

---

**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 23/03/2022

---

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* » (**GISAI**). 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 23/03/2022.....	2
2.	Connaissances disponibles sur les VOC, VOI et VUM .....	3
2.1.	VOC (variants préoccupants) circulants : Delta et Omicron .....	3
	Situation épidémiologique internationale .....	3
	Caractéristiques du VOC Omicron.....	4
	Sous-lignages du VOC Omicron .....	4
2.2.	VOC (variants préoccupants) non-circulants : Alpha, Beta et Gamma .....	5
2.3.	VOI (variants à suivre) : B.1.640 .....	5
2.4.	VUM (variants en cours d'investigation) : B.1.1.318 et XD .....	6
3.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt ciblées par le criblage en France .....	7
4.	Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique .....	7
4.1.	En France métropolitaine .....	7
4.2.	Dans les DROM.....	12
5.	Conclusion au 23/03/2022 .....	14
	Références.....	15

## 1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 23/03/2022

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) :**

- La catégorie VOC du système de classement des variants a été subdivisée en deux sous-catégories : VOC circulants et VOC non-circulants ;
- A ce jour, 2 variants sont classés comme VOC circulants, 3 comme VOC non-circulants, 1 comme VOI et 2 comme VUM ;
- Depuis la dernière analyse de risque, le recombinant AY.4/BA.1 (XD) a été classé VUM, en raison de ses caractéristiques génétiques dérivées des VOC parentaux (Delta AY.4 et Omicron BA.1).

### **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 S11 était de 99,5% pour le proxy AOC0 et de 98,4% pour le proxy D1 ;
- La mutation L452R (C1), présente majoritairement chez Delta, est aujourd'hui détectée à des niveaux très faibles, avec une proportion de détection de 0,2% en S11.

### **Surveillance génomique et impact en santé publique des variants (VOC, VOI, VUM)**

- 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 99,8% des séquences interprétables dans l'enquête Flash du 07/03/2022 ;
- Le sous-lignage BA.2 du variant Omicron est désormais majoritaire en France : il représentait 73% des séquences Omicron identifiées au cours de l'enquête Flash du 07/03/2022 ;
- Le VOC 21A/I/J Delta (B.1.617.22, AY\*) n'a plus été détecté depuis l'enquête Flash du 14/02/2022. Le VOI 20A/C (B.1.640) n'a plus été détecté au cours d'enquêtes Flash depuis le 10/01/2022, mais quelques cas ont été identifiés pour d'autres indications de séquençage ;
- Au 21/03/2022, 44 séquences correspondant au VUM XD ont été identifiées en France. Il n'a jamais dépassé 0,1% au cours des enquêtes Flash et ne semble pas augmenter. 54 cas confirmés (par séquençage) ou suspects (liés à un cas confirmé) d'infection par ce variant ont été investigués par les cellules régionales de Santé publique France en collaboration avec le CNR et les laboratoires du consortium EMERGEN.

Tableau 1 : Classement des variants au 23/03/2022 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)		Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
Circulant	Non-circulant		
<b>21A/I/J (B.1.617.2/AY.*, Delta)</b>  Non détecté depuis Flash S07 (14/02)	<b>20I (V1, B.1.1.7/Q.*, Alpha)</b>  Non détecté depuis Flash S46 (15/11)	<b>20A/C (B.1.640)</b>  Non détecté depuis Flash S02 (10/01)	<b>20B (B.1.1.318)</b>  Non détecté depuis Flash S49 (06/12)
<b>21K/L/M (B.1.1.529/BA.*, Omicron)</b>  99,8% des séquences (Flash S10)	<b>20H (V2, B.1.351*, Beta)</b>  Non détecté depuis Flash #19 (10/08)		<b>XD (recombinant AY.4/BA.1)</b>  <0,1% des séquences (Flash S10-2022)
	<b>20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma)</b>  Non détecté depuis Flash #23 (07/09)		

Mise à jour de l'analyse de risque au 23/03/2022. 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 S10-2022 réalisée le 07/03/2022 : données sur 2 233 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 (variants préoccupants) circulants : Delta et Omicron

#### Situation épidémiologique internationale

La situation mondiale est aujourd'hui caractérisée par la **dominance du VOC Omicron à l'échelle globale**, le VOC Delta étant le seul autre VOC détecté à des niveaux non négligeables (1). En termes d'incidence globale des cas, la situation est contrastée entre les différentes régions : incidence toujours en baisse pour les régions Afrique, Amériques, Asie du Sud-Est et Méditerranée orientale, ré-augmentation du nombre de cas en Pacifique occidental et stabilisation en Europe. La majorité des pays rapportent aujourd'hui une diffusion quasi exclusive d'Omicron. Ce variant représentait > 99,9% (278 752/278 865) des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID entre le 22/02 et le 21/03/2022, contre 98,2% (903 591/920 058) pour la période du 22/01 au 21/02/2022 (données au 21/03/2022). Le **VOC Delta est aujourd'hui très peu détecté** à l'échelle internationale, avec <0,1% (110/278 865) des séquences déposées sur GISAID entre le 22/02 et le 21/03/2022, contre 0,4% (3 976/920 058) pour la période du 22/01 au 21/02/2022. 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.

## Caractéristiques du VOC Omicron

Le variant Omicron est caractérisé par un avantage de transmission par rapport aux variants circulants précédemment, en particulier le variant Delta qui était majoritaire lors de l'émergence d'Omicron. Cet avantage explique le remplacement rapide de Delta par Omicron observé à l'échelle mondiale. Si une part de cet avantage de transmissibilité est intrinsèque à Omicron, qui présente également une stabilité accrue dans l'environnement (2), un facteur majeur est l'important échappement d'Omicron à la réponse immunitaire. En effet, les études *in vitro* ont montré une séroneutralisation réduite d'Omicron par les anticorps post-vaccinaux et post-infection. Les estimations d'efficacité vaccinale (EV), si elles varient selon le type de vaccin administré et le nombre de doses, sont toutes en faveur d'une protection limitée contre l'infection. Les estimations de l'EV contre Omicron restent très élevées pour les formes graves. L'administration d'une dose de rappel améliore sensiblement l'EV dans différentes études sur différents vaccins, mais des données supplémentaires sont nécessaires pour estimer si cette réponse perdure dans le temps. L'échappement à la réponse immunitaire est aussi associé à des taux de réinfection par Omicron (suite à une infection préalable par un autre variant) plus élevés que pour les variants circulant précédemment.

