
**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 20/04/2022

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 20/04/2022..... | 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..... | 3 |
| | 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 | 6 |
| 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 20/04/2022 | 14 |
| | Références..... | 15 |

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 20/04/2022

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, 2 variants sont classés comme VOC circulants, 3 comme VOC non-circulants, 1 comme VOI et 1 comme VUM ;
- Depuis la dernière analyse de risque, le VUM B.1.1.318 a été déclassé, en raison d'une absence de détection en France depuis plus de 16 semaines et de sa circulation très faible à l'échelle internationale.

Surveillance par criblage des mutations d'intérêt :

- Les résultats de criblage illustrent la circulation quasi exclusive d'Omicron sur l'ensemble du territoire ;
- La proportion de prélèvements en France ayant un résultat de criblage compatible avec Omicron en S15 était de 99,8% pour le proxy A0C0 et de 98,5% 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 S15.

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 100% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 04/04/2022 ;
- La circulation massive d'Omicron (tout d'abord BA.1 puis BA.2) dans le monde a entraîné la définition de sous-lignages au sein de BA.1 et de BA.2. Cette subdivision de BA.1 et BA.2 reflète la diversification génétique attendue chez un variant circulant de manière intense et n'est pas en soi un signal de santé publique ;
- Deux nouveaux sous-lignages d'Omicron, BA.4 et BA.5, ont été définis et font l'objet d'une surveillance renforcée, sur la base de leur profil génétique. A ce stade, aucun élément épidémiologique ou clinique préoccupant ne leur est associé. Au 21/04/2022, un cas de BA.4 et deux cas de BA.5 ont été identifiés en France ;
- Le sous-lignage BA.2 du variant Omicron est désormais ultra-dominant en France : il représentait avec ses sous-lignages 99% des séquences Omicron identifiées au cours de l'enquête Flash du 04/04/2022 ;
- Le VOC 21A/I/J Delta (B.1.617.22, AY*) n'a plus été détecté depuis l'enquête Flash du 07/03/2022. Le VOI 20A/C (B.1.640) n'a plus été détecté depuis la semaine S06-2022 ;
- Le VUM XD n'a jamais dépassé 0,1% au cours des enquêtes Flash de l'année 2022 et ne semble pas augmenter. 77 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. Un article scientifique sur la caractérisation du variant XD est disponible en preprint.

Tableau 1 : Classement des variants au 20/04/2022 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 | | |
| <p>21A/I/J (B.1.617.2/AY.*, Delta)</p> <p>Non détecté depuis Flash S10 (07/03)</p> | <p>20I (V1, B.1.1.7/Q.*, Alpha)</p> <p>Non détecté depuis Flash S46 (15/11)</p> | <p>20A/C (B.1.640)</p> <p>Non détecté depuis Flash S02 (10/01)</p> | <p>recombinant AY.4/BA.1 (XD)</p> <p>Non détecté dans Flash S14-2022</p> |
| <p>21K/L/M (B.1.1.529/BA.*, Omicron)</p> <p>100% des séquences (Flash S14)</p> | <p>20H (V2, B.1.351*, Beta)</p> <p>Non détecté depuis Flash #19 (10/08)</p> | | |
| | <p>20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma)</p> <p>Non détecté depuis Flash #23 (07/09)</p> | | |

Mise à jour de l'analyse de risque au 20/04/2022. 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 S14-2022 réalisée le 04/04/2022 : données sur 1 005 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**, la majorité des pays rapportant une circulation quasi exclusive d'Omicron (1). Ce variant représentait 97,9% (239 796 / 244 820) des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID entre le 20/03 et le 19/04/2022, contre 98,9% (640 628/647 811) pour la période du 20/02 au 19/03/2022 (données au 19/04/2022). Le **VOC Delta est aujourd'hui très peu détecté** à l'échelle internationale, avec <0,1% (96 / 244 820) des séquences déposées sur GISAID entre le 20/03 et le 19/04/2022. 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. Une part de cet avantage de transmissibilité est intrinsèque à Omicron, qui présente une infection préférentielle des voies aériennes

supérieures, des mécanismes d'entrée cellulaire spécifiques, une cinétique d'infection différente et une stabilité accrue dans l'environnement (2-6).

Un facteur majeur de la compétitivité d'Omicron est son important échappement à la réponse immunitaire, comme illustré par la 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, le nombre de doses et le délai depuis la dernière dose, sont toutes en faveur d'une protection limitée contre l'infection. Cependant, les estimations de l'EV contre les formes graves restent très élevées avec Omicron. L'administration d'une dose de rappel améliore sensiblement l'EV dans différentes études sur différents vaccins, en particulier chez les personnes âgées (7). Cette EV limitée contre l'infection mais conservée contre les formes sévères a aussi été observée chez l'enfant et l'adolescent (8, 9). Enfin, une quatrième dose de vaccin ARN messager, comme recommandé pour les personnes immunodéprimées ou de plus de 80 ans et autorisé pour les plus de 60 ans, permet d'améliorer l'EV contre les infections par Omicron et les formes sévères (10, 11). L'échappement à la réponse immunitaire d'Omicron 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 (12). Des études récentes suggèrent qu'Omicron serait moins immunogène que Delta, l'infection par Omicron induisant une immunité plus faible chez les cas vaccinés et non vaccinés, mais ces observations restent à confirmer (13, 14).

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 (15). 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 (16). 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 diagnostics (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 les rapports épidémiologiques de l'OMS (17).

