
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 05/01/2022

Santé publique France et le Centre National de Référence Virus des infections respiratoires réalisent conjointement et de façon régulière, une analyse de risque sur les différents variants du SARS-CoV-2 identifiés en France et à l'international, sur la base des informations disponibles sur leur diffusion.

Les sources utilisées pour cette analyse de risque sont les suivantes : données du consortium EMERGEN dont les enquêtes Flash (cf. [page dédiée sur le site web de SpF](#)), résultats des RT-PCR de criblage, base de données virologiques internationale « *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data* » (GISAID). Pour plus d'informations sur la définition des catégories de variants, se référer à l'[analyse de risque du 28/07/2021](#).

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.

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 05/01/2022

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

Classement des variants (Tableau 1) :

- A ce jour, 5 variants sont classés comme VOC, 3 comme VOI et 2 comme VUM

Changements par rapport à la précédente analyse de risque :

- Le variant **20A/C (B.1.640)** est à présent classé comme VOI ; ce classement est dû à la poursuite de sa circulation en France et à des données préliminaires *in vitro* indiquant une diminution de l'efficacité de la neutralisation par les anticorps vaccinaux ou post infection et donc un possible échappement à la réponse immunitaire.

Surveillance par criblage des mutations d'intérêt :

- La **stratégie de criblage évolue** au cours du temps pour rechercher des mutations d'intérêt pouvant être retrouvées dans les variants circulants. A partir du 20/12/2021, elle a été adaptée pour suivre plus spécifiquement le VOC Omicron ;
- La proportion de prélèvements positifs criblés avec **la mutation L452R** (portée principalement par le variant Delta) est en diminution, avec 25,9% en semaine 52 (vs 57,1% en semaine 51) ;
- En semaine 52, la proportion de prélèvements criblés **A0C0** (ne portant ni E484K ni L452R) a augmenté de manière importante (74% vs 42% en semaine 51), avec des disparités régionales ;
- La recherche des **mutations du code D** (DEL69/70, K417N, S371L-S373P ou Q493R), plus spécifiques d'Omicron, est encore en cours de déploiement dans les laboratoires et ses résultats doivent être interprétés avec précaution. En semaine 52, 114 476 résultats indiquaient la présence d'une des mutations cibles d'Omicron (codée D1), soit 76% des résultats interprétables (vs 53,5% en semaine 51).

Epidémiologie et impact en santé publique des variants préoccupants (VOC), à suivre (VOI) et en cours d'investigation (VUM)

- Les données de séquençage confirment une augmentation rapide de la diffusion du **VOC 21K/L/M Omicron (B.1.1.529, BA.*)** en France métropolitaine : il représentait 10,7% des séquences interprétables dans l'enquête Flash du 13/12/2021 et près de 50% de celles du 20/12/2021. Cette évolution rapide est observée dans d'autres pays, notamment en Europe. Au 3 janvier 2022, le variant Omicron a été détecté dans toutes les régions de France métropolitaine et d'Outre-mer ;

- Les **études internationales** confirment un avantage d'Omicron par rapport à Delta en terme de **transmissibilité**. Une **efficacité vaccinale** contre l'infection (37 à 86%), l'hospitalisation (70 à 88%) et les formes sévères (98%) semble être conservée contre Omicron après l'administration d'une dose de rappel. Les analyses préliminaires concluent à un **risque d'hospitalisation** réduit pour Omicron par rapport aux autres variants (jusqu'à 81%), mais ces données sont à interpréter avec précaution car les cas d'infection par Omicron sont encore majoritairement chez une population jeune, et donc moins à risque ;
- Suite à son émergence observée en France fin novembre 2021, **une investigation a été réalisée pour décrire les caractéristiques des premiers cas détectés d'infection par Omicron**. Des cas confirmés ont été investigués par les cellules régionales de Santé publique France et les Agences régionales de santé, en lien avec les cliniciens ayant pris en charge les cas. Au 04/01/2022 à 12h, 338 cas confirmés Omicron ont été investigués en métropole et dans les Outre-mer ;
- Le **VOC 21A/I/J Delta (B.1.617.22, AY*)** était encore identifié dans 89% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 13/12/2021 et 50% pour celle du 20/12/2021, cette proportion semblant diminuer rapidement ;
- La circulation du variant **20A/C (B.1.640)** se poursuit en France métropolitaine, avec 0,6% pour l'enquête Flash du 13/12/2021. Plusieurs cas ont aussi été détectés à La Réunion.

Tableau 1 : Classement des variants au 05/01/2022 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
20I (V1, B.1.1.7/Q.*, Alpha) Non détecté depuis Flash S49 (06/12)	21G (C.37, Lambda) Non détecté depuis Flash #16 (20/07)	20B (B.1.1.318) Non détecté depuis Flash S49 (06/12)
20H (V2, B.1.351*, Beta) Non détecté depuis Flash #20 (17/08)	21H (B.1.621/B.1.621.1, Mu) Non détecté depuis Flash #23 (07/09)	20D (C.1.2) Jamais détecté lors d'enquêtes Flash
20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma) Non détecté depuis Flash #24 (14/09)	20A/C (B.1.640) 0,6% des séquences (Flash S50)	
21A/I/J (B.1.617.2/AY.*, Delta) 89% des séquences (Flash S50)		
21K/L/M (B.1.1.529/BA.*, Omicron) 11% des séquences (Flash S50)		

Mise à jour de l'analyse de risque réalisée le 05/01/2022. Les données indiquées concernent la France métropolitaine. La nomenclature OMS attribuée à certains variants est ajoutée entre parenthèses (alphabet grec). * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade. Enquête Flash S50 réalisée le 13/12/2021 : données sur 3399 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. Modifications du classement des variants

Le variant **20A/C (B.1.640)** a été classé VUM suite à l'**analyse de risque préliminaire du 12/11/2021**. Depuis, sa circulation sur le territoire national se maintient, et il a été détecté dans toutes les régions métropolitaines à part la Corse, ainsi qu'à la Réunion. Si sa fréquence de détection au cours des enquêtes Flash reste inférieure à 1%, elle a augmenté entre les enquêtes Flash S43 et Flash S50. B.1.640 est toujours détecté en France malgré l'émergence d'Omicron.

Des **travaux in vitro** ont été menés par le Centre National de Référence virus des infections respiratoires afin d'évaluer l'efficacité des anticorps neutralisants, sur B.1.640. Les tests réalisés sont des études de neutralisation de pseudotypes par des sérums de personnes précédemment infectées, des sérums de personnes vaccinées ou des anticorps monoclonaux, comparant B.1.640 à Delta et la souche Wuhan. Ces données ont montré une neutralisation de B.1.640 par les anticorps des sujets infectés par le virus Wuhan ou les variants Alpha, Beta, Gamma ou Delta lorsque les niveaux en anticorps sont élevés. Les anticorps produits après une seule dose de vaccin n'induisaient aucune neutralisation de B.1.640, et ce quel que soit le vaccin. Un mois après la deuxième dose, une diminution de la neutralisation a été observée pour B.1.640 par rapport à Delta. Parmi les anticorps monoclonaux testés, aucune neutralisation par le Bamlanivimab n'a été observée et l'Etésivimab ou la combinaison Bamlanivimab/Etésivimab induisaient une moins bonne neutralisation de B.1.640 par rapport à Delta, alors que la neutralisation était similaire pour Casirivimab, Imdevimab ou leur combinaison (Regeneron). Ces résultats sont à **interpréter avec prudence en raison du petit nombre de sujets** et de sérums analysés, et des analyses complémentaires sont prévues pour conforter ces résultats. Cependant, ils suggèrent une **diminution de la neutralisation de B.1.640 par les anticorps post-infection ou post-vaccination**, en rapport avec les mutations et délétions identifiées dans la protéine S.

La circulation maintenue de B.1.640 en France, ainsi que son potentiel d'échappement à la réponse immunitaire post-infection ou post-vaccination, justifient son classement en tant que VOI.

2.2. VOC Alpha, Beta, Gamma et Delta

Au cours de l'été 2021, les **VOC Alpha, Beta et Gamma** ont fortement régressé au niveau mondial au profit du **VOC Delta**, même dans les régions dans lesquelles ils étaient majoritaires (Europe et Amérique du Sud pour Alpha, Afrique du Sud pour Beta, Amérique du Sud pour Gamma) (1-3). Delta est resté ultra-majoritaire dans le monde jusqu'à l'émergence du VOC Omicron, pour voir ensuite sa prévalence diminuer rapidement de 98% début décembre 2021 à 30% fin décembre. En moyenne, Delta représentait 71% (370 620 / 524 158) des séquences déposées sur GISAID au cours du mois de décembre 2021. Alpha (n=17), Beta (n=3) et Gamma (n=14) n'ont été que peu détectés sur la même période. 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**.