La présentation clinique des infections par Omicron diffère de celle des variants circulant précédemment : l'anosmie (perte d'odorat) et l'agueusie (perte de goût) sont moins fréquentes, et les formes sévères sont plus rares. La diminution importante du taux d'hospitalisation associée à Omicron par rapport aux autres variants est un facteur majeur limitant son impact en santé publique (3). En termes de traitements, les études sur l'efficacité des anticorps monoclonaux faisaient état d'une activité neutralisante conservée pour trois anticorps monoclonaux à large activité neutralisante (Sotrovimab, S2X259 et S2H97) mais d'une réduction de l'efficacité des autres. Aucune différence d'efficacité des antiviraux n'a été rapportée. Enfin, l'efficacité des tests de diagnostiques (PCR ou antigéniques) ne semble pas être réduite pour Omicron.

En résumé, les trois caractéristiques majeures d'Omicron sont sa transmissibilité élevée, son échappement immunitaire et sa moindre sévérité. Des informations plus détaillées sur les caractéristiques d'Omicron peuvent être retrouvées dans [les précédentes analyses de risque](#) et, en anglais, dans le rapport épidémiologique de l'OMS du 08/03/2022 (1).

## Sous-lignages du VOC Omicron

Au 21/03/2022, 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). Trente-six sous-lignages de BA.1, ont aussi été définis dont certains ont également des sous-lignages (BA.1.1, BA.1.13, BA.1.15, BA.1.16 et BA.1.17) (4). 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 l'échelle mondiale, **le sous-lignage BA.2 est aujourd'hui le plus fréquent avec 66%** des 278 752 séquences Omicron déposées sur GISAID entre le 22/02 et le 21/03/2022, contre 22% entre le 22/01 et le 21/02/2022 (données au 21/03/2022). L'augmentation de BA.2 s'est faite au détriment de BA.1, qui était précédemment le sous-lignage majoritaire. Entre le 22/02 et le 21/03, 9% des séquences Omicron correspondaient au sous-lignage BA.1 et 23% à son sous-lignage BA.1.1, contre 32% et 5% entre le 22/01 et le 21/02/2022. Le sous-lignage BA.3 est peu détecté, avec seulement 648 séquences disponibles au total (source : GISAID au 21/03/2022)

Le premier sous-lignage d'Omicron ayant circulé étant BA.1, les premières données disponibles sur les caractéristiques d'Omicron correspondent à ce sous-lignage, qui sert de référence. A ce jour, seul le sous-lignage BA.2 semble avoir des caractéristiques différentes par rapport à BA.1. En effet, les données disponibles indiquent que BA.2 est plus transmissible que BA.1 (taux d'attaque secondaire de 39% pour BA.2 contre 29% pour BA.1) (5). Une étude estime aussi que l'intervalle de génération (délai entre deux cas) de BA.2 est inférieur de 15% à celui de BA.1 (6). Ces différences de transmissibilité et de cinétique sont à l'origine

d'un taux de croissance plus élevé pour BA.2 et expliquent le remplacement progressif de BA.1 par BA.2 observé à l'échelle mondiale (7-9). Les mécanismes moléculaires à l'origine de cet avantage de croissance de BA.2 ne sont pas encore entièrement élucidés, même si quelques différences ont été identifiées en termes de réplication et de fusogénicité (10).

Cette différence de transmissibilité semble être due à des facteurs intrinsèques et non à un échappement immunitaire plus important. En effet plusieurs études *in vitro* ont montré une séroneutralisation similaire de BA.1 et BA.2 par les anticorps post-vaccinaux et post-infection (11, 12). Des analyses d'efficacité vaccinale du Qatar sont aussi en faveur d'une efficacité vaccinale contre les infections symptomatiques similaire pour BA.1 et BA.2 (13). Si des réinfections par BA.2 après une infection par BA.1 ont été détectées, elles restent rares, ce qui est un autre élément en faveur d'une protection croisée entre les deux sous-lignées (14-16).

En termes de sévérité, des analyses préliminaires du Danemark et d'Angleterre ont trouvé des risques d'hospitalisation similaires suite à une infection par BA.1 ou BA.2 (17, 18). Une étude réalisée en Afrique du Sud a confirmé ces conclusions quant à une sévérité similaire des deux sous-lignées d'Omicron (19). En termes de traitement, une étude française a montré des différences d'efficacité de quatre anticorps monoclonaux (sur neuf testés) : Cilgavimab (efficace contre BA.2 mais pas BA.1), Imdevimab (meilleure efficacité contre BA.1 que BA.2), Adintrevimab and Sotrovimab (efficaces contre BA.1 mais pas BA.2) (20). La combinaison Evusheld (Cilgavimab + Tixagevimab), utilisée en prophylaxie chez les immunodéprimés, restait efficace contre BA.1 et BA.2.

Différents recombinaux entre les sous-lignées BA.1 et BA.2 ont été détectés dans plusieurs pays (Royaume-Uni, Danemark, Finlande, Allemagne, Israël). Cependant, BA.1 et BA.2 ayant des caractéristiques très similaires, la probabilité qu'un recombinaux BA.1/BA.2 ait des caractéristiques complètement différentes est faible. En l'absence d'impact clinique, l'identification de tels recombinaux est l'illustration d'une surveillance génomique de qualité, qui permet de détecter des signaux complexes à des niveaux de fréquence faible, en l'absence d'un signal clinique ou de santé publique.

## 2.2. VOC (variants préoccupants) non-circulants : Alpha, Beta et Gamma

Les variants **Alpha**, **Beta** et **Gamma** ont, par leurs caractéristiques en termes de transmissibilité, échappement à la réponse immunitaire et sévérité, un impact en santé publique plus important par rapport à la souche Wuhan. 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](#). Ces caractéristiques intrinsèques justifient leur classement en VOC. Cependant, ces trois VOC n'ont pas été détectés en France métropolitaine ou dans les DROM au cours des enquêtes Flash depuis plus de 16 semaines (depuis Flash S46, Flash #23 et Flash #24, respectivement). Ils sont donc aujourd'hui classés comme **VOC non-circulants**. A l'internationale, Alpha, Beta et Gamma ont été **très peu ou pas détectés** sur la période du 22/02 au 21/03/2022 (3, 0 et 0 des 278 865 séquences, respectivement).

## 2.3. VOI (variants à suivre) : B.1.640

Le variant 20A/C (B.1.40) est classé VOI depuis l'[analyse de risque du 05/01/2022](#). Au total, 818 séquences **B.1.640** ont été déposées dans la base de données internationale GISAID au 21/03/2022, dont 66% proviennent de France (540, Figure 1).