Sous-lignages du VOC Omicron

Au 19/04/2022, le VOC Omicron inclut un lignage parental (B.1.1.529, clade 21M) et cinq sous-lignages : BA.1 (clade 21K), BA.2 (clade 21L), BA.3 (pas de clade spécifique, inclus dans 21M), BA.4 et BA.5 (clade 21L). Trente-six sous-lignages de BA.1 ont été définis, dont certains ont également des sous-lignages (18). La circulation de BA.2 suite à BA.1 a aussi mené à la définition de sous lignages (BA.2.1 à BA.2.22, certains de ces sous-lignages de BA.2 ayant eux-mêmes des sous-lignages). Etant donné l'intensité de la circulation d'Omicron dans le monde, une diversification génétique au sein de ce variant et l'apparition progressive de sous-lignages est un phénomène attendu.

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, avec une transmissibilité plus élevée et un intervalle de génération (délai entre deux cas) raccourci (19-21). 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. En effet, **le sous-lignage BA.2 est aujourd'hui majoritaire avec 91%** des séquences Omicron déposées sur GISAID entre le 20/03 et le 19/04/2022, contre 65% entre le 20/02 et le 19/03/2022 (données cov-spectrum.org au 19/04/2022). Cette différence de transmissibilité semble être due à des facteurs intrinsèques et non à un échappement immunitaire plus important (22, 23). Si des réinfections par BA.2 après une infection par BA.1 ont été détectées, elles restent rares, ce qui est un élément en faveur d'une protection croisée entre les deux sous-

lignages (24-26). Aucune différence en terme de sévérité entre BA.1 et BA.2 n'a été observée. L'efficacité des anticorps monoclonaux varie entre BA.1 et BA.2, le Sotrovimab étant légèrement moins efficace contre BA.2 alors que l'Evushield est lui moins efficace contre BA.1 (27). Parmi les sous-lignages de BA.2, BA.2.9 est aujourd'hui le plus fréquent (38% des séquences de BA.2 entre le 20/03 et le 19/04/2022, d'après GISAID au 19/04/2022). Le sous-lignage BA.2.9 a été défini début avril mais circule en France et en Europe depuis fin 2021/début 2022, sans être associé à un signal épidémiologique ou clinique particulier. Jusqu'ici, les séquences BA.2.9 étaient assignées à BA.2 et, suite à la subdivision de BA.2 en plusieurs sous-lignages, ont été réassignées à BA.2.9. Ce phénomène de réassignation est observé fréquemment lors des évolutions de classification et les nouveaux sous-lignages qui en découlent ne sont pas en soi des signaux d'intérêt en terme de santé publique.

Le sous-lignage BA.3 est peu détecté, avec seulement 4 556 séquences disponibles au total (source : GISAID au 19/04/2022). **Les sous-lignages BA.4 et BA.5 ont été identifiés début avril 2022** (28). Au 19/04/2022, 234 séquences de BA.4 et 199 séquences de BA.5 ont été soumises dans GISAID. Ces données sont cependant à prendre avec prudence, car les algorithmes des lignages Pangolin ont tendance à assigner ces sous-lignages à des séquences BA.2 de mauvaise qualité. Ces deux sous-lignages, détectés majoritairement en Afrique du Sud, sont assez similaires à BA.2 mais leur protéine Spike possède en plus les mutations L452R, F486V et R493Q. L'ECDC, s'appuyant sur ces caractéristiques génétiques, a classé ces sous-lignages en variants à suivre (VOI) et demandé qu'ils soient surveillés attentivement (29). Cependant, cet appel à la vigilance repose uniquement sur les profils génétiques de BA.4 et BA.5 : aucune modification des caractéristiques de ces deux sous-lignages n'a été décrite et ils ne sont pas associés à une situation épidémiologique ou clinique préoccupante en Afrique du Sud (où ils circulent). Parmi les caractéristiques génétiques ayant attiré l'attention de l'ECDC, la mutation L452R, portée par BA.4 et BA.5, a été décrite comme un des facteurs associés à la transmissibilité importante du VOC Delta. Il est essentiel de déterminer quel impact cette mutation peut avoir dans le contexte génétique d'Omicron. Une étude *in vitro* suggère des différences de comportement entre des virus Omicron modifiés génétiquement pour inclure ou non la mutation L452R (fusogénicité, infectivité *in vitro*, clivage de la protéine Spike), mais ces données sont très préliminaires et doivent être confirmées avec des données en vie réelle (30). Globalement, la mutation L452R a été identifiée chez 0,2% des séquences Omicron disponibles sur la base de données GISAID (au 19/04/2022), et ces profils n'ont pas été associés à des caractéristiques spécifiques.

Différents recombinants entre les sous-lignages BA.1 et BA.2 ont été détectés dans plusieurs pays (Royaume-Uni, Danemark, Finlande, Allemagne, Israël). On dénombre ainsi : XE (470 séquences dans GISAID au 19/04/2022), XG (179 séquences), XH (54 séquences), XJ (34 séquences), XK (15 séquences), XL (51 séquences), XM (32 séquences), XN (93 séquences), XP (57 séquences), XQ (59 séquences), XR (78 séquences) et XT (12 séquences). Cependant, BA.1 et BA.2 étant très similaires, la probabilité qu'un recombinant BA.1/BA.2 ait des caractéristiques différentes est faible. En l'absence d'impact clinique, l'identification de tels recombinants 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. Pour cette raison, les recombinants BA.1/BA.2 sont aujourd'hui considérés comme appartenant au VOC Omicron.

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

Les variants Alpha, Beta et Gamma ont eu, 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 index (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 ne sont plus ou très peu détectés et sont donc classés comme VOC non-circulants. A l'international, **Alpha, Beta et Gamma ont été très peu ou pas détectés** sur la période

du 20/03 au 19/04/2022 (2, 1 et 1 des 244 820 séquences, respectivement). Ces quelques détections peuvent d'ailleurs être des erreurs d'assignation sur des séquences de mauvaise qualité.