2.3. VOC Omicron

2.3.1. Données internationales

Classification

Le **VOC Omicron** a été initialement défini comme appartenant au clade 21K (selon la classification Nextstrain) et au lignage B.1.1.529 (selon la classification PANGOLIN). Pour plus d'informations sur ces différentes classifications, se référer à l'**analyse de risque du 02/06/2021**. Depuis le 01/12/2021, le **lignage B.1.1.529**, a

été divisé en deux sous-lignages, **BA.1 et BA.2**, BA.1 étant le lignage majoritaire et des séquences de BA.2 ayant été identifiées en Afrique du Sud, au Canada, au Danemark et en Australie (4). Le sous-lignage BA.3 a été défini mi-décembre 2021, des séquences ayant été détectées au Royaume-Uni et en Afrique du Sud (5). La classification Nextstrain s'est aussi adaptée à cette diversification des séquences Omicron : le 17/12/2021, le clade 21K a été réassigné au sous-lignage BA.1, le clade 21L a été défini pour correspondre au sous-lignage BA.2, et le clade 21M regroupe l'ensemble du lignage parental B.1.1.529 (6). Le sous-lignage BA.3 est à ce jour trop rare pour justifier l'assignation d'un clade spécifique. Pour cette analyse de risque, les différents clades sous-lignages du VOC Omicron sont analysés dans leur ensemble, sans distinction entre eux, sous la nomenclature « **Omicron 21K/L/M (B.1.1.529, BA.*)** ».

Transmission

Depuis la dernière analyse de risque, les analyses réalisées à l'international ont confirmé qu'Omicron présente un taux de croissance jusqu'à 3,7 fois plus élevé que Delta (7). Ce taux de croissance peut refléter des facteurs intrinsèques du virus, responsables d'une transmissibilité plus élevée, mais est aussi impacté par le contexte épidémiologique dans lequel ce variant circule. En particulier, la couverture vaccinale et les propriétés d'échappement d'Omicron ont un impact important sur sa circulation, et donc sur le taux de croissance (7). D'après des études *in vitro*, Omicron présente des changements fondamentaux dans les mécanismes moléculaires d'entrée cellulaire et de potentiel fusogène (8-10). Ces différences pourraient affecter les propriétés de réplication du SARS-CoV-2, notamment son tropisme cellulaire, et donc avoir un impact sur la transmissibilité et la sévérité d'Omicron.

Un des facteurs affectant la transmissibilité d'un variant étant la charge virale dans les voies aériennes, plusieurs études se sont intéressées aux valeurs de Ct (« Cycle threshold », seuil de cycle en PCR, valeur inversement corrélée à la charge virale). Si une étude danoise n'a observé aucune différence dans les valeurs de Ct entre Delta et Omicron (7), une étude française a observé des valeurs de Ct plus élevées, et donc une charge virale plus faible, pour Omicron (11). L'utilisation des valeurs Ct comme indicateur de transmissibilité reste cependant peu précise, car elles varient selon la période de l'infection où l'échantillon a été prélevé, la méthode d'échantillonnage et le type d'analyse. Si les données françaises se confirment, la valeur de Ct globale n'aurait pas avoir d'impact majeur sur la transmissibilité d'Omicron. Une localisation préférentielle dans les voies aériennes supérieures, une possible dose infectante plus faible, l'évasion immunitaire et le contexte épidémiologique pourraient jouer un rôle plus important.

Efficacité vaccinale

Après deux doses, l'efficacité vaccinale contre Omicron est très réduite ou absente, et diminue encore avec le temps après la deuxième injection. Une dose de rappel est nécessaire pour restaurer les titres d'anticorps neutralisants et réduire les risques d'infection (efficacité vaccinale entre 37 et 86%) (8, 12-14), d'hospitalisation (efficacité vaccinale entre 70 et 88%) (15, 16) et de forme sévère (efficacité vaccinale de 98%) (14). Il a aussi été montré que la protection contre Omicron induite par une infection antérieure (sans vaccination) était plus élevée que celle induite par une vaccination complète (deux doses) mais inférieure à celle induite après une dose de rappel (trois doses) (8). Des données supplémentaires sont nécessaires pour estimer la durée de la protection contre l'hospitalisation, qui pourrait être maintenue plus longtemps que la protection contre la maladie symptomatique.

Si les titres d'anticorps neutralisants sont souvent utilisés comme une approximation de la protection contre l'infection, la réponse immunitaire cellulaire, en particulier la réponse T, joue un rôle essentiel contre les infections virales. Plusieurs études suggèrent qu'une réponse T robuste contre Omicron est conservée après une vaccination ou une précédente infection, d'environ 80%, et ce malgré l'absence ou la réduction du niveau d'anticorps neutralisants (17-20). Cette réponse T contribuerait aussi à la protection contre les formes graves causées par Omicron, ce qui corrobore les premières observations cliniques faites en Afrique du Sud et au Royaume-Uni.

Sévérité

Plusieurs études ont observé un risque d'hospitalisation plus faible chez les cas infectés par Omicron par rapport à Delta, avec jusqu'à 81% de réduction du risque d'hospitalisation après trois doses de vaccin (16). Des résultats similaires ont été publiés aux États-Unis et au Canada, avec un risque d'admission en soins intensifs inférieur de 67 à 83 % (21, 22). Une étude de Hong Kong a montré qu'Omicron infecte plus rapidement les cellules des bronches mais moins efficacement les cellules pulmonaires par rapport à Delta, ce qui pourrait être un facteur de moindre pathogénicité et/ou de transmissibilité accrue (23). Plusieurs études sur des modèles animaux sont également en faveur d'une moindre sévérité de l'infection par Omicron (24-26). En effet, ces données ont montré une présentation clinique moins grave, ainsi qu'une charge virale plus faible dans les voies respiratoires inférieures, lors d'une infection par Omicron par rapport aux variants précédents du SARS-CoV-2.

Deux études menées en Afrique du Sud ont comparé la vague à dominante Omicron aux vagues précédentes. Ils ont observé au cours de la vague Omicron des hospitalisations moins nombreuses, des cas moins graves et une durée du séjour à l'hôpital plus courte (3 jours contre 7-8 jours) (27, 28). Mais cette vague Omicron a touché une population plus jeune et présentant moins de comorbidités que les vagues précédentes, ce qui pourrait contribuer à ce faible taux d'hospitalisation.

Si un risque d'hospitalisation moindre chez les patients infectés par Omicron semble se confirmer, il est encore trop tôt pour conclure que ce variant est intrinsèquement moins virulent. En effet, **ces données de sévérité sont impactées par les caractéristiques de la population où il circule**, en particulier les facteurs de risque et une immunité préexistante. Il convient également de noter un biais possible au début des vagues, lorsque le nombre d'individus hospitalisés est faible, avec l'admission des patients présentant des symptômes légers par précaution et le diagnostic d'une infection par le SARS-CoV-2 de manière fortuite chez les patients admis pour d'autres raisons.

Situation épidémiologique internationale

Au 05/01/22 à 14h, 149 363 cas d'Omicron ont été soumis dans la base de données internationale GISAID (Figure 1). Le nombre le plus important de séquences déposées dans GISAID a été signalé au Royaume-Uni (72 460), aux États-Unis (43 699), au Danemark (8 185), en Australie (2 661) et en Allemagne (2 400). Le pic en Afrique du Sud semble avoir été dépassé (29). Ces chiffres doivent cependant être interprétés avec précaution, car la surveillance accrue dont a fait l'objet Omicron au cours de son émergence en Europe peut avoir entraîné un biais d'échantillonnage. Les données de surveillance génomique représentative confirment cependant une dominance d'Omicron en Afrique du Sud, au Royaume-Uni et au Danemark.