Les autres pays ayant identifié ce virus sont la République du Congo (N=42), l'Allemagne (N=33) et les Etats-Unis (N=30). Des séquences anciennes d'Inde et des Etats-Unis semblent avoir été réassignées au lignage B.1.640, mais cette observation est à prendre avec prudence. Les séquences de B.1.640 identifiées correspondent majoritairement au sous-lignée B.1.640.1 avec 719 séquences sur 769 (93%). Seules 50 séquences du sous-lignée B.1.640.2 étaient disponibles sur la base de données GISAID au 21/02/2021, dont 36 provenant de France et 3 du Royaume-Uni. Le sous-lignée 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.

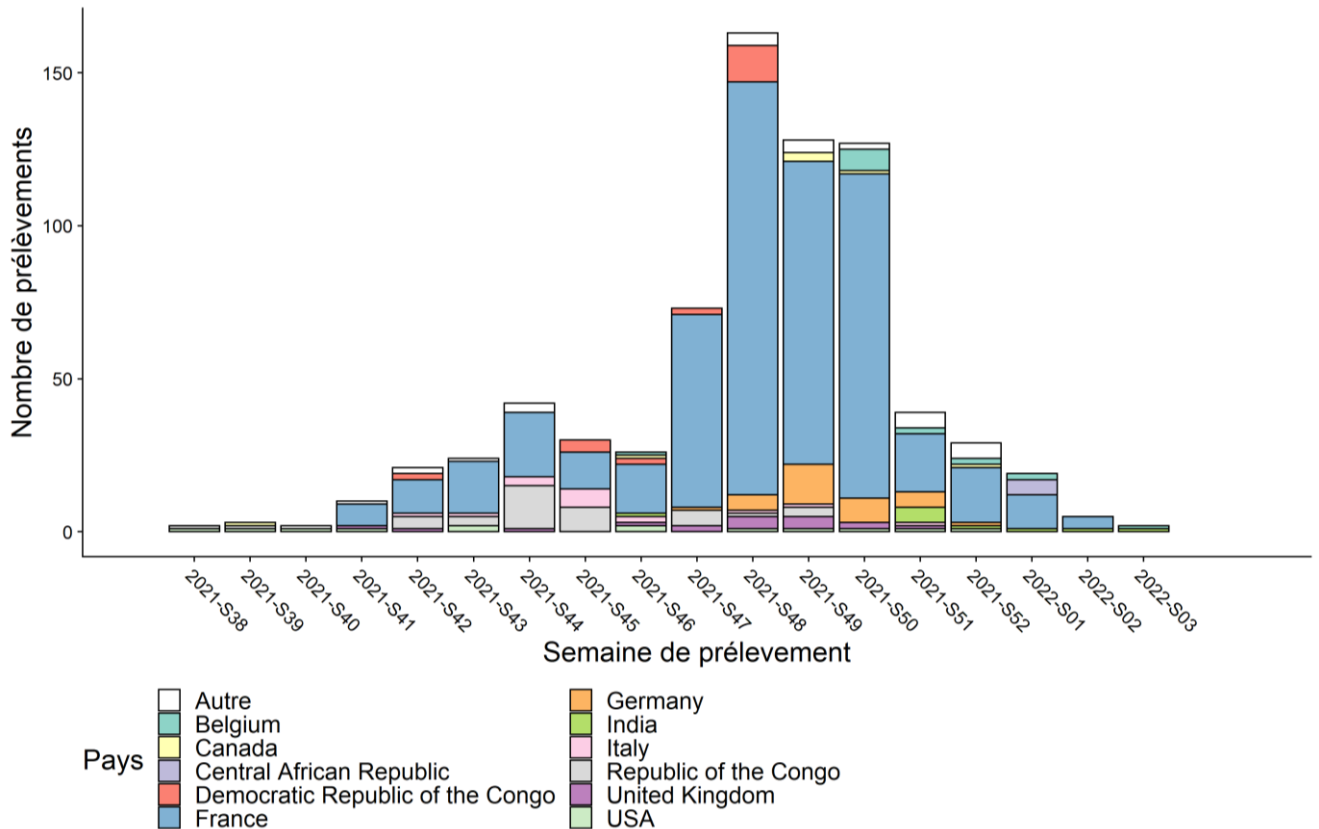


Figure 1 : Nombre de séquences B.1.640 ayant une date de prélèvement après le 01/09/2022, par pays et par semaine de prélèvement (source : GISAID, au 23/03/2022). Les pays qui ont déposé deux séquences ou moins sont regroupés dans la catégorie « autre ».

#### 2.4. VUM (variants en cours d'investigation) : B.1.1.318 et XD

Le **VUM 20B (B.1.1.318)** n'a pas été détecté à l'international sur la période du 22/02 au 21/03/2022 (d'après la base de données internationale GISAID au 21/03/2022).

Depuis le 16/02/2022, un **recombinant entre les VOC Delta et Omicron** fait l'objet d'une surveillance renforcée en France (21). Le lignage **Pangolin XD** a été assigné à ce recombinant. La majorité du génome du variant XD 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. L'isolement de ce virus par le CNR Virus des Infections Respiratoires a permis de confirmer de manière définitive qu'il s'agissait bien d'un recombinant (séquence de la souche isolée disponible sur GISAID, EPI\_ISL\_10819657). Ainsi, le variant XD possède des caractéristiques génétiques issues des deux VOC parentaux Delta et Omicron, mais très peu de données sont actuellement disponibles quant à ses caractéristiques. Ces caractéristiques génétiques justifient le classement du variant XD comme VUM, et ce classement sera réévalué au fur et à mesure que de nouvelles données seront disponibles

### **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 0,4% en S11 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 très faibles, avec 0,2% en S11 ;
- La proportion de prélèvements en France ayant un **résultat de criblage compatible avec Omicron** en S11 était de 99,5% pour le proxy A0C0 (contre 99,4% en S10) et de 98,4% pour le proxy D1 (contre 98,5% en S10).

Dans certains territoires, un écart entre le taux de résultats A0C0 et celui de D1 a été observé. Cet écart pourrait être lié au fait que certains laboratoires utilisent la délétion 69-70 pour le criblage D : comme cette délétion est portée par le sous-lignage d'Omicron BA.1 mais pas par BA.2, les prélèvements BA.2 ont un résultat de criblage A0C0 et D0. La présence de BA.2 dans ces territoires pourrait donc induire un écart, avec un taux de prélèvements criblés D1 inférieur au taux de prélèvements criblés A0C0.

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

#### **4.1. En France métropolitaine**

#### **VOC circulants**

Le **VOC Omicron domine actuellement en France**. Depuis la semaine S05, il représente plus de 99% des prélèvements séquencés dans le cadre des enquêtes Flash (Tableau 2 et Figure 2). D'après l'enquête Flash de la S10 (07/03), il représentait 99,9% des séquences interprétables de France métropolitaine (2 230/2 233). Le VOC Delta, qui a dominé de juillet à mi-décembre, en France métropolitaine, n'a plus été détecté depuis l'enquête Flash S07 (14/02).

