadeloupe, une en Guyane et 95 à La Réunion, soit 4% des séquences Omicron de ce territoire.

Au cours des enquêtes Flash S44 (01/11/2021) à S06-2022 (07/02/2022), seuls les VOC Delta et Omicron ont été détectés dans les DROM.

5. Conclusion au 23/02/2022

La situation internationale est aujourd'hui caractérisée par une **dominance du VOC Omicron**, qui a rapidement remplacé le variant Delta depuis son émergence fin novembre 2021. En France, Omicron est passé de moins de 10% des cas à plus de 90% en moins d'un mois. Cette croissance très rapide d'Omicron atteste d'une **compétitivité plus élevée par rapport à Delta**, qui repose sur un échappement plus important à la réponse immunitaire, tant post-infection que post-vaccinale, mais aussi sur des propriétés intrinsèques favorisant sa transmission. Cependant l'impact en santé publique d'Omicron est atténué par son association à des formes cliniques moins sévères, et conduisant à un impact moindre sur le système de santé. Ainsi, au cours de la vague Omicron, un certain nombre de pays ont levé la majorité des mesures de contrôle alors que l'incidence était à des niveaux très élevés.

Comme observé auparavant avec le variant Delta, **la diffusion massive d'Omicron dans le monde est associée à une diversification génétique au sein de ce variant et à l'apparition progressive de sous-lignages**. En particulier, le sous-lignage BA.1, qui a majoritairement circulé depuis l'émergence d'Omicron, est maintenant subdivisé en plus d'une dizaine de sous-lignages. A ce jour, seul le sous-lignage BA.2 semble avoir des caractéristiques différentes par rapport aux autres sous-lignages d'Omicron, avec une transmissibilité plus élevée. **Si BA.1 était jusqu'ici majoritaire, on observe un remplacement progressif de BA.1 par BA.2 dans les pays européens, dont la France**. Les études de modélisation prédisent que BA.2 sera majoritaire en France autour de mi-/fin- février, ce qui semble se confirmer avec les données épidémiologiques les plus récentes. Cependant, **BA.2 ne devrait avoir qu'un faible impact sur la décroissance de la vague épidémique** initiée depuis quelques semaines et liée à une forte immunité collective générée par cette vague importante et la vaccination. Ces projections sont cohérentes avec les observations faites dans les pays scandinaves, où la proportion de BA.2 est la plus importante, et où l'incidence est en baisse. Ainsi, les différences entre BA.1 et BA.2 ne semblent pas suffisantes pour modifier de façon substantielle la situation épidémique.

Jusqu'ici, l'évolution génétique du SARS-CoV-2 et l'émergence de nouveaux variants a reposé majoritairement sur l'accumulation de mutations individuelles. L'émergence du VOC Omicron était un événement atypique, car ce variant avait accumulé un nombre important de mutations par rapport aux variants circulants au moment de sa détection. Chez les coronavirus, **les recombinaisons sont un autre facteur majeur de divergence évolutive**. Lors de la co-infection d'un individu par deux variants différents, une nouvelle souche, dont le génome est une mosaïque des deux variants initiaux, peut émerger. Avant l'émergence d'Omicron, très peu d'événements de recombinaison entre deux variants du SARS-CoV-2 ont été rapportés, car la proximité génétique entre les virus circulants rendait la détection de recombinants impossible. Mais entre décembre 2021 et janvier 2022, Delta et Omicron ont co-circulé au sein d'une vague épidémique importante, ce qui a augmenté la probabilité d'émergence de recombinants. Plusieurs détections de recombinants Delta/Omicron ont été rapportés, dont une en France. Ces recombinants font l'objet d'une surveillance renforcée, car ils constituent des événements évolutifs majeurs. Il est difficile de prédire quelles seront leurs caractéristiques par rapport aux variants dont ils sont issus, et donc leur impact en santé publique en cas de circulation dans la population.