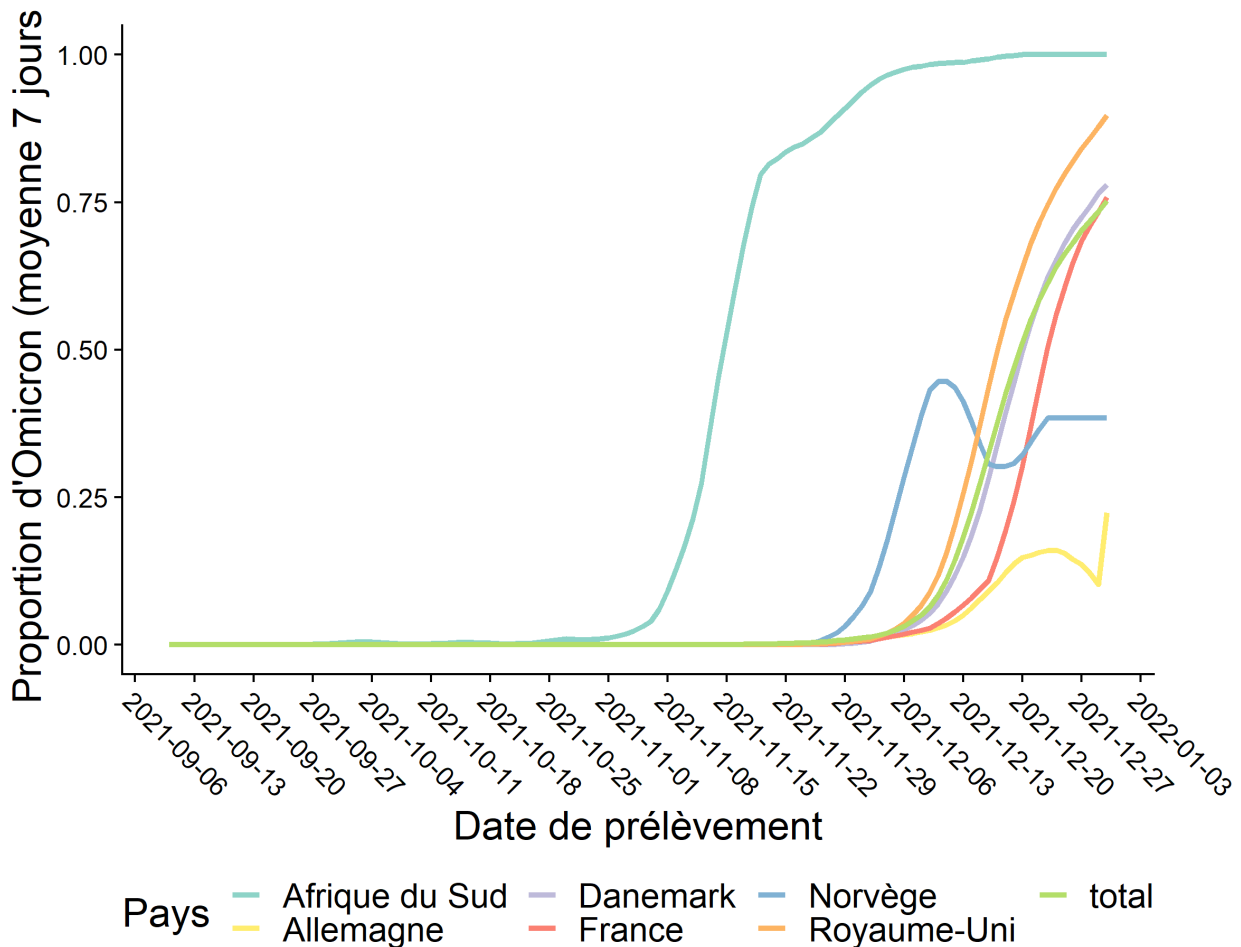


Figure 1 : La proportion des cas d'Omicron parmi le nombre total de séquences déposées sur GISAID, par pays. Données du 03/01/2022 dans <https://cov-spectrum.org/>.

2.3.2. Données françaises

Suite à son émergence observée en France fin novembre 2021, **une investigation a été réalisée pour décrire les caractéristiques des premiers cas détectés d'infection par Omicron**. L'enquête, initiée à chaque confirmation d'un cas après séquençage par un des laboratoires du consortium EMERGEN, a été réalisée par les cellules régionales de Santé publique France en collaboration avec les Agences régionales de santé. Elle visait à décrire les caractéristiques des premiers cas, en particulier les signes cliniques associés à l'infection, facteurs de risque, antécédents d'infection, statut vaccinal et devenir du patient (hospitalisation et décès). L'objectif était d'inclure au moins les vingt premiers cas identifiés dans chaque région. L'enquête a été réalisée par interrogatoire des cas, le cas échéant auprès des cliniciens assurant la prise en charge. Il s'agit d'une enquête simple à visée descriptive, sans objectif de comparaison des caractéristiques des cas Omicron à celles de cas d'infection par d'autres variants, et sans suivi longitudinal pour documenter l'évolution de chaque cas, notamment en termes d'hospitalisation.

Au 4 janvier 2022, **338 cas d'Omicron ont été investigués** dont 105 (31%) en Île-de-France; la répartition régionale ne reflète pas celle de l'ensemble des cas Omicron dans chaque région. Les dates de prélèvement allaient du 21 novembre au 20 décembre 2021. Les dates de début des signes allaient du 22 novembre au 27 décembre 2021 (date médiane le 7 décembre). L'enquête auprès des cas a été menée moyenne à 9 jours de distance de la date de début des signes, ce qui invite à lire avec prudence les résultats sur l'hospitalisation, la réanimation, et le statut vital, potentiellement sous-estimés.

Tableau 2 : Caractéristiques des cas français d'Omicron inclus dans l'étude (N=338), au 04/01/2022

		Cas d'Omicron		
		n	%*	
Catégorie d'âge (n=320)	0-9	11	3%	
	10-14	9	3%	
	15-19	19	6%	
	20-29	100	31%	
	30-39	74	23%	
	40-49	48	15%	
	50-64	46	14%	
	65+	13	4%	
Durée des signes (jours)	min	1	n/a	
	max	30	n/a	
	médiane	4	n/a	
Signes cliniques (n=246) ; un cas pouvant présenter plusieurs signes	Asthénie	145	59%	
	Toux	132	54%	
	Fièvre	118	48%	
	Céphalées	106	43%	
	Myalgies	97	39%	
	Mal de gorge	74	30%	
	Ecoulement nasal	65	26%	
	Sensation de fièvre	32	13%	
	Essoufflement	22	9%	
	Anosmie	22	9%	
	Agueusie	22	9%	
	Diarrhée	18	7%	
	Nausées/ Vomissements	14	6%	
Dyspnée	7	3%		
Hospitalisation (n=225)	Oui	5	2%	
	Non	220	98%	
	Non renseigné	113	n/a	
Durée de l'hospitalisation (jours)	min	1	n/a	
	max	14	n/a	
Présence de facteur de risque (n=260)	Oui	34	13%	
	Non	226	87%	
	Non renseigné	78	n/a	
Notion de voyage (n=301)	Oui	97	32%	
	Non	204	68%	
	Non renseigné	37	n/a	
Statut vaccinal (n=261)	Vacciné avec 1 dose	13	5%	
		Pfizer	12	5%
		Moderna	0	0%
		AZ	0	0%
		Janssen	0	0%
	Vacciné avec 2 doses	175	67%	
		Pfizer	142	54%
		Moderna	11	4%
		AZ	6	2%
		Janssen	0	0%
	Vacciné avec 2+ dose de rappel	12	5%	
		Pfizer	11	4%
		Moderna	0	0%
		AZ	0	0%
		Janssen	0	0%
Pas vacciné	61	23%		
Non renseigné	77	n/a		
Antécédent COVID (n=258)	Oui	34	13%	
	Non	224	87%	
	Non renseigné	80	n/a	

* Les proportions sont rapportées aux questionnaires renseignés
n/a – non applicable

L'âge des cas variait entre 2 mois et 91 ans (médiane : 32 ans) et 55 % étaient des femmes. Au total, 97 cas avaient une notion de voyage (dont 22 d'Afrique du Sud). Par ailleurs, 175 cas (67%) avaient reçu une primo-vaccination complète et 12 cas (5%) avaient reçu une dose de rappel. L'efficacité de la dose de rappel contre Omicron peut expliquer la faible proportion des cas investigués ayant reçu une dose de rappel. Cependant, la classe d'âge majoritaire de ces cas (en moyenne plus jeunes), qui ont été vaccinés plus tardivement, n'était pas encore forcément éligible à la dose de rappel.