Comme le laissent supposer les tendances des semaines précédentes, **le sous-lignage BA.2 est aujourd'hui majoritaire en France**, avec 73% des 2 229 séquences interprétables Omicron de l'enquête Flash S10 (07/03/2021, Figure 3). 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. Les sous-lignages BA.1 et BA.1.1 ne représentaient plus que 7% et 20% des 2 229 séquences Omicron de l'enquête Flash S10, respectivement. D'autres sous-lignages de BA.1 récemment définis (BA.1.3, BA.1.13, BA.1.14, BA.1.15 et BA.1.15.1) ont aussi été détectés, mais ils restent rares. Au total, 18 séquences correspondant à BA.3 ont été identifiées au 21/03 (d'après la base de données EMERGEN), dont deux seulement au cours d'enquêtes Flash. Une part importante de ces BA.3 proviennent d'un même cluster et ce sous-lignage reste très rare en France.

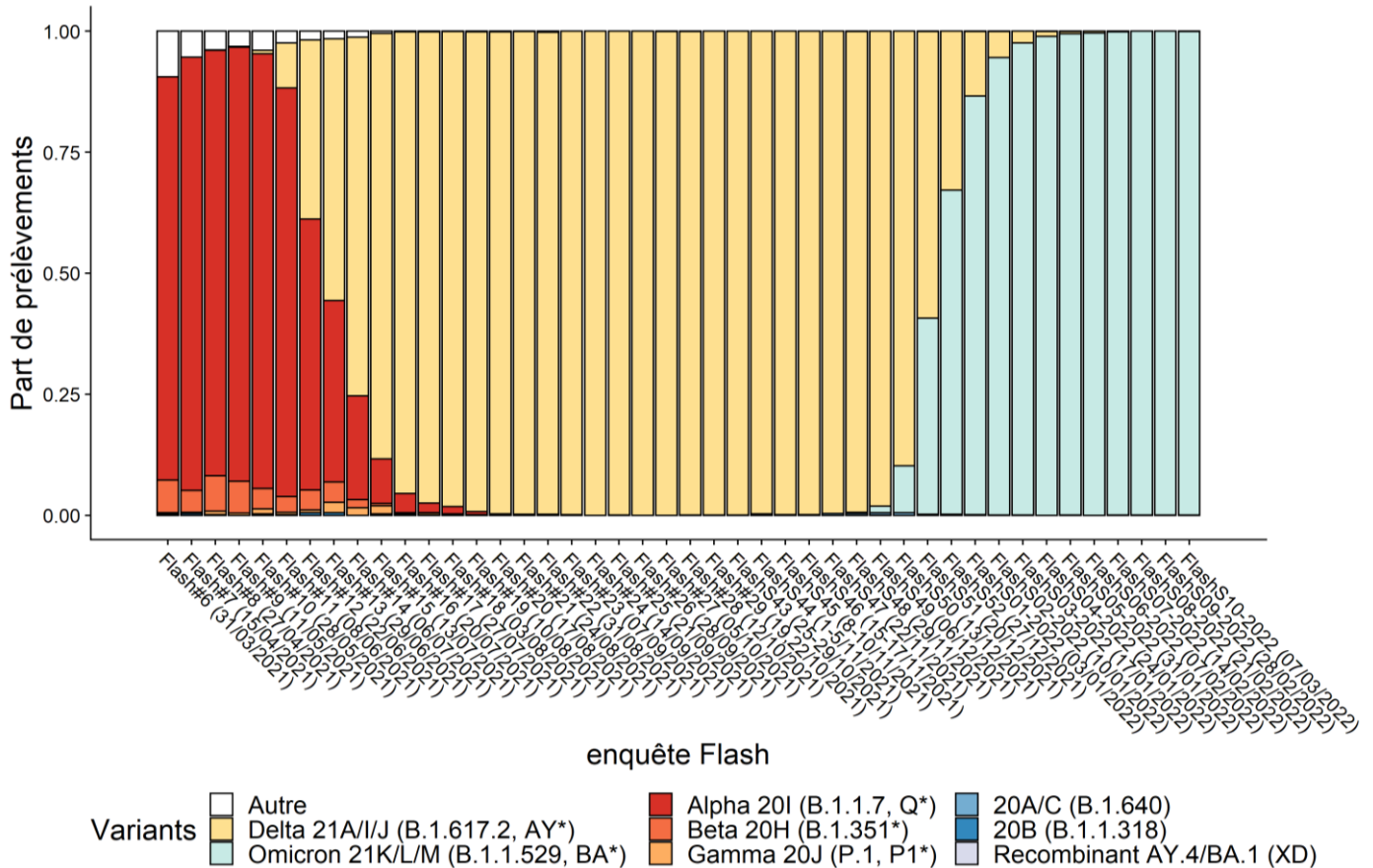


Figure 2 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 21/03/2022 à 12h). Les données Flash S09-2022 et Flash S10-2022 sont préliminaires.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S06 - Flash S10-2022, France métropolitaine. \*indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

Variant	Classement	Flash S06 (07/02/2022)		Flash S07 (14/02/2022)		Flash S08 (21/02/2022)		Flash S09# (28/02/2022)		Flash S10# (07/03/2022)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Delta 21A/I/J (B.1.617.2, AY*)	VOC circulant	19	0,4	7	0,2	0	0	0	0	0	0
<b>Omicron 21K/L/M (B.1.1.529, BA*)</b>	<b>VOC circulant</b>	<b>5027</b>	<b>99,6</b>	<b>4220</b>	<b>99,7</b>	<b>5061</b>	<b>99,9</b>	<b>3159</b>	<b>99,9</b>	<b>2230</b>	<b>99,8</b>
Alpha 20I (B.1.1.7, Q*)	VOC non-circulant	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Beta 20H (B.1.351*)	VOC non-circulant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gamma 20J (P.1, P.1*)	VOC non-circulant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
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
Recombinant AY.4/BA.1 (XD)	VUM	0	0	2	<0,1	3	<0,1	2	<0,1	2	<0,1
Autre		0	0	0	0	0	0	0	0	1	<0,1

Nombre de séquences interprétables : Flash S06 : 5 047; Flash S07 : 4 229; Flash S08 : 5 064; Flash S09 : 3 161; Flash S10 : 2 233