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

Le **variant 20A/C (B.1.640)** est classé VOI depuis l'**analyse de risque du 05/01/2022**. Au total, 909 séquences B.1.640 ont été déposées dans la base de données internationale GISAID au 19/04/2022, dont 72% proviennent de France (653). La séquence la plus récente déposée sur GISAID a une date de prélèvement au 24/01/2022.

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

Le **VUM 20B (B.1.1.318)** est classé depuis l'**analyse de risque du 25/03/2021** en raison de la présence de la mutation E484K associée à un échappement plus important à la réponse immunitaire. Cependant, ce dernier n'a pas été détecté en France depuis la semaine S49-2021 (source : EMERGEN au 19/04/2021, toutes indications de séquençage confondues). Depuis son classement, aucun élément probant n'indique que ce VUM pourrait avoir un impact préoccupant en santé publique. Au niveau international, B.1.1.318 a connu un pic de détection au mois de mai 2021, mais a été très peu détecté depuis. Sur les 3 969 séquences de B.1.1.318 disponibles sur la base de données internationale GISAID (au 19/04/2022), la plus récente a une date de prélèvement au 27/11/2021. Etant donné l'absence de détection de ce variant en France depuis plus de 16 semaines, sa circulation très faible voire nulle au niveau international et l'absence d'éléments en faveur d'un impact en santé publique, **ce variant est déclassé** et n'est plus considéré comme VUM.

Au cours de la période de co-circulation entre Delta et Omicron, une **surveillance renforcée des co-infections** entre ces deux variants avait été initiée et elle a été prolongée sur la période de co-circulation des sous-lignages d'Omicron BA.1 et BA.2. En France, une étude réalisée sur un échantillon de 21 387 séquences issues d'enquêtes Flash entre la semaine S49-2021 et la semaine S08-2022 a identifié 53 co-infections (31). Dans cette étude, la proportion de co-infections Delta/Omicron était de 0,18% et celle de co-infections BA.1/BA.2 de 0,26%. L'objectif de cette surveillance renforcée des co-infections est de détecter au plus tôt les événements de recombinaison, dont le suivi est un enjeu important de santé publique (plus d'informations dans l'**analyse de risque du 23/02/2022**). Lorsqu'un recombinant provient de deux variants ayant des propriétés différentes, comme Delta et Omicron, il est difficile d'estimer quelles seront les caractéristiques du recombinant par rapport aux variants parentaux. Plus les deux variants parentaux sont similaires (comme BA.1 et BA.2), plus la probabilité qu'un recombinant ait des caractéristiques différentes est faible.

Depuis le 16/02/2022, le **recombinant XD (recombinant entre les VOC Delta et Omicron)** fait l'objet d'une surveillance renforcée en France (32). 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). **Une analyse poussée de ce recombinant a été réalisée en France afin de caractériser ce nouveau variant et évaluer son impact en santé publique** (33). Cette étude a montré que la neutralisation du variant XD par les anticorps post-vaccinaux ou monoclonaux était similaire à Omicron (BA.1). En revanche, en modèle souris, la pathogénicité du variant XD et sa réplication dans les différentes zones du système respiratoire sont différentes d'Omicron (réplication plus efficace que BA.1 dans les voies aériennes supérieures mais moins efficace dans les poumons). A l'échelle mondiale, la relative faible détection du variant XD (26 séquences dans GISAID au 19/04/2022, dont 7 du Danemark, 1 des Pays-Bas et 18 de France) ne suggère pas d'avantage de transmission par rapport à BA.1 ou BA.2.

Deux autres recombinants entre Delta et Omicron ont été suffisamment détectés pour se voir assigner un nom de lignage. Le variant XF, défini en mars, circule principalement au Royaume-Uni avec quelques séquences identifiées aux Etats-Unis. Le variant XS, défini début avril, circule actuellement exclusivement aux Etats-

Unis. Au 19/04/2022, 35 séquences XF et 41 séquences XS ont été soumises dans GISAID. Ces recombinants n'ont pas été intégrés dans notre classement du fait de leur niveau de circulation très faible en Europe.

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 <0,1% en S15 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 S15 ;
- La proportion de prélèvements en France ayant un **résultat de criblage compatible avec Omicron** en S15 était de 99,8% pour le proxy A0C0 (contre 99,7% en S14) et de 98,5% pour le proxy D1 (contre 98,3% en S14).

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 1). D'après l'enquête Flash de la S14-2022 (07/03), il représentait 100% des séquences interprétables de France métropolitaine (1 005/1 005). Le VOC Delta, qui a dominé de juillet à mi-décembre 2021, en France métropolitaine, n'a plus été détecté depuis l'enquête Flash S10-2022 (07/03).

Depuis l'émergence d'Omicron, 70 sous-lignages ou sous-sous-lignages ont été définis. **Le sous-lignage BA.2 est aujourd'hui majoritaire en France**, avec 99% des 1 005 séquences interprétables Omicron de l'enquête Flash S14-2022 (04/04/2022, Figure 2). Au sein du sous-lignage BA.2, la majorité des séquences ne sont pas classées en sous-lignages et les sous-lignages les plus détectés sont BA.2.9 (8%), BA.2.6 (3%) et BA.2.3 (3%). Au total, 189 séquences correspondant à BA.3 ont été identifiées au 19/04 (d'après la base de données EMERGEN), dont 82 au cours d'enquêtes Flash. Au 21/04/2022, un cas confirmé de BA.4 (de retour d'Afrique du Sud) et deux cas confirmés de BA.5 ont été détectés. Les recombinants BA.1/BA.2 XE et XL ont aussi été détectés, mais à des niveaux très faibles (une séquence de chaque sur la base de données EMERGEN au 19/04/2022).