La situation en France en terme de variants circulants s'est aujourd'hui stabilisée, avec une dominance du variant Omicron. La vague Omicron a été associée à un nombre record d'infections mais aussi à un impact limité sur le système hospitalier par rapport à Delta, en accord avec les caractéristiques de ce variant. L'émergence d'un nouveau variant différent d'Omicron n'est cependant pas exclue. Il est donc important de maintenir une surveillance active des variants du SARS-CoV-2, afin d'identifier au plus vite de nouveaux variants, déterminer leurs caractéristiques et évaluer leur impact en santé publique. En France, cette **surveillance génomique efficace** est basée sur la forte activité de séquençage du consortium EMERGEN, qui est actuellement en mesure de détecter un signal précoce d'augmentation de la circulation d'un variant, d'un lignage ou d'une mutation.

Références

1. designations GP. Omicron sublineage with potentially beneficial mutation S:346K - issue #360 2021 [Available from: <https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/360>].
2. Desingu PA, Nagarajan K, Dhama K. Emergence of Omicron third lineage BA.3 and its importance. *Journal of Medical Virology*.n/a(n/a).
3. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 22 February 2022, edition 80 2022 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-february-2022>].
4. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 33. 2022. Last accessed 21/02/2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1043807/technical-briefing-33.pdf].
5. Jalali N, Brustad HK, Frigessi A, MacDonald E, Meijerink H, Feruglio S, et al. Increased household transmission and immune escape of the SARS-CoV-2 Omicron variant compared to the Delta variant: evidence from Norwegian contact tracing and vaccination data. *medRxiv*. 2022:2022.02.07.22270437.
6. Sentis C, Billaud G, Bal A, Frobert E, Bouscambert M, Destras G, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant, lineage BA.1, is associated with lower viral load in nasopharyngeal samples compared to Delta variant. *medRxiv*. 2022:2022.02.02.22269653.
7. Suzuki R, Yamasoba D, Kimura I, Wang L, Kishimoto M, Ito J, et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature*. 2022.
8. Han P, Li L, Liu S, Wang Q, Zhang D, Xu Z, et al. Receptor binding and complex structures of human ACE2 to spike RBD from omicron and delta SARS-CoV-2. *Cell*. 2022;185(4):630-40.e10.
9. Hui KPY, Ho JCW, Cheung M-c, Ng K-c, Ching RHH, Lai K-I, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. *Nature*. 2022.
10. Peacock TP, Brown JC, Zhou J, Thakur N, Newman J, Kugathasan R, et al. The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry. *bioRxiv*. 2022:2021.12.31.474653.
11. Kremer C, Braeye T, Proesmans K, André E, Torneri A, Hens N. Observed serial intervals of SARS-CoV-2 for the Omicron and Delta variants in Belgium based on contact tracing data, 19 November to 31 December 2021. *medRxiv*. 2022:2022.01.28.22269756.
12. Song JS, Lee J, Kim M, Jeong HS, Kim MS, Kim SG, et al. Serial Intervals and Household Transmission of SARS-CoV-2 Omicron Variant, South Korea, 2021. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(3):756-9.
13. Landon E, Bartlett AH, Marrs R, Guenette C, Weber SG, Mina MJ. High Rates of Rapid Antigen Test Positivity After 5 days of Isolation for COVID-19. *medRxiv*. 2022:2022.02.01.22269931.
14. 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].
15. (SSI) SSI. Risk assessment of Omicron BA.2 - 28/01/2022 [Available from: <https://en.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/risikovurderinger/2022/risk-assesment-of-omicron-ba2.pdf?la=en>].
16. Elliott P, Eales O, Bodinier B, Tang D, Wang H, Jonnerby J, et al. Post-peak dynamics of a national Omicron SARS-CoV-2 epidemic during January 2022. *medRxiv*. 2022:2022.02.03.22270365.
17. Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, Christiansen LE, Mølbak K, Møller CH, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households. *medRxiv*. 2022:2022.01.28.22270044.
18. Yamasoba D, Kimura I, Nasser H, Morioka Y, Nao N, Ito J, et al. Virological characteristics of SARS-CoV-2 BA.2 variant. *bioRxiv*. 2022:2022.02.14.480335.
19. Eggink D, Andeweg SP, Vennema H, van Maarseveen N, Vermaas K, Vlaemynt B, et al. Increased risk of infection with SARS-CoV-2 Omicron BA.1 compared with Delta in vaccinated and previously infected individuals, the Netherlands, 22 November 2021 to 19 January 2022. *Eurosurveillance*. 2022;27(4):2101196.
20. Yu J, Collier A-rY, Rowe M, Mardas F, Ventura JD, Wan H, et al. Comparable Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Variants. *medRxiv*. 2022:2022.02.06.22270533.
21. Vanshylla K, Tober-Lau P, Gruell H, Münn F, Eggeling R, Pfeifer N, et al. Durability of Omicron-neutralizing serum activity following mRNA booster immunization in elderly individuals. *medRxiv*. 2022:2022.02.02.22270302.
22. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *medRxiv*. 2022:2022.02.01.22270232.
23. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23(2):186-93.
24. Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, Baguma R, Benede N, Suzuki A, et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature*. 2022.