#Les données de Flash S09-2022 et Flash S10-2022 sont préliminaires



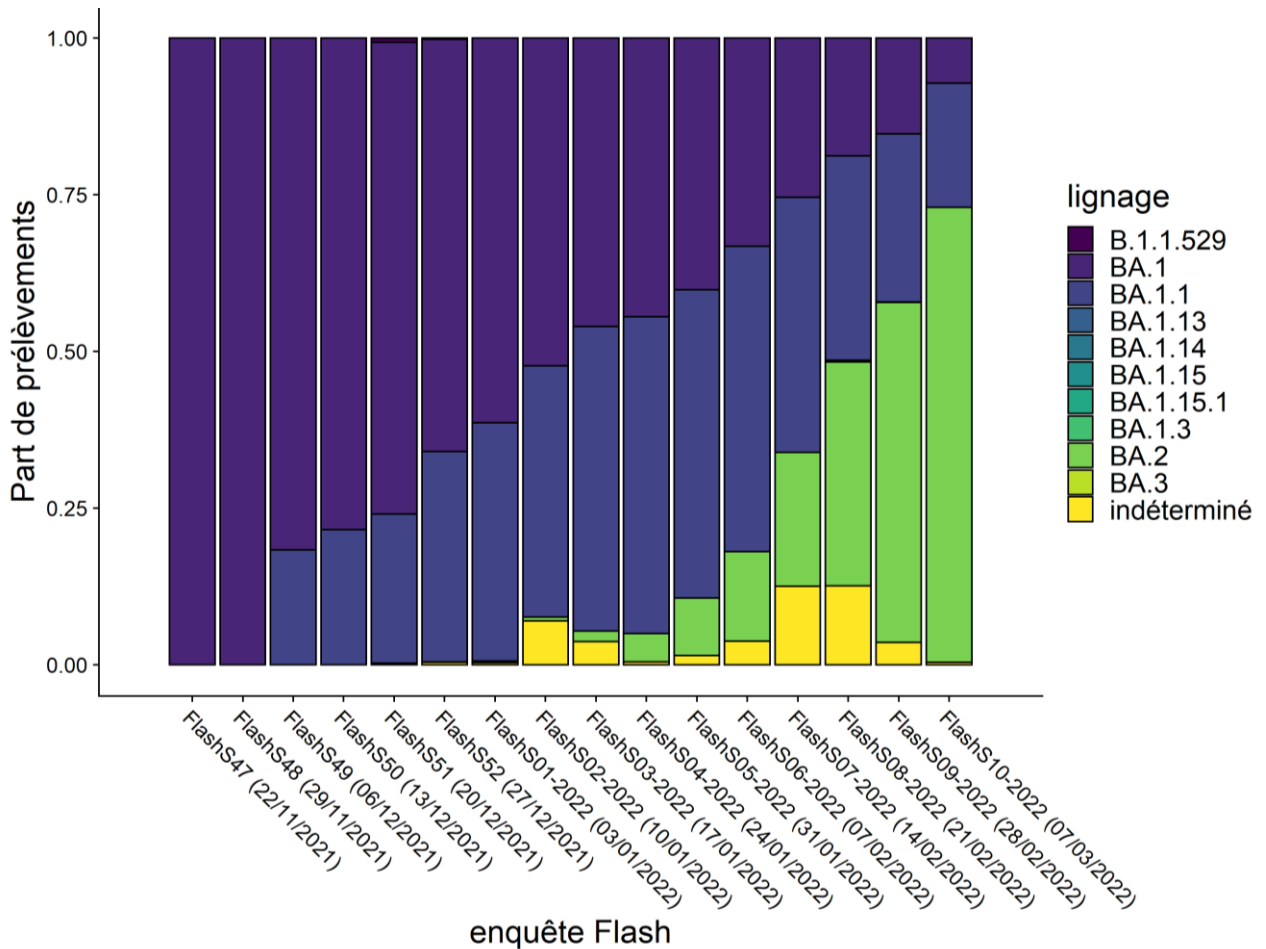


Figure 3 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash (source : EMERGEN, au 21/03/2022 à 12h).

## VOI

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). Toutes indications de séquençages confondues, B.1.640 n'a plus été détecté depuis la semaine S06.

## VUM

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 n'a plus été détecté depuis Flash S49 (06/12/2021).

Le nom de lignage du **recombinant AY.4/BA.1 (XD)** a été attribué très récemment et n'est donc pas encore disponible dans les outils d'analyse bioinformatique. Un proxy a donc été élaboré pour pouvoir suivre le **VUM XD** sur la base de la détection de trois mutations : ORF1a:12820V, S:A27S et S:N764K Au 21/03/2022, 44 séquences de la base de données EMERGEN portaient ces trois mutations, dont 21 ayant été séquencées au cours des enquêtes Flash (Flash S01 à Flash S10). Ces prélèvements proviennent de différentes régions de France métropolitaines et le plus ancien remonte au 03/01. 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 début janvier. Cependant, la fréquence de détection du variant XD au cours des enquêtes Flash ne semble pas avoir augmenté entre la S01 et la S10.

Au 21/03/2021, 54 cas d'infection par le variant XD (36 cas confirmés séquencés et 18 cas suspects non séquencés mais liés à un cas confirmé) avaient été investigués par les cellules régionales de Santé publique France avec un questionnaire standardisé. Ce questionnaire ayant déjà été utilisé au cours de l'émergence d'Omicron pour investiguer les premiers cas en France, les caractéristiques des cas d'infections par le variant XD ont pu être comparées à celles des cas d'infections par Omicron (pendant la période d'investigation principalement BA.1) (22). La date de prélèvement du cas le plus ancien était le 03/01/2022 et la première investigation a été effectuée le 09/02/2022. Les régions ayant rapporté le plus de cas sont la Normandie (N=20) et les Hauts-de-France (N=13), suite à une activité renforcée de suivi des contacts dans ces régions.

Parmi les 54 cas d'infection par le variant XD investigués, le sexe ratio était de 1.2 (29 hommes pour 25 femmes, Tableau 3). L'âge médian était de 32 (écart interquartiles 18-44), le cas le plus jeune ayant 4 ans et le plus âgé 66 ans. L'âge médian était similaire à celui des cas d'infections par Omicron investigués entre novembre 2021 et janvier 2022 (35 ans), mais avec une distribution différente (Figure 4). La proportion des cas de variant XD ayant moins de 20 ans (30,6%) était significativement inférieure à celle des cas d'Omicron (11,3%,  $p = 0,0004$ ). Aucun cas du variant XD investigué n'avait plus de 70 ans, contre 2,7% pour les cas d'Omicron. Un retour de voyage ou un contact avec une personne de retour de voyage dans les 14 jours précédant le test positif a été rapporté par 5 cas d'infection par le variant XD (10%). Parmi ces cas, 3 ont rapporté un retour de Belgique, 1 du Niger et l'historique de voyage du 5<sup>ème</sup> cas n'était pas connu. Une part importante des cas investigués était associée à des clusters (N=35, 67,3%), majoritairement familiaux. Mais cette surreprésentation des clusters peut être liée au format des investigations, qui reposent sur la remonté des chaînes de transmission et le suivi des contacts.