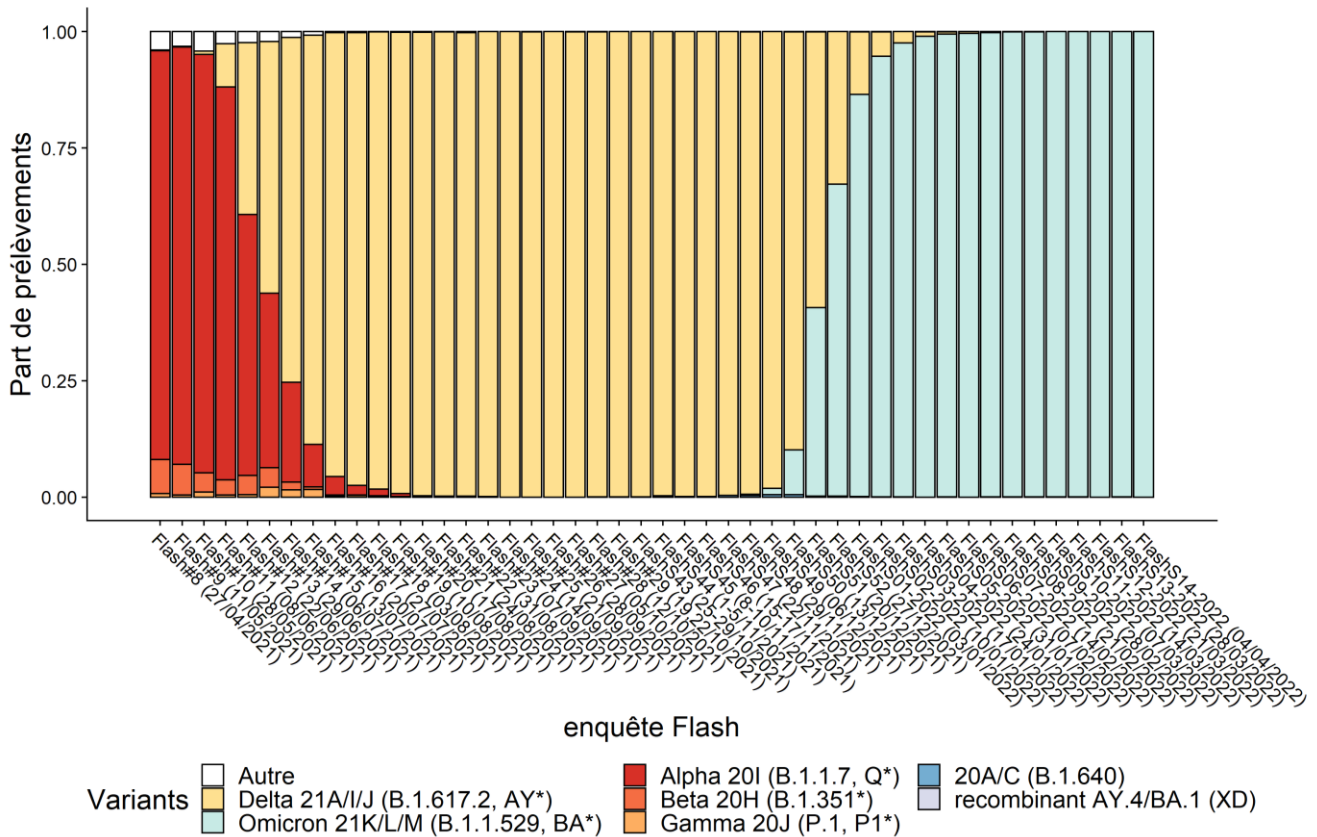


Figure 1 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 19/04/2022 à 12h). Les données Flash S13-2022 et Flash S14-2022 sont préliminaires.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S10 - Flash S14-2022, France métropolitaine. *indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

| Variant | Classement | Flash S10 (07/03/2022) | | Flash S11 (14/03/2022) | | Flash S12 (21/03/2022) | | Flash S13# (28/03/2022) | | Flash S14# (04/04/2022) | |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|------------|
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Delta 21A/I/J (B.1.617.2, AY*) | VOC circulant | 1 | <0,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Omicron 21K/L/M (B.1.1.529, BA*) | VOC circulant | 6051 | >99,9 | 4939 | >99,9 | 7453 | >99,9 | 4774 | >99,9 | 1005 | 100 |
| Alpha 20I (B.1.1.7, Q*) | VOC non-circulant | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Beta 20H (B.1.351*) | VOC non-circulant | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gamma 20J (P.1, P1*) | 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 |
| Recombinant AY.4/BA.1 (XD) | VUM | 3 | <0,1 | 3 | <0,1 | 1 | <0,1 | 2 | <0,1 | 0 | 0 |
| Autre | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Nombre de séquences interprétables : Flash S10 : 6 055; Flash S11 : 4 942; Flash S12 : 7 454; Flash S13 : 4 776; Flash S14 : 1 005