La majorité des cas était symptomatique (89%, sur 317 cas pour lesquels cette indication était renseignée), et a rapporté surtout des symptômes bénins (Tableau 2). L'asthénie, la toux, la fièvre, les céphalées, les myalgies, un mal de gorge ou un écoulement nasal étaient les symptômes les plus souvent signalés. Cette présentation clinique peu sévère peut être liée à l'âge des cas et la faible proportion de cas présentant des facteurs de risque (34, soit 13%). La durée des signes variait de 1 à 30 jours (médiane de 4 jours). Trente-quatre cas (13%) avaient au moins un facteur de risque et 30 d'entre eux étaient symptomatiques. Trente-quatre cas (13%) avaient un antécédent d'infection au SARS-CoV-2 et 31 d'entre eux étaient symptomatiques. Seuls 5 cas ont été hospitalisés (2%), dont aucun en réanimation. Parmi ces 5 cas, 3 n'étaient pas vaccinés (dont un rapportant une précédente infection), un avait reçu une dose de rappel et aucune information n'était disponible sur le dernier cas. Ces cas étaient âgés de 26 à 71 ans, et deux présentaient des facteurs de risque (tous deux non vaccinés). Un cas hospitalisé avait présenté des signes pendant 15 jours (dont fièvre, asthénie, myalgies/courbatures, céphalées, toux, nausées/vomissements et hypotension artérielle) et présentait une pathologie neuromusculaire.

Ces résultats préliminaires doivent être interprétés avec prudence car le schéma d'enquête mis en place ne permet pas un suivi longitudinal du devenir des patients car certaines données sont encore en cours de recueil. Ils suggèrent toutefois que les cas d'infection par Omicron ainsi décrits sont en grande majorité non sévères. Ils devront être confirmés sur la base de données consolidées et comparés aux caractéristiques des infections par d'autres variants en circulation, comme Delta ou B.1.640.

2.4. VOI Lambda, Mu et B.1.640

Les **VOI Lambda** et **Mu** ont été très peu détectés en France (14 et 27 séquences identifiées lors des enquêtes Flash#11 à Flash#22, respectivement). La prévalence de ces deux VOI a fortement diminué au niveau mondial (12 et 10 des 524 158 séquences déposées sur GISAID entre le 01/12/2021 et le 31/12/2021, respectivement).

Au total, 437 séquences du **VOI B.1.640** ont été déposées dans la base de données internationale GISAID au 05/01/2022, dont 72% proviennent de France (315). Les autres pays ayant identifié ce virus sont la République du Congo (N=40), le Royaume-Uni (N=21) et l'Allemagne (N=19). 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 un début de diffusion. Les séquences de B.1.640 identifiées correspondent majoritairement au sous-lignage B.1.640.1. Parmi ces 437 séquences, 21 portent la mutation E484K, caractéristique du sous-ligne B.1.640.2 (soit 4,8%, d'après les données GISAID) (30). Si la mutation E484K a un impact sur l'échappement à la réponse immunitaire, trop peu de cas ont été actuellement détectés pour tirer des conclusions sur les caractéristiques de B.1.640.2 par rapport à B.1.640.1. Dans cette analyse de risque, aucune distinction ne sera faite entre ces deux sous-lignages.

2.5. VUM B.1.1.318 et C.1.2

Les **20B (B.1.1.318)** et **20D (C.1.2)** sont actuellement très peu détectés en France et à l'international (1 et 3 séquences déposées sur GISAID entre le 01/12/2021 et le 31/12/2021, respectivement).

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

3.1. *Adaptations de la stratégie de criblage*

Lors de leur mise en place, les tests RT-PCR de criblage permettaient de suspecter la présence du **VOC Alpha** et de manière non distincte des **VOC Beta ou Gamma**. Depuis le 31/05/2021, la stratégie de criblage a évolué pour rechercher certaines mutations d'intérêt pouvant être retrouvées dans différents variants. Elle ne permet donc plus d'assigner avec certitude l'infection à un variant spécifique mais permet de suivre l'évolution dans le temps et sur le territoire de la proportion des infections dues à un virus porteur de ces mutations.

Pour la première phase de déploiement, les mutations **E484K, E484Q et L452R** avaient été sélectionnées car elles étaient potentiellement liées à un échappement immunitaire et/ou à une augmentation de transmissibilité. La combinaison de ces mutations peut permettre de suspecter certains variants, mais un séquençage est nécessaire pour le confirmer. Du fait du rendu du résultat de ces PCR dans des délais plus courts que le séquençage, des mesures spécifiques peuvent être mises en place dès la détection de cas porteurs de mutations d'intérêt dans le but de freiner leur diffusion (renforcement du contact tracing, campagnes de dépistage ou de vaccination ciblées). Les résultats de criblage pour ces trois mutations sont soumis dans la base de données SI-DEP sous la nomenclature A (E484K), B (E484Q) et C (L452R). Pour ces trois indicateurs, l'absence de la mutation recherchée est notée 0 et sa présence est notée 1. Ainsi un résultat C1 correspond à la présence de la mutation L452R, portée principalement par le VOC Delta.

Suite à l'émergence du VOC Omicron, une évolution de la doctrine de criblage a été récemment engagée. Plus de 99% des variants Omicron ne présentant aucune des 3 mutations citées ci-dessus, un suivi renforcé des résultats de criblage A0B0C0 (ne portant ni E484K ni E484Q ni L452R) a d'abord été mis en place. Mais ce profil de mutation n'étant pas spécifique d'Omicron, une **nouvelle variable D** a été incluse dans la base de données SI-DEP. Cette variable D combine plusieurs mutations portées par Omicron. L'indication D1 correspond à l'identification d'une ou plusieurs de ces mutations et D0 à la recherche et l'absence d'identification d'une ou plusieurs de ces mutations. Entre le 29/11 et le 19/12/2021, la variable D incluait la délétion 69/70 et les mutations N501Y et K417N. Depuis le 20/12, la variable D inclut la délétion 69/70 et les substitutions K417N, S371L-S373P et Q493R. Depuis cette même date, la mutation E484Q (variable B) n'est plus recherchée, et un suivi renforcé des résultats A0C0 a été mis en place.

La présence de la délétion 69/70 ou des substitutions K417N, S371L-S373P ou Q493R (résultats D1) reste toutefois à interpréter avec précaution, car elles sont aussi portées par d'autres variants. De plus, certains laboratoires réalisaient en décembre 2021, dans la phase initiale de déploiement de cette nouvelle stratégie, des criblages de ces quatre mutations de D uniquement pour certains résultats de criblage ABC, pouvant fausser les proportions relatives de D0 et D1. C'est pourquoi, actuellement encore, la proportion de A0C0 (ne portant ni E484K ni L452R) est l'indicateur à privilégier pour suivre la présence d'Omicron.

A partir du 06/01/2022, les données disponibles en [OpenData](#) sur GEODES et [data.gouv](#) intégreront cette nouvelle stratégie de criblage.

3.2. *Indications A, B et C : mutations E484K, E484Q et L452R*

Les connaissances disponibles sur l'impact de chacune de ces trois mutations ainsi que la liste des VOC, VOI et VUM qui portent ces mutations, sont indiquées dans le Tableau 2 de l'analyse de risque du 25/08/2021.

- La proportion de détection de **la mutation E484K** se maintient à des niveaux très faibles depuis le début du mois d'août ; elle était de 0,1% en S52 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation (d'après les données en ancienne nomenclature ABC) ;
- La part de tests positifs pour **la mutation E484Q** fluctue depuis le printemps 2021 mais reste faible (<2%). Elle était de 0,6% en S52 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation (d'après les données en ancienne nomenclature ABC) ;

- La proportion de détection de **la mutation L452R**, présente majoritairement chez Delta, diminue rapidement depuis la semaine 50. Elle était de 25,9% en S52 contre 57,1% en S51 (d'après les données en nouvelle nomenclature ABCD).