Trois cas d'infection par le variant XD ont rapporté une précédente infection par le SARS-CoV-2 (5,9%, Tableau 3), soit une proportion plus faible que pour les cas d'infections par Omicron (14%). Le statut vaccinal était disponible pour 46 cas. Les cas âgés de moins de 12 ans ont été exclus (N=5) car les couvertures vaccinales y sont encore faibles. 6,5% des cas investigués étaient non vaccinés, 4,3% vaccinés une dose, 54,3% vaccinés deux doses et 23,9% vaccinés trois doses (Tableau 3). La proportion des cas infectés par le variant XD ayant reçu trois doses de vaccin était significativement plus élevée par rapport aux cas infectés par Omicron (23,9% contre 5,4%,  $p < 0,0001$ ). Mais cette différence est plutôt liée aux différentes périodes d'investigations pour les deux variants (janvier-mars 2022 pour le variant XD, novembre 2021-janvier 2022 pour Omicron) et l'augmentation de la part de la population vaccinée trois doses entre ces deux périodes (7% au 15/11/2021 et 58% au 01/03/2022). Le délai médian entre l'administration de la dernière dose et la date du test positif était de 168 jours (écart interquartiles 89-209).

Seuls deux des cas investigués étaient asymptomatiques, tous deux des enfants de moins de 10 ans. Les signes cliniques les plus fréquents étaient asthénie/fatigue (58%), céphalées (56%), fièvre (46%), toux (42%) et maux de gorge (38%, Figure 4). La différence principale avec les cas d'infections par Omicron investigués précédemment était le taux plus élevé d'agueusie (odds ratio OR 2.4 [1.027-5.358],  $p=0.03$ ) et d'anosmie (OR 1.44 [0.489-3.694], non significatif). Trois hospitalisations ont été rapportées parmi les cas investigués d'infection par le variant XD. Le premier cas a été hospitalisé pour une raison autre que la COVID-19 et testé à son admission. Le second cas, vacciné une dose (Jansen), a été hospitalisé moins de 24h pour fièvre et vomissements. Le troisième cas, vacciné trois doses (dernière dose fin décembre), souffrait de problèmes respiratoires chroniques et a aussi été hospitalisé moins de 24h. Aucune admission en soins critiques et aucun décès n'ont été rapportés, mais un suivi longitudinal serait nécessaire pour le confirmer. Par ailleurs, d'autres cas sont en cours d'investigation, notamment dont un cluster hospitalier en Auvergne-Rhône-Alpes.

Tableau 3 : caractéristiques de 54 cas suspects ou confirmés d'infection par le variant XD

Caractéristiques		N	%
Région (n=54)	Bretagne	1	1,9%
	Grand Est	4	7,4%
	Hauts-de-France	13	24,1%
	Île-de-France	4	7,4%
	Normandie	20	37%
	Occitanie	9	16,7%
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	3	5,6%
Sexe (n=54)	Femmes	25	46,3%
	Hommes	29	53,7%
Voyage (n=50)	Oui	5	10%
	Non	45	90%
Cluster (n=52)	Oui	35	67,3%
	Non	17	32,7%
Antécédent d'infection SARS-CoV-2 (n=51)	Oui	3	5,9%
	Non	48	94,1%
Statut vaccinal (n=46)	Non vacciné	3	6,5%
	Vacciné une dose	2	4,3%
	Vacciné deux doses	25	54,3%
	Vaccinés trois doses	11	23,9%
	Personnes < 12 ans, non-éligibles	5	10,9%
Symptomatique (n=52)	Oui	50	96,2%
	Non	2	3,8%
Facteurs de risque (n=52)	Oui	11	21,2%
	Non	41	78,8%
Hospitalisation (n=49)	Oui	3	6,1%
	Non	46	93,9%
Soins intensifs(n=49)	Oui	0	0%
	Non	49	100%