#Les données de Flash S13-2022 et Flash S14-2022 sont préliminaires

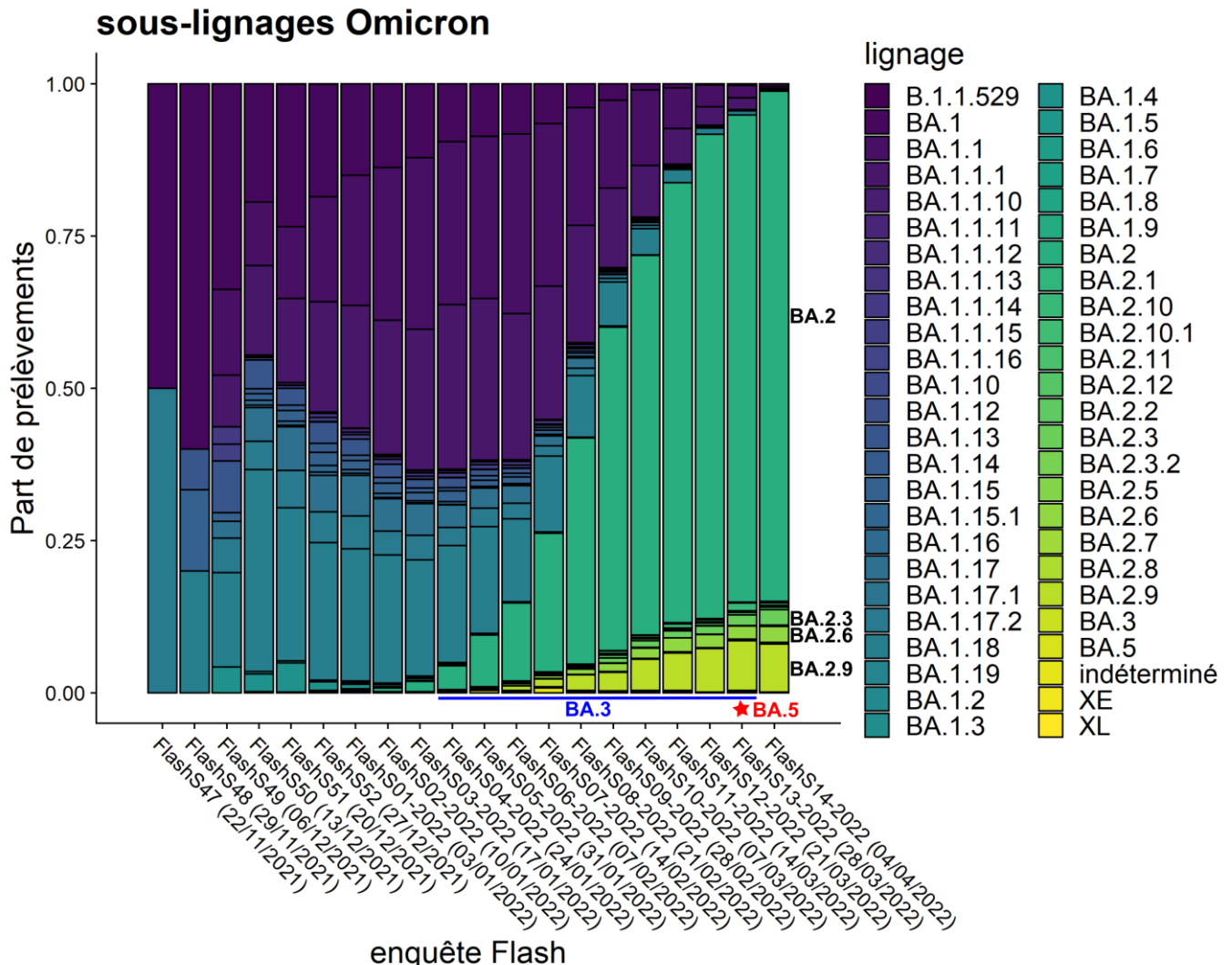


Figure 2 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash (source : EMERGEN, au 19/04/2022 à 12h). L'enquête Flash où ont été identifié deux cas de BA.5 est indiquée par une étoile rouge. Les enquêtes Flash au cours desquelles BA.3 a été détecté sont indiquées en bleu.

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 S02-2022 (10/01). Toutes indications de séquençages confondues, B.1.640 n'a plus été détecté depuis la semaine S06.

VUM

Le **recombinant AY.4/BA.1 (XD)** a circulé en France depuis début 2022, et un total de 74 séquences ont été identifiées. Si ce variant a été détecté dans différentes régions de France métropolitaine, sa fréquence de détection au cours des enquêtes Flash n'a jamais dépassé les 0,1% entre Flash S01-2022 (03/01/2022) et Flash S14-2022 (04/04/2022). La détection stable du variant XD à des niveaux faibles est plutôt en faveur d'une absence d'avantage de compétitivité de ce variant par rapport à BA.2, aujourd'hui majoritaire.

Une mise à jour des analyses des cas d'infections par le variant XD tels que publiés dans l'**analyse de risque variants du 23/03/2022** est présentée ci-dessous. Au 15/04/2021, 77 cas d'infection par le variant XD (54 cas confirmés et 23 cas suspects non séquencés mais liés à un cas confirmé) ont 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) (15). Les régions ayant rapporté le plus de cas sont la Normandie (N=22) et les Hauts-de-France (N=23), suite à une activité renforcée de suivi des contacts dans ces régions.

Parmi les 77 cas d'infection par le variant XD investigués, le sexe ratio était de 1,1 (40 hommes pour 37 femmes, Tableau 3). L'âge médian était de 37 ans (écart inter-quartiles EIQ 19,00-56,75), le cas le plus jeune ayant 4 ans et le plus âgé 86 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 3).

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 6 cas d'infection par le variant XD (8,2%). Parmi ces cas, 3 ont rapporté un retour de Belgique et 1 du Niger.

Une part importante des cas investigués était associée à des clusters (N=54, 72%), majoritairement familiaux. Mais cette sur-représentation des clusters peut être liée au format des investigations, qui sont associées à un suivi des contacts.

Six cas d'infection par le variant XD ont rapporté une précédente infection par le SARS-CoV-2 (8,1%, Tableau 3), soit une proportion plus faible que pour les cas d'infections par Omicron (14%, $p = 0,25$). Le statut vaccinal était disponible pour 66 cas. 4,5% des cas investigués étaient non vaccinés, 4,5% vaccinés une dose, 45,5% vaccinés deux doses et 33,3% vaccinés trois doses. Le reste correspondait à des cas de moins de 12 ans (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 (33,3% contre 5,4%, $p < 0,0001$). Mais cette différence est plutôt liée aux différentes périodes d'investigations pour les deux variants (janvier-avril 2022 pour le variant XD, novembre 2021-janvier 2022 pour Omicron) et l'augmentation de la population vaccinée trois doses entre ces deux périodes (7% au 15/11/2021 et 59% au 13/04/2022). Le délai médian entre l'administration de la dernière dose et la date du test positif était de 140 jours (EIQ 74-194).