Omicron ne porte aucune des mutations incluses dans la stratégie de criblage anciennement déployée en France, et a donc un profil nommé **A0B0C0** dans la base de données SI-DEP (Figure 2). L'augmentation rapide de la proportion de A0B0C0 depuis la semaine 49 souligne la circulation croissante d'Omicron. Une analyse de données de criblage d'un laboratoire français du 25/10 au 18/12/2021, en particulier des profils A0B0C0, a été publiée (11). Basée sur environ 130 000 résultats de PCR, cette étude utilise les résultats de criblage comme un proxy des variant circulants (A0B0C1 pour Delta, A0B0C0 pour Alpha, Omicron ou un variant ancestral, A1B0C0 pour Beta ou Gamma). A la fin du mois de novembre 2021, les A0B0C0 avaient un avantage de transmission de 50% par rapport aux A0B0C1, avantage qui a augmenté jusqu'à 105% en décembre 2021. La charge virale des échantillons A0B0C0 était plus faible que celle des A0B0C1 (Ct de 24.9 vs 23.4). Différents modèles épidémiologiques suggèrent que, même si la sévérité diminuée d'Omicron est confirmée, sa transmissibilité augmentée risque d'affecter de manière critique les capacités hospitalières françaises. Avec la modification en cours de la doctrine de criblage, ces nomenclatures vont changer d'ici à la prochaine analyse de risque, avec un abandon du suivi de la mutation E484Q (codée B).

En S52, la proportion de prélèvements A0C0 a augmenté de manière importante (74% soit 259 794 résultats, vs 42% en S51), avec des disparités régionales. En France métropolitaine, la proportion de A0C0 variait selon les régions entre 51% (Provence-Alpes-Côte D'Azur) et 90% (Île-de-France). La proportion de A0C0 est aussi en augmentation en Guadeloupe, en Martinique et à La Réunion, même si elle reste plus faible qu'à la métropole. Inversement, la proportion de prélèvements positifs criblés avec la mutation L452R (portée principalement par le variant Delta) continue de diminuer sur l'ensemble du territoire, avec 25,9% en S52 (vs 57,1% en S51).

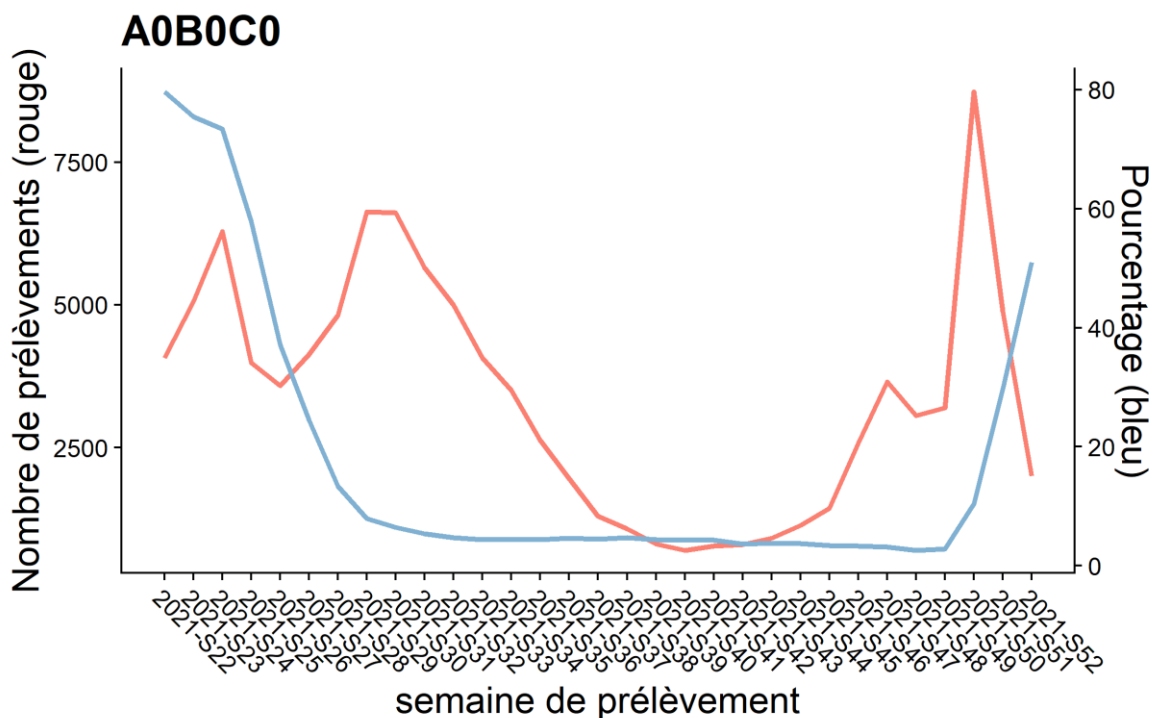


Figure 2 : Nombre de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés A0B0C0 (absence des mutations E484K, E484Q et L452R dans la protéine Spike, courbe rouge) et pourcentage des prélèvements A0B0C0 parmi les prélèvements criblés (courbe bleue), par semaine de prélèvement, en métropole et dans les DROM (source : SIDEP, au 05/01/2022).

3.3. Indication D : délétion 69/70 ou substitutions K417N, S371L-S373P ou Q493R

L'analyse des résultats concernant les mutations spécifiques d'Omicron (code D) doit actuellement rester très prudente compte tenu du déploiement progressif de la nouvelle stratégie de criblage dans les laboratoires, ce d'autant que ces mutations ont été initialement recherchées en deux temps (de manière privilégiée sur des prélèvements AOC0) dans certains laboratoires ; leur proportion est donc surestimée mais les tendances peuvent être informatives. Ainsi, 114 476 résultats indiquaient en S52 la présence d'une des mutations cibles d'Omicron (codée D1), soit 76% des résultats interprétables (vs 53,5% en S51).

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

4.1. En France métropolitaine

Depuis l'été 2021, le **VOC Delta (21A/I/J, B.1.617.2 et AY.*)** est le variant dominant en France métropolitaine, où il a remplacé le **VOC Alpha** (Tableau 3, Figure 3 et 4). Cependant, depuis la détection du **VOC Omicron** France métropolitaine fin Novembre 2021, on observe une augmentation de la proportion de ce variant au détriment du VOC Delta. Alors que le VOC Omicron n'avait jamais été détecté au cours des enquêtes Flash jusqu'à Flash S47 (22/11/2021), il représentait 0,2% des séquences interprétables pour Flash S48 (29/11), 1,4% pour Flash S49 (06/12), 10,7% pour Flash S50 (13/12) et 49% pour Flash S51 (20/12). Cependant, pour les semaines non consolidées, la proportion du VOC Omicron peut être surestimée suite à l'attention dont il fait l'objet et d'une possible priorisation du séquençage des cas suspects. Ce biais est plus marqué pour les données toute indication de séquençage confondues (Figure 3) par rapport aux enquêtes Flash (Tableau 3). Les séquences Omicron identifiées en France correspondent majoritairement au sous-lignage BA.1, avec seulement trois séquences BA.2 et aucun BA.3. Les **VOC Beta** et **Gamma** n'ont pas été détectés au cours d'enquêtes Flash depuis Flash #24 (14/09/2021). Un cas de **VOC Alpha** a été détecté au cours de Flash S49 (06/12/2021, <0,1% des séquences interprétables).

Tableau 3 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S47 - Flash S51, France métropolitaine. * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

Variant	Classement	Flash S47 (22/11/2021)		Flash S48 (29/11/2021)		Flash S49 (06/12/2021)		Flash S50* (13/12/2021)		Flash S51* (20/12/2021)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Alpha 20I (B.1.1.7, Q*)	VOC	0	0	0	0	1	<0,1	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	4864	99,6	5661	99,3	4656	98,0	3017	88,8	463	50,2
Omicron 21K/L/M (B.1.1.529, BA*)	VOC	0	0,0	13	0,2	67	1,4	362	10,7	455	49,4
Lambda 21G (C.37)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mu 21H (B.1.621)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20A/C (B.1.640)	VOI	17	0,4	26	0,5	25	0,5	20	0,6	1	0,1
20B (B.1.1.318)	VUM	0	0	0	0	1	<0,1	0	0	0	0
20D (C.1.2)	VUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autre		2	<0,1	2	<0,1	0	0	0	0	3	0,3

Nombre de séquences interprétables : Flash S47 : 4883; Flash S48 : 5702; Flash S49 : 4749; Flash S50 : 3399; Flash S51 : 922