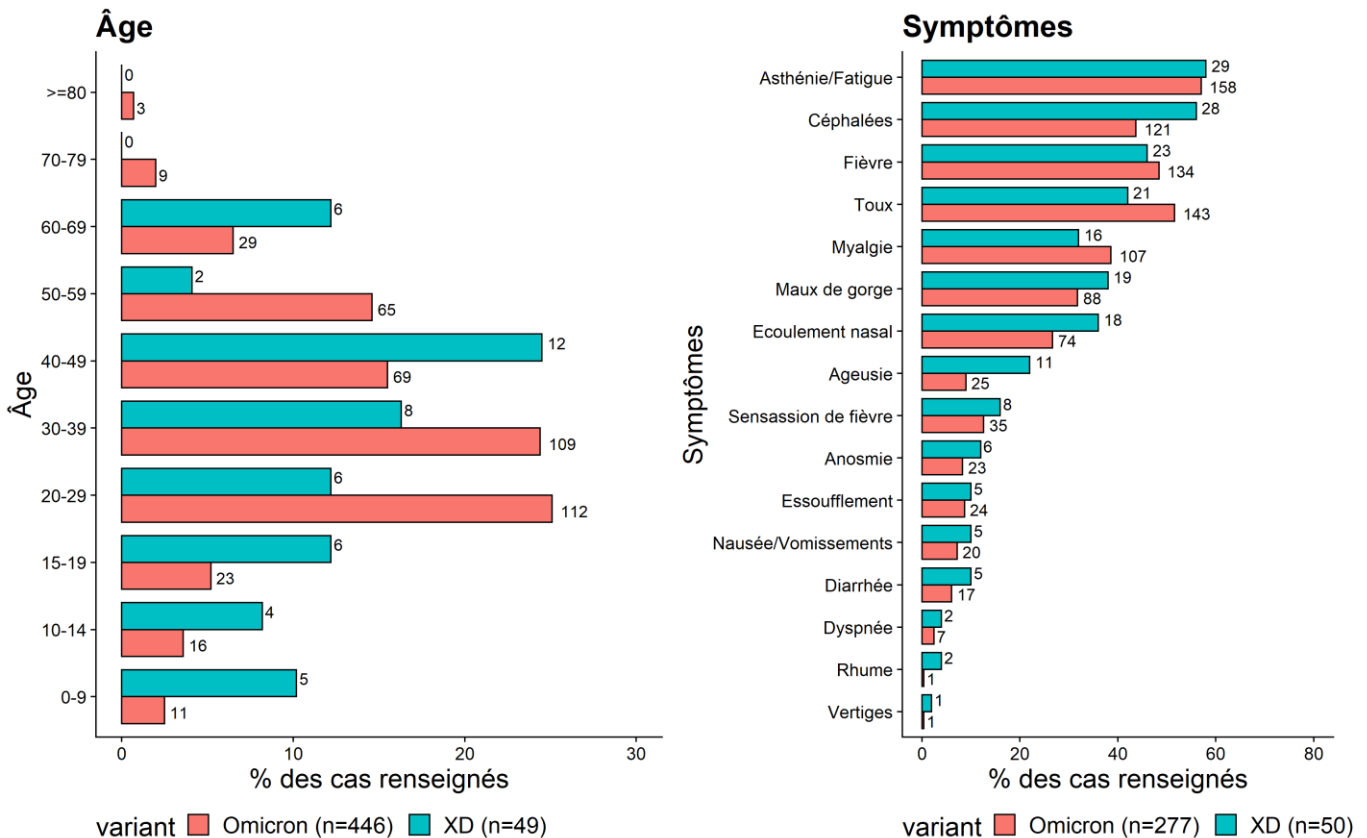


Figure 4 : Âge et symptômes des 54 cas d'infection par le variant XD comparés aux cas d'infection par Omicron précédemment investigués.

#### 4.2. Dans les DROM

Au cours de l'été 2021, le VOC Delta avait aussi remplacé les variants qui étaient prédominants dans 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 (Figure 5). On retrouve la **prédominance d'Omicron dans tous les DROM** :

- En Martinique et à la Guadeloupe, les résultats du criblage indiquent qu'Omicron est dominant. Le taux de prélèvements ayant un résultat de criblage AOC0 est supérieur à 98% et celui de résultats D1 supérieur à 95% depuis début février. Le séquençage confirme ces résultats, avec Omicron représentant 100% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S05 (sur 183 séquences interprétables) ;
- A La Réunion, depuis début février, le taux de prélèvements criblés D1 est supérieur à 99%. Le pourcentage d'Omicron parmi les prélèvements séquencés au cours des enquêtes Flash est supérieur à 95% depuis Flash S04 (sur un total de 519 séquences interprétables) ;
- En Guyane, tous les prélèvements criblés depuis le 1<sup>er</sup> février ont un résultat D1 et les 79 prélèvements séquencés dans le cadre d'enquêtes Flash depuis Flash S04 correspondent au variant Omicron ;

- A Mayotte, 100% des prélèvements criblés depuis le 1<sup>er</sup> février ont un résultat de criblage en adéquation avec Omicron (D1). Le nombre de prélèvements séquencés dans le cadre d'enquêtes Flash depuis Flash S02 est faible (N=9), mais seul Omicron a été détecté.

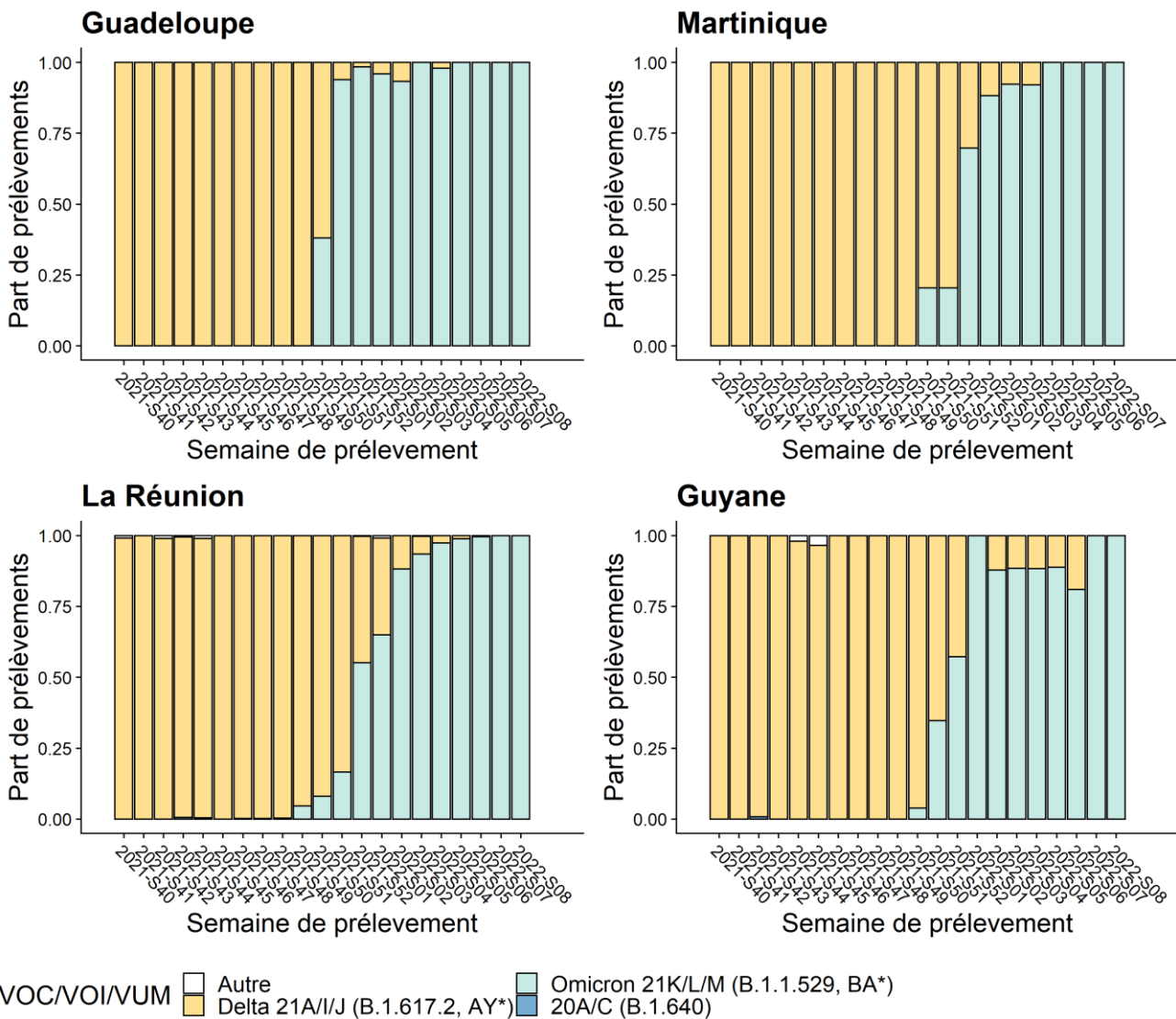


Figure 5 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par semaine de prélèvement (toutes indications de séquençage confondues), par région de résidence (source : EMERGEN, au 21/03/2022 à 12h). Les données des semaines S07 et S08 ne sont pas consolidées.