Seuls quatre des cas investigués étaient asymptomatiques. Les signes cliniques les plus fréquents étaient asthénie/fatigue (58%), céphalées (56%), fièvre (46%), toux (42%) et maux de gorge (38%, Figure 3). La différence principale avec les cas d'infections par Omicron investigués précédemment était le taux plus élevé d'agueusie (odds ratio OR 2,4 [1,03-5,36], $p=0.03$) et d'anosmie (OR 1,44 [0,49-3,69], non significatif). Huit hospitalisations ont été rapportées parmi les cas investigués d'infection par le variant XD, dont quatre faisaient partie d'un cluster hospitalier et étaient hospitalisés pour une raison autre que la COVID-19. Aucune admission en soins critiques et aucun décès n'ont été rapportés, mais un suivi longitudinal serait nécessaire pour le confirmer.

Tableau 3 : caractéristiques de 77 cas suspects ou confirmés d'infection par le variant XD

| Caractéristiques | | N | % |
|--|-----------------------------------|----|-------|
| Région (n=77) | Auvergne-Rhône-Alpes | 8 | 10,4% |
| | Bretagne | 1 | 1,3% |
| | Grand Est | 4 | 5,2% |
| | Hauts-de-France | 23 | 29,9% |
| | Île-de-France | 5 | 6,5% |
| | Normandie | 22 | 28,6% |
| | Occitanie | 11 | 14,3% |
| | Provence-Alpes-Côte d'Azur | 3 | 3,9% |
| Sexe (n=77) | Femmes | 37 | 48,1% |
| | Hommes | 40 | 51,9% |
| Voyage (n=73) | Oui | 6 | 8,2% |
| | Non | 67 | 91,8% |
| Cluster (n=75) | Oui | 54 | 72% |
| | Non | 21 | 28% |
| Antécédent d'infection SARS-CoV-2 (n=74) | Oui | 6 | 8,1% |
| | Non | 68 | 91,9% |
| Statut vaccinal (n=66) | Non vacciné | 3 | 4,5% |
| | Vacciné une dose | 3 | 4,5% |
| | Vacciné deux doses | 30 | 45,5% |
| | Vaccinés trois doses | 22 | 33,3% |
| | Personnes < 12 ans, non-éligibles | 8 | 12,1% |
| Symptomatique (n=75) | Oui | 71 | 94,7% |
| | Non | 4 | 5,3% |
| Facteurs de risque (n=75) | Oui | 24 | 32% |
| | Non | 51 | 68% |
| Hospitalisation pour ou avec COVID-19 (n=70) | Oui | 8 | 11,4% |
| | Non | 62 | 88,6% |
| Soins intensifs (n=70) | Oui | 0 | 0% |
| | Non | 70 | 100% |

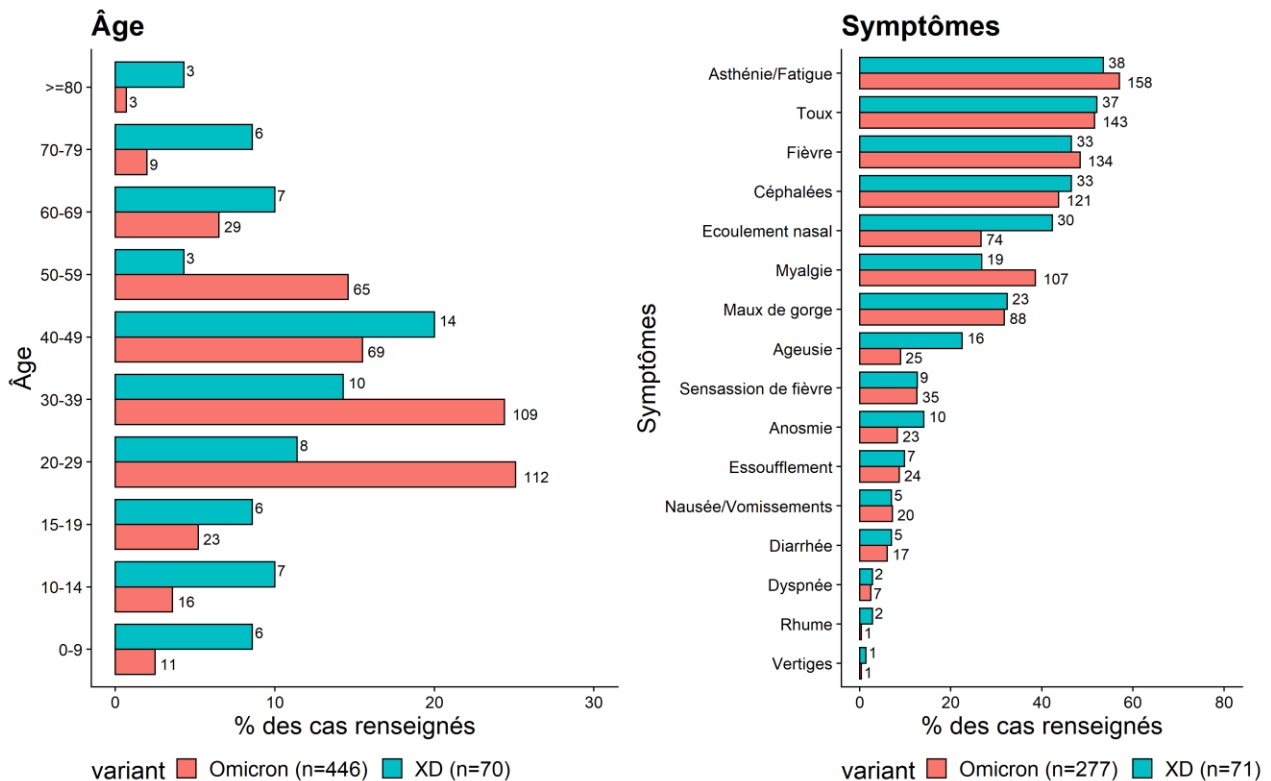


Figure 3 : Âge et symptômes des 77 cas d'infection par le variant XD comparés aux cas d'infection par Omicron précédemment investigués.