*Les données de Flash S50 et Flash S51 sont préliminaires

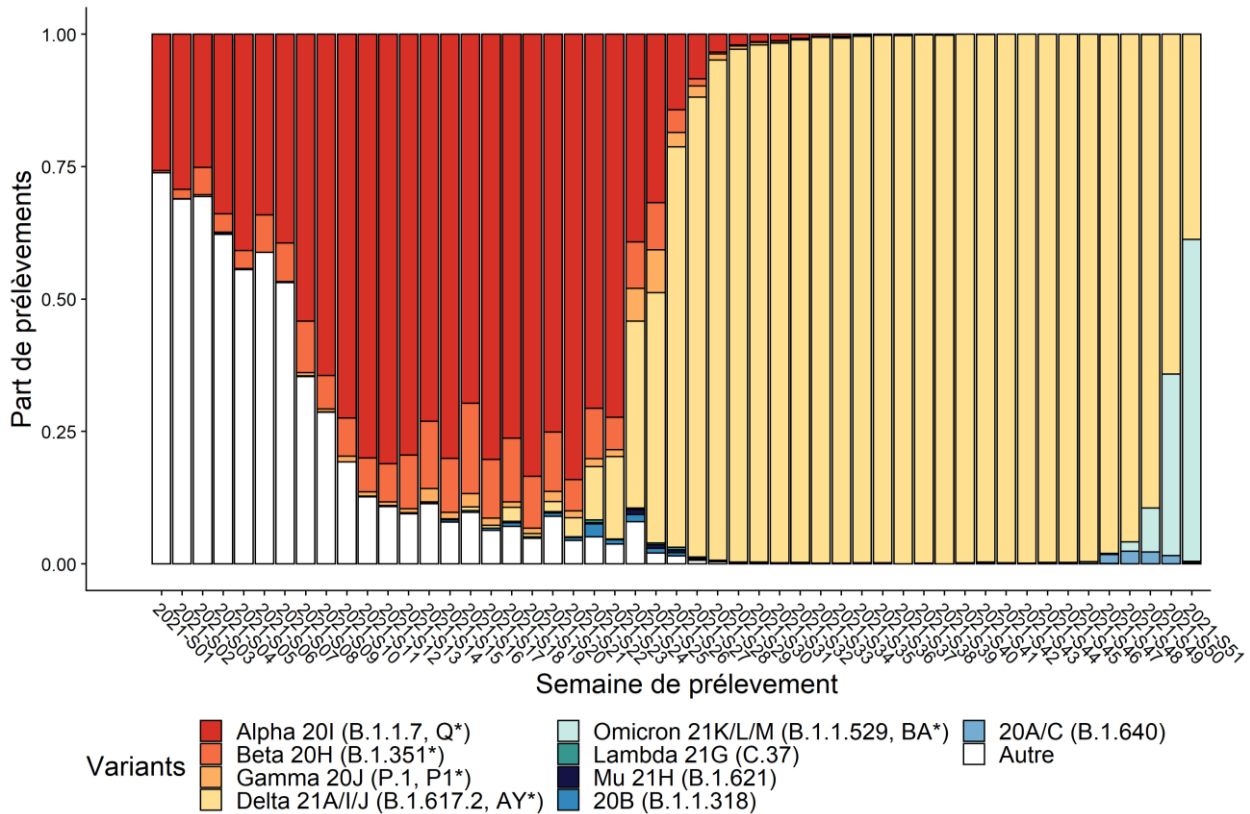


Figure 3 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par semaine de prélèvement, toutes indications de séquençage confondues, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 03/12/2021 à 12h). Les données des semaines 2021-S50 et 2021-S51 sont préliminaires

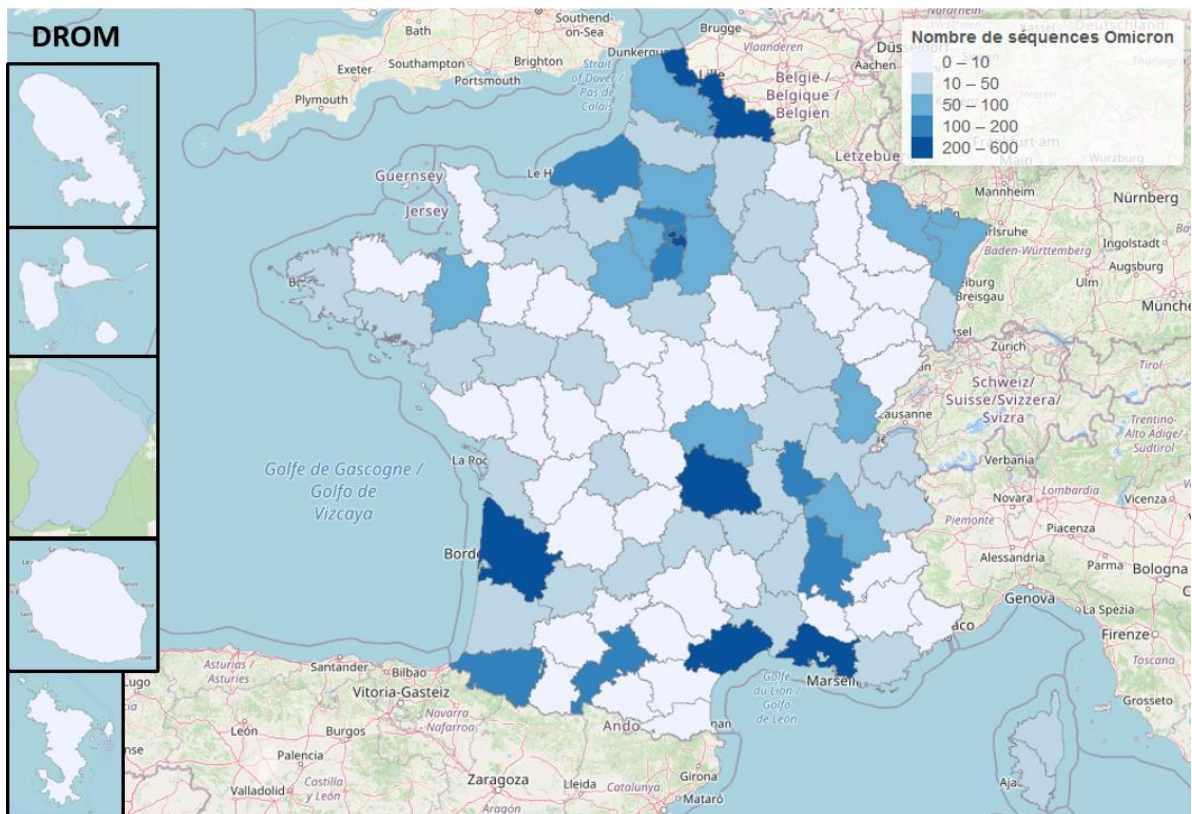


Figure 4 : Répartition des séquences Omicron par département de résidence (source : EMERGEN, au 03/01/2022 à 12h)

Le **VOI Lambda** n'a pas été détecté depuis Flash #16 (20/07/21). Le **VOI Mu** (21H, B.1.621 et B.1.621.1), a été détecté pour la première fois au cours de Flash #14 (06/07/21) lors de laquelle il représentait 0,5% des séquences. Depuis, ce variant représente moins de 0,1% des séquences de Flash #15 à Flash #22 et n'a pas été détecté depuis Flash #23. Toutes indications de séquençage confondues, le **VOI Mu** n'a plus été détecté depuis la semaine 37. Le variant **20A/C B.1.640**, classé VOI à partir du 05/01/2022, continue à circuler en France métropolitaine : il représentait 0,5% des séquences interprétables pour Flash S48 (29/11) et S49 (06/12), 0,6% pour Flash S50 (13/12, Tableau 3). Le VOI B.1.640 a été détecté dans 12 des 13 régions de France métropolitaine depuis le début du mois d'octobre 2021 (Figure 5). Les régions où le plus de cas ont été identifiés sont les Hauts-de-France (N=189, en particulier le département du Nord), l'Île-de-France (N=185) et la Normandie (n=152, Figures 5 et 6). Un point complet sur les caractéristiques des cas infectés par le VOI B.1.640 est disponible dans la [mise à jour de l'analyse de risque du 15/12/2021](#).