Parmi les séquences Omicron, les sous-lignages BA.1, BA.1.1 et BA.2 ont été identifiés dans les DROM. Malgré les effectifs faibles, la tendance globale semble être à l'augmentation de BA.2 par rapport à BA.1 et BA.1.1. Sur les enquêtes Flash des semaines S07 à S10, la proportion de BA.2 était de 1,5% en Martinique, 17% à la Guadeloupe, 18% à la Réunion et 25% en Guyane. Par comparaison, au cours des enquêtes Flash S03 à S06, BA.2 n'a pas été détecté en Martinique et en Guyane, et représentait 4% des séquences à la Guadeloupe et 6% à La Réunion. A Mayotte, BA.2 n'a pas encore été détecté.

## 5. Conclusion au 23/03/2022

La situation en France et à l'international est aujourd'hui caractérisée par une **dominance du VOC Omicron**, qui a rapidement remplacé le variant Delta. La compétitivité plus élevée d'Omicron par rapport à Delta 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, conduisant à un impact moindre sur le système de santé.

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 de 30 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. Cette différence a mené à un remplacement progressif de BA.1 par BA.2, et BA.2 est aujourd'hui majoritaire dans les données de séquençage internationales, dans la majorité des pays européens et en France. La transmissibilité de BA.2 pose la question de son rôle dans l'inversement des tendances épidémiologiques au cours des dernières semaines, marquées par un rebond de l'incidence. Cependant d'après des études de modélisation, BA.2 ne peut pas à lui seul expliquer ces tendances. En revanche, **une modification du taux de transmission, liée à une diminution du respect des gestes barrières et des mesures de contrôle, impacte fortement cette dynamique et peut être à l'origine d'une nouvelle vague**.

Les recombinaisons entre différents variants du SARS-CoV-2 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. Il est donc crucial de maintenir une surveillance génomique de qualité afin de les détecter et caractériser de manière précoce. La surveillance génomique en place en France via le consortium EMERGEN a permis l'identification d'un **recombinant entre les sous-lignages AY.4 de Delta et BA.1 d'Omicron, nommée XD**. Ce recombinant a été détecté au cours d'enquêtes Flash depuis début janvier 2022, mais sa prévalence ne semble pour l'instant pas augmenter au cours du temps. Des analyses épidémiologiques, des tests *in vitro* et des expérimentations *in vivo* sont en cours pour déterminer précisément les caractéristiques de ce recombinant et évaluer son impact en santé publique.

**La situation en France en termes de variants circulants est aujourd'hui stable, avec une dominance du variant Omicron**. Le variant Omicron étant associé à une moindre sévérité, son impact sur le système hospitalier est donc plus faible par rapport à Delta. Cependant, le taux d'hospitalisation faible avec Omicron est en partie porté par l'efficacité de la vaccination contre les formes sévères. Il est donc essentiel de maintenir des niveaux d'immunité élevés, entre autre par l'administration de doses de rappel dès que nécessaire. De plus, l'émergence d'un nouveau variant différent d'Omicron, qu'il soit issu ou non d'un événement de recombinaison, ne peut être exclue. **Dans le contexte épidémiologique actuel de remontée de l'incidence, il reste donc essentiel de limiter autant que possible la circulation du SARS-CoV-2, quel que soit le variant**. Ce contrôle passe par le respect des gestes barrières, en particulier pour les personnes à risque et lors de contacts avec celles-ci, et par le suivi des recommandations en cas de diagnostic d'infection ou de contact étroit avec un cas.

## Références

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 22 March 2022, edition 84 2022 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-march-2022>].
2. Hirose R, Itoh Y, Ikegaya H, Miyazaki H, Watanabe N, Yoshida T, et al. Differences in environmental stability among SARS-CoV-2 variants of concern: Omicron has higher stability. *bioRxiv*. 2022:2022.01.18.476607.
3. 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.
4. SARS-CoV-2 PANGO lineages - Lineage List 2022 [Available from: [https://cov-lineages.org/lineage\\_list.html](https://cov-lineages.org/lineage_list.html)].
5. 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.
6. Ito K, Piantham C, Nishiura H. Estimating relative generation times and relative reproduction numbers of Omicron BA.1 and BA.2 with respect to Delta in Denmark. *medRxiv*. 2022:2022.03.02.22271767.
7. 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](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050999/Technical-Briefing-35-28January2022.pdf)].
8. (SSI) SSI. Risk assessment of Omicron BA.2 - 28/01/2022 [Available from: <https://en.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/risikovurderinger/2022/risk-assenment-of-omicron-ba2.pdf?la=en>].
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Singh J, Shaman H, Anantharaj A, Singh B, Pargai K, Kumar P, et al. Infection with Omicron variant generates neutralizing antibodies to BA.1 and BA.2 sub-lineages and induces higher levels of cross-neutralizing antibodies to Delta variant. *medRxiv*. 2022:2022.01.28.22269990.
13. Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *medRxiv*. 2022:2022.03.13.22272308.
14. Stegger M, Edslev SM, Sieber RN, Căcilia Ingham A, Ng KL, Tang M-HE, et al. Occurrence and significance of Omicron BA.1 infection followed by BA.2 reinfection. *medRxiv*. 2022:2022.02.19.22271112.
15. Chemaitelly H, Ayoub HH, Coyle P, Tang P, Yassine HM, Al-Khatib HA, et al. Protection of Omicron sub-lineage infection against reinfection with another Omicron sub-lineage. *medRxiv*. 2022:2022.02.24.22271440.
16. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 38 - 11/03/2022 2022 [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1060337/Technical-Briefing-38-11March2022.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1060337/Technical-Briefing-38-11March2022.pdf)].
17. (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>].
18. 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](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1057359/Technical-Briefing-37-25February2022.pdf)].
19. Wolter N, Jassat W, group D-Ga, von Gottberg A, Cohen C. Clinical severity of Omicron sub-lineage BA.2 compared to BA.1 in South Africa. *medRxiv*. 2022:2022.02.17.22271030.
20. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Seroneutralization of Omicron BA.1 and BA.2 in patients receiving anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies. *medRxiv*. 2022:2022.03.09.22272066.
21. 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>].
22. Maisa A, Spaccaverri 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.