4.2. Dans les DROM

Dans les DROM comme en métropole, Delta a été remplacé rapidement par Omicron au cours de décembre 2021/janvier 2022 (Figure 4). 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 A0C0 est supérieur à 99% et celui de résultats D1 supérieur à 97% depuis mi-mars. Le séquençage confirme ces résultats, avec Omicron représentant 100% des séquences interprétables en Guadeloupe et à la Martinique depuis l'enquête Flash S10-2022 (sur 90 et 144 séquences interprétables, respectivement) ;
- A La Réunion, depuis début février, le taux de prélèvements criblés D1 est supérieur à 99%. Seul Omicron a été identifié au cours d'enquêtes Flash depuis Flash S10-2022 (sur un total de 555 séquences interprétables) ;
- En Guyane, tous les prélèvements criblés depuis le 1^{er} avril ont un résultat D1 et les 94 prélèvements séquencés dans le cadre d'enquêtes Flash depuis Flash S10 correspondent au variant Omicron ;
- A Mayotte, 100% des prélèvements criblés depuis le 1^{er} février ont un résultat de criblage en adéquation avec Omicron (D1). Le nombre de prélèvements séquencés dans le cadre d'enquêtes Flash est faible (N=12), mais seul Omicron a été détecté depuis Flash S02-2022.

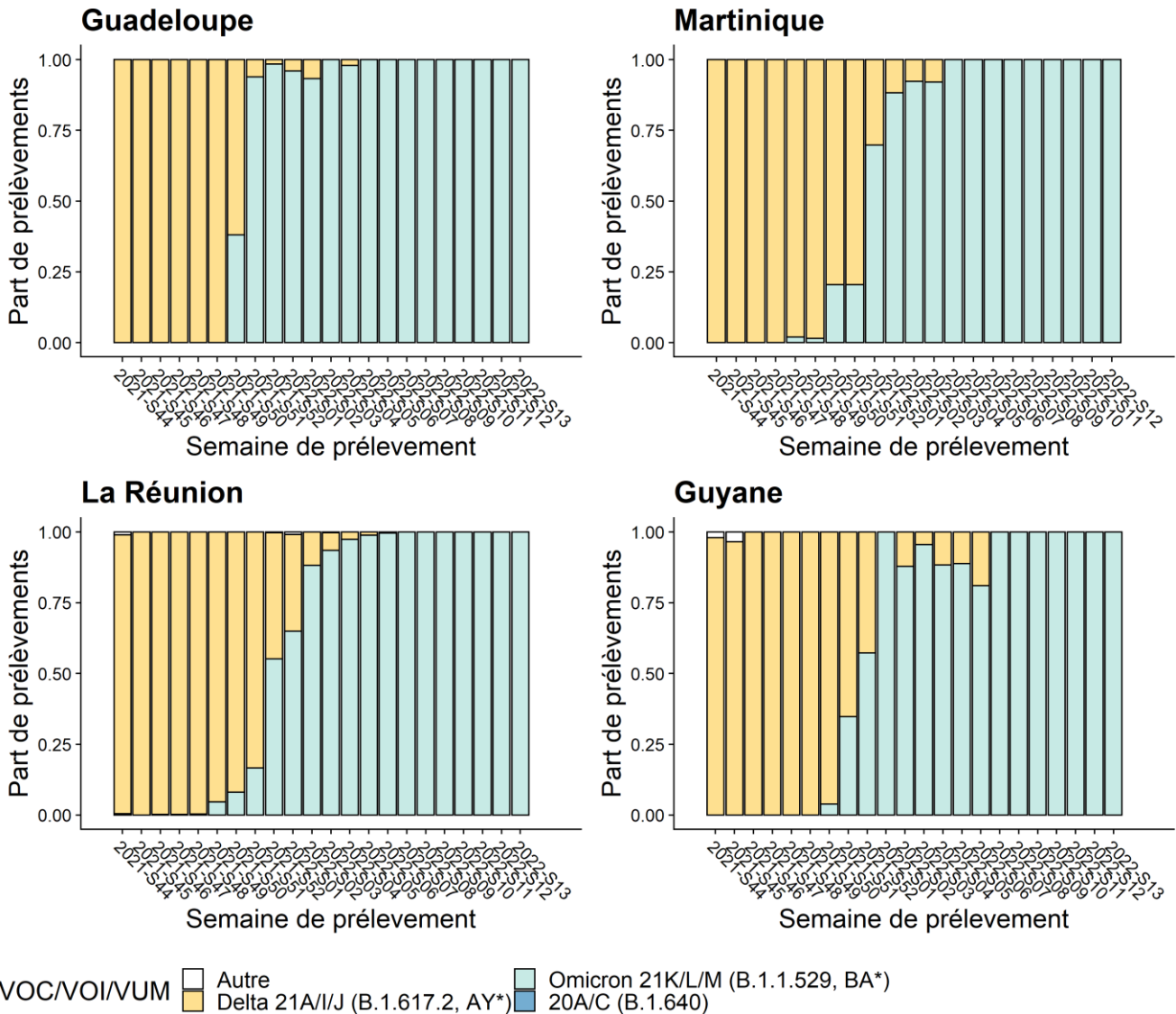


Figure 4 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par semaine de prélèvement (toutes indications de séquençage confondues), par région de résidence (source : EMERGEN, au 19/04/2022 à 12h). Les données des semaines S12 et S13 ne sont pas consolidées.