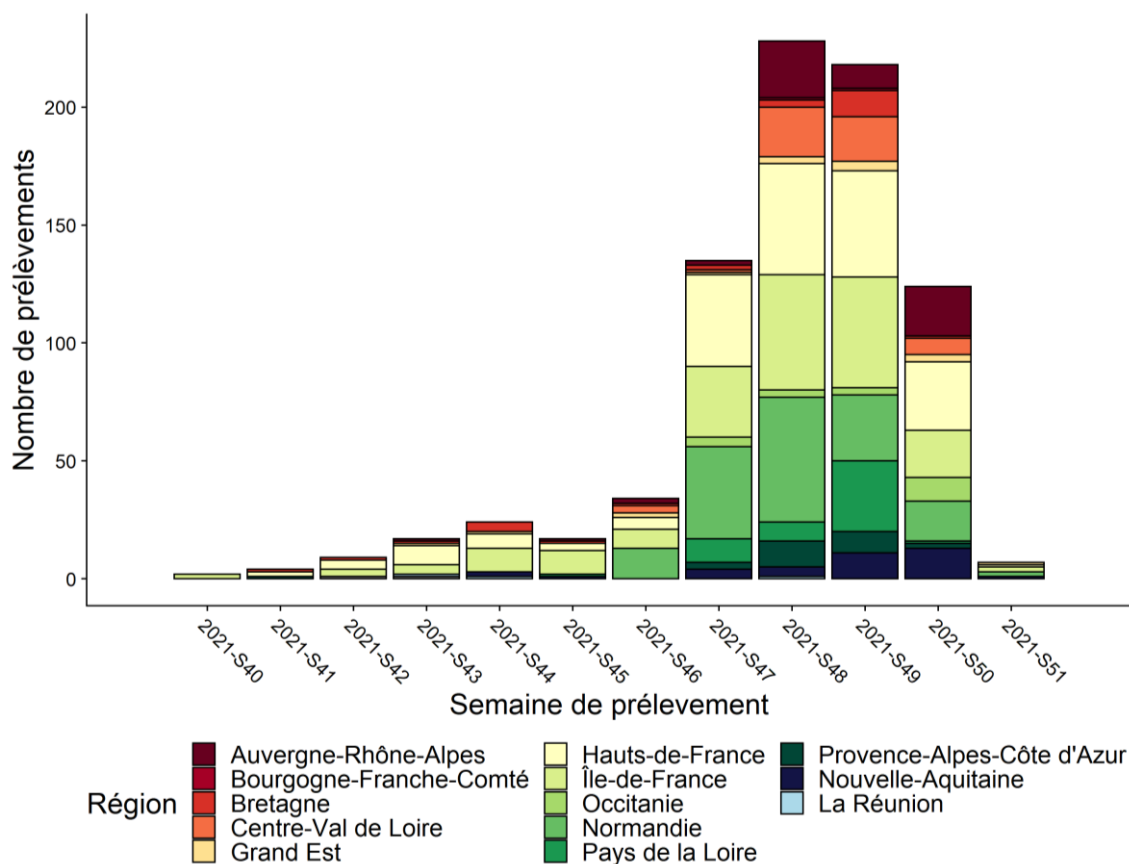


Figure 5 : Nombre de prélèvements séquencés classifiés comme VOI B.1.640, par région et par semaine de prélèvement (source : EMERGEN, au 03/01/2022 à 12h)

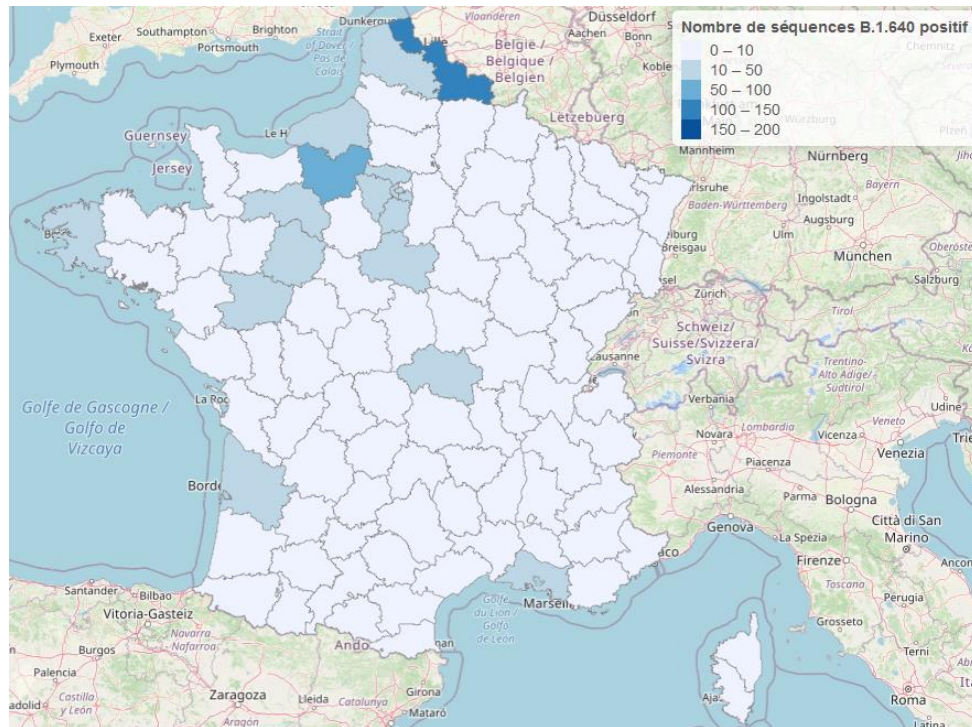


Figure 6 : Répartition des séquences de B.1.640 par département de résidence (source : EMERGEN, au 03/01/2022 à 12h)

Le **VUM 20B (B.1.1.318)** n'a jamais été détecté fréquemment lors d'enquêtes Flash (un maximum de 0,5% au cours de Flash #12) et représente moins de 0,1% des séquences depuis Flash #16 (20/07/21). Le **VUM 20D (C.1.2)** n'a pas été détecté en France à ce jour.

4.2. Dans les DROM

Les données de criblage indiquent la diminution de la détection du VOC **Delta** par rapport au VOC Omicron dans l'ensemble des DROM. En S52, la proportion de tests de criblage positifs pour la mutation **L452R** (portée principalement par Delta) était de 80% à La Réunion, 35% en Martinique, 29% en Guyane et 23% en Guadeloupe. En Guyane, à Mayotte, Saint-Barthélemy et Saint-Martin, Omicron semble déjà largement majoritaire, avec 69%, 91%, 82% et 94% de criblages A0C0 sur la semaine 52, respectivement.

Au cours de l'été 2021, Delta a rapidement remplacé les variants qui étaient prédominants dans ces territoires (Alpha aux Antilles, Beta à la Réunion et à Mayotte, et Gamma en Guyane). Depuis la semaine 40, **Delta** représente plus de 95% des séquences à la Réunion et en Guyane, et 100% des séquences en Guadeloupe et en Martinique (données EMERGEN au 03/01/2022, toutes indications de séquençage confondues). L'enquête Flash S49 (13/12/2021) a identifié, pour l'ensemble des DROM, 99% de VOC Delta (sur 104 séquences interprétables). Cependant, le VOC Omicron commence à être détecté dans les DROM par séquençage (données EMERGEN au 03/01/2022, toutes indications de séquençage confondues), et les données de criblage sont en faveur d'une augmentation de la détection d'Omicron dans les DROM. Dans les Antilles, 3 cas d'infection par Omicron ont été détectés en Martinique en semaine 50 hors de l'enquête Flash, et d'autres cas suspects sont en cours de séquençage. En Guyane, aucune séquence du VOC Omicron n'a été détectée au cours des enquêtes Flash mais 49 cas ont été identifiés sous d'autres indications de séquençage pendant les semaines 50, 51 et 52. A la Réunion, 9 VOC Omicron ont été identifiés par séquençage, dont deux dans le cadre des enquêtes Flash (Flash S47 et Flash S49). Le VOI B.1.640 a aussi été détecté à la Réunion, avec trois cas au total dont un cas identifié dans le cadre de l'enquête Flash S43 (25-29/10/2021).

5. Conclusion au 05/01/2022

Ces dernières semaines ont vu un **changement global dans la circulation des variants**, tant à l'échelle nationale qu'internationale. Depuis l'été 2021, le VOC Delta était le variant dominant en France et dans le monde, mais le **VOC Omicron 21K/L/M (B.1.1.529, BA.*)**, qui a émergé en Afrique australe en novembre 2021, a démontré un avantage compétitif sur Delta. Sa circulation progresse très rapidement au niveau mondial ainsi qu'en France, où il a été détecté dans toutes les régions de France métropolitaine et des DROM un mois après la détection des premiers cas. Omicron représentait déjà plus de 10% des cas séquencés dans le cadre de la surveillance génomique aléatoire le 13/12/2021 et près de 50% le 20/12/2021.