25. Liu J, Chandrashekar A, Sellers D, Barrett J, Jacob-Dolan C, Lifton M, et al. Vaccines Elicit Highly Conserved Cellular Immunity to SARS-CoV-2 Omicron. *Nature*. 2022.
26. Veneti L, Bøås H, Bråthen Kristoffersen A, Stålcrantz J, Bragstad K, Hungnes O, et al. Reduced risk of hospitalisation among reported COVID-19 cases infected with the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant compared with the Delta variant, Norway, December 2021 to January 2022. *Eurosurveillance*. 2022;27(4):2200077.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Kahn F, Bonander C, Moghaddassi M, Rasmussen M, Malmqvist U, Inghammar M, et al. Risk of severe COVID-19 from the Delta and Omicron variants in relation to vaccination status, sex, age and comorbidities – surveillance results from southern Sweden. *medRxiv*. 2022:2022.02.03.22270389.
31. Auvigne V, Vaux S, Le Strat Y, Schaeffer J, Fournier L, Montagnat C, et al. Serious hospital events following symptomatic infection with Sars-CoV-2 Omicron and Delta variants: an exposed-unexposed cohort study in December 2021 from the COVID-19 surveillance databases in France. *medRxiv*. 2022:2022.02.02.22269952.
32. Maisa A, Spaccaferri G, Fournier L, Schaeffer J, Deniau J, Rolland P, et al. First cases of Omicron in France are exhibiting mild symptoms, November 2021-January 2022. *Infectious Diseases Now*. 2022.
33. (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>.
34. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 37 - 25/02/2022 2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1057359/Technical-Briefing-37-25February2022.pdf.
35. Turkahia Y, Thornlow B, Hinrichs A, McBroome J, Ayala N, Ye C, et al. Pandemic-Scale Phylogenomics Reveals Elevated Recombination Rates in the SARS-CoV-2 Spike Region. *bioRxiv*. 2021:2021.08.04.455157.
36. Jackson B, Boni MF, Bull MJ, Collieran A, Colquhoun RM, Darby AC, et al. Generation and transmission of interlineage recombinants in the SARS-CoV-2 pandemic. *Cell*. 2021;184(20):5179-88.e8.
37. Sekizuka T, Itokawa K, Saito M, Shimatani M, Matsuyama S, Hasegawa H, et al. Genome Recombination between Delta and Alpha Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *medRxiv*. 2021:2021.10.11.21264606.
38. He Y, Ma W, Dang S, Chen L, Zhang R, Mei S, et al. Possible recombination between two variants of concern in a COVID-19 patient. *Emerging Microbes & Infections*. 2022;11(1):552-5.
39. designations GP. Potential Delta (AY.4) and BA.1 recombinant in European countries - issue #444 2022 [Available from: <https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/444>.
40. 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.
41. Bosetti P, Kiem CT, Andronico A, Paireau J, Emergen C, Cauchemez S. Dynamique du sous-variant BA.2 en France métropolitaine. *Unité de Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses, Institut Pasteur, Université de Paris, CNRS UMR2000*; 2022 22/02/2022.
42. Mattia M, Laura DD, EMERGEN, Vittoria C. Assessment of the Omicron BA.2 sub-lineage presence and growth rate in regions of France. *INSERM, Sorbonne Université, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris, France*; 2022 15/02/2022.