D'après les études internationales, **l'avantage compétitif d'Omicron par rapport à Delta pourrait venir d'une transmissibilité élevée mais surtout d'un échappement plus important à la réponse immunitaire**. Une efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques et les hospitalisations semble cependant être conservée contre Omicron après l'administration d'une dose de rappel. La réponse cellulaire post-infection ou post-vaccinale, qui reste efficace contre Omicron, pourrait aussi conférer une protection contre les formes graves. Des analyses préliminaires concluent à un risque d'hospitalisation réduit pour Omicron par rapport aux autres variants, mais ces données sont à interpréter avec précaution. En effet, les cas d'infection par Omicron sont encore majoritairement détectés chez une population jeune, et donc moins à risque de faire des formes graves. De plus, même si ce risque d'hospitalisation réduit chez les cas infectés par Omicron se confirme en population générale, une transmission accrue d'Omicron pourrait quand même conduire à une saturation du système hospitalier, ce qui a été confirmé par les modélisations de l'Institut Pasteur (31).

Si la situation épidémiologique actuelle rend probable un remplacement des autres variants par Omicron dans les prochaines semaines, **d'autres variants circulent encore aujourd'hui**. Le **VOC Delta** était encore identifié dans 50% des cas séquencés la semaine du 20/12/2021, mais cette proportion diminue rapidement. Compte tenu du délai entre infection, début des symptômes et hospitalisation, il est possible que Delta représente encore une proportion non négligeable des formes sévères actuellement hospitalisées. La circulation du variant **20A/C (B.1.640)** se poursuit en France, et ce malgré l'émergence d'Omicron. Des données préliminaires *in vitro* produites par le Centre National de Référence Virus des infections respiratoires indiquent une diminution de l'efficacité des anticorps neutralisants post-infection ou post-vaccination, et donc un possible échappement à la réponse immunitaire. Le variant B.1.640 est donc à présent classé comme VOI (variant à suivre).

La période actuelle semble correspondre à une période de transition entre le VOC Delta et le VOC Omicron. Un suivi de la situation dans les prochaines semaines permettra de suivre la dynamique de remplacement et sa diffusion géographique. La transmission accrue et l'échappement immunitaire plus important d'Omicron sont deux caractéristiques préoccupantes, malgré des données préliminaires en faveur d'une sévérité moindre. Le **risque d'une saturation du système hospitalier par les cas d'infection par Omicron** est réel, et **d'autres variants circulant toujours** peuvent aussi contribuer à cette saturation. L'administration d'une dose de rappel permet de rétablir un certain niveau de protection contre les formes symptomatiques et surtout contre les formes sévères d'infection par Omicron. **La poursuite des efforts de vaccination reste donc nécessaire pour réduire la circulation d'Omicron et son impact sur le système de soin. Afin de limiter la circulation du SARS-CoV-2, quel que soit le variant, il convient aussi de renforcer le respect de gestes barrières et le suivi de recommandations en cas de diagnostic d'infection ou de contact étroit avec un cas.**

Références

1. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(24):2100509.
2. Tegally H, Wilkinson E, Althaus CL, Giovanetti M, San JE, Giandhari J, et al. Rapid replacement of the Beta variant by the Delta variant in South Africa. *medRxiv*. 2021:2021.09.23.21264018.
3. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 28 December 2021 [updated 28/12/2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---28-december-2021>.
4. designations GP. Proposal to split B.1.1.529 to incorporate a newly characterised sibling lineage - issue #361 2021 [Available from: <https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/361>.
5. Github. Pango designation. Third sublineage in B.1.1.529 (Omicron-related) 2021 [Available from: <https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/367>.
6. Nextstrain. Omicron clade definitions 2021 [Available from: <https://twitter.com/nextstrain/status/1471881453621366786>.
7. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. *medRxiv*. 2021:2021.12.27.21268278.
8. Willett BJ, Grove J, MacLean O, Wilkie C, Logan N, De Lorenzo G, et al. The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism. *medRxiv*. 2022:2022.01.03.21268111.
9. Meng B, Ferreira IATM, Abdullahi A, Saito A, Kimura I, Yamasoba D, et al. SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape, infectivity and cell-cell fusion. *bioRxiv*. 2021:2021.12.17.473248.
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. Sofonea MT, Roquebert B, Foulongne V, Verdurme L, Trombert-Paolantoni S, Roussel M, et al. From Delta to Omicron: analysing the SARS-CoV-2 epidemic in France using variant-specific screening tests (September 1 to December 18, 2021). *medRxiv*. 2022:2021.12.31.21268583.
12. Buchan SA, Chung H, Brown KA, Austin PC, Fell DB, Gubbay JB, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection. *medRxiv*. 2022:2021.12.30.21268565.
13. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. *medRxiv*. 2021:2021.12.14.21267615.
14. Khoury DS, Steain M, Triccas J, Sigal A, Davenport MP, Cromer D. Analysis: A meta-analysis of Early Results to predict Vaccine efficacy against Omicron. *medRxiv*. 2021:2021.12.13.21267748.
15. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker L-G, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *New England Journal of Medicine*. 2021.
16. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing: Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) 2021 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1044481/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf.
17. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. SARS-CoV-2 T cell responses are expected to remain robust against Omicron. *bioRxiv*. 2021:2021.12.12.472315.
18. Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, Baguma R, Benede N, Suzuki A, et al. SARS-CoV-2 spike T cell responses induced upon vaccination or infection remain robust against Omicron. *medRxiv*. 2021:2021.12.26.21268380.
19. GeurtsvanKessel CH, Geers D, Schmitz KS, Mykytyn AZ, Lamers MM, Bogers S, et al. Divergent SARS CoV-2 Omicron-specific T- and B-cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *medRxiv*. 2021:2021.12.27.21268416.
20. May DH, Rubin BER, Dalai SC, Patel K, Shafiani S, Elyanow R, et al. Immunosequencing and epitope mapping reveal substantial preservation of the T cell immune response to Omicron generated by SARS-CoV-2 vaccines. *medRxiv*. 2021:2021.12.20.21267877.
21. Wang L, Berger NA, davis PB, Kaelber DC, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. *medRxiv*. 2022:2021.12.30.21268495.
22. Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, Brown KA. Early estimates of SARS-CoV-2 Omicron variant severity based on a matched cohort study, Ontario, Canada. *medRxiv*. 2022:2021.12.24.21268382.
23. HKUMed. Press release: HKUMed finds Omicron SARS-CoV-2 can infect faster and better than Delta in human bronchus but with less severe infection in lung 2021 [Available from: <https://www.med.hku.hk/en/news/press/20211215-omicron-sars-cov-2-infection>.
24. Bentley EG, Kirby A, Sharma P, Kipar A, Mega DF, Bramwell C, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 Variant leads to less severe disease than Pango B and Delta variants strains in a mouse model of severe COVID-19. *bioRxiv*. 2021:2021.12.26.474085.

25. Diamond M, Halfmann P, Maemura T, Iwatsuki-Horimoto K, Iida S, Kiso M, et al. The SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus causes attenuated infection and disease in mice and hamsters. *Nature Portfolio*. 2022.
26. McMahan K, Giffin V, Tostanoski LH, Chung B, Siamatu M, Suthar MS, et al. Reduced Pathogenicity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Hamsters. *bioRxiv*. 2022:2022.01.02.474743.
27. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*. 2021.
28. Jassat W, Karim SA, Mudara C, Welch R, Ozougwu L, Groome M, et al. Clinical Severity of COVID-19 Patients Admitted to Hospitals in Gauteng, South Africa During the Omicron-Dominant Fourth Wave (December 29, 2021). *The Lancet pre-print*. 2021.
29. National Institute for Communicable Diseases, South Africa. National Covid-19 Daily Report 2021 [Available from: <https://www.nicd.ac.za/diseases-a-z-index/disease-index-covid-19/surveillance-reports/national-covid-19-daily-report/>].
30. 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.
31. Andronico A, Tran Kiem C, Bosetti P, Paireau J, Emergen C, Fontanet A, et al. Impact du variant Omicron sur l'épidémie COVID-19 et son contrôle en France métropolitaine durant l'hiver 2021-2022 2021 [Available from: https://modelisation-covid19.pasteur.fr/variant/Institut_Pasteur_Impact_dOmicron_sur_lepidemie_francaise_20211227.pdf].