Parmi les séquences Omicron, les sous-lignages BA.1 et BA.2, ainsi que leurs sous-lignages, ont été identifiés dans les DROM. L'augmentation de BA.2 par rapport à BA.1 se confirme sur les enquêtes Flash des semaines S10 à S14-2022 : la proportion de BA.2 était de 41% en Martinique (BA.2, BA.2.3 et BA.2.9), 84% à la Réunion (BA.2, BA.2.2, BA.2.3, BA.2.6, BA.2.9 et BA.2.10), 88% à la Guadeloupe (BA.2, BA.2.3 et BA.2.9) et 88% en Guyane (BA.2 et BA.2.9). A Mayotte, BA.2 a été détecté au cours de Flash S12-2022.

5. Conclusion au 20/04/2022

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.

La circulation soutenue d'un variant du SARS-CoV-2 est associée à une diversification génétique au sein de ce variant et à l'apparition progressive de sous-lignages. Ce phénomène attendu a été observé pour le variant Delta à l'automne 2021, pour Omicron BA.1 début 2022 et à présent pour BA.2. Dans ce contexte, **l'apparition d'un sous-lignage n'est pas en soi un signal d'intérêt en santé publique**. Cependant, l'ensemble de ces sous-lignages est suivi pour détecter si l'un d'eux est associé à un signal épidémiologique (augmentation de la circulation, détection dans une population spécifique) ou clinique (présentation clinique plus sévère, échappement vaccinal plus important). Deux nouveaux sous-lignages d'Omicron, BA.4 et BA.5, ont été identifiés. Si l'ECDC a alerté les pays membres de l'UE sur ces deux sous-lignages, cet appel à la vigilance est basé uniquement sur les mutations portées par ces deux sous-lignages. A ce jour, aucune modification des caractéristiques de ces deux sous-lignages n'a été décrite. Ils ne sont par ailleurs pas associés à une situation épidémiologique ou clinique préoccupante en Afrique du Sud où ils circulent majoritairement.

Suite à une période de co-circulation entre Delta et Omicron, des recombinaux entre ces deux variants ont émergé. Etant données les différences importantes entre Delta et Omicron, ces recombinaux ont fait l'objet d'une surveillance renforcée pour déterminer au plus vite leurs caractéristiques, évaluer leur impact en santé publique et prendre si besoin des mesures de contrôle adaptées. Cette stratégie a montré son efficacité avec **l'identification, le suivi et la caractérisation très rapide du variant XD (recombinant AY.4/BA.1)**. La combinaison de surveillance épidémiologique, investigations des cas, tests *in vitro* et études en modèle souris par les partenaires du consortium EMERGEN a permis d'obtenir dans des délais très courts un panorama complet de ce variant. Ces résultats ont été partagés dans les analyses de risques et on fait l'objet d'une publication scientifique (33). Si le variant XD semble avoir hérité certaines caractéristiques de chacun de ses deux variants parentaux (Delta et Omicron), sa fréquence de détection est restée à des niveaux faibles depuis début 2022, suggérant qu'il n'est pas plus compétitif qu'Omicron. Au cours de la période de co-circulation de BA.1 et BA.2, de nombreux recombinaux entre ces deux sous-lignages ont aussi été identifiés. **BA.1 et BA.2 ayant des caractéristiques très similaires, il est peu probable qu'un recombinant diffère de manière importante**. 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, et ce en l'absence d'un signal clinique ou de 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 où l'incidence reste très élevée, il est 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, et par le suivi des recommandations en cas de diagnostic d'infection ou de contact étroit avec un cas. Il est aussi essentiel de continuer à protéger les personnes à risque, chez qui même Omicron peut provoquer des formes graves.

Références

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 20 April 2022, edition 88 2022 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-april-2022>].
2. 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. *medRxiv*. 2022:2021.12.31.474653.
3. 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.
4. Backer JA, Eggink D, Andeweg SP, Veldhuijzen IK, van Maarseveen N, Vermaas K, et al. Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with Omicron variant compared to Delta variant in the Netherlands, 13 - 19 December 2021. *medRxiv*. 2022:2022.01.18.22269217.
5. Bouton TC, Atarere J, Turcinovic J, Seitz S, Sher-Jan C, Gilbert M, et al. Viral dynamics of Omicron and Delta SARS-CoV-2 variants with implications for timing of release from isolation: a longitudinal cohort study. *medRxiv*. 2022:2022.04.04.22273429.
6. 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.
7. Bruel T, Pinaud L, Tondeur L, Planas D, Staropoli I, Porrot F, et al. SARS-CoV-2 Omicron neutralization and risk of infection among elderly after a booster dose of Pfizer vaccine. *medRxiv*. 2022:2022.03.30.22273175.
8. Simmons AE, Amoako A, Grima AA, Murison KR, Tuite AR, Fisman DN. Vaccine Effectiveness Against Hospitalization Among Adolescent and Pediatric SARS-CoV-2 Cases in Ontario, Canada. *medRxiv*. 2022:2022.03.24.22272919.
9. Buchan SA, Nguyen L, Wilson SE, Kitchen SA, Kwong JC. Vaccine effectiveness of BNT162b2 against Omicron and Delta outcomes in adolescents. *medRxiv*. 2022:2022.04.07.22273319.
10. Romero-Ibarguengoitia ME, González-Cantú A, Rivera-Salinas D, Hernández-Ruiz YG, Armendariz-Vázquez AG, Barco-Flores IA, et al. Analysis of immunization, adverse events, and efficacy of a fourth dose of BNT162b2 vaccine. *medRxiv*. 2022:2022.04.05.22273434.
11. Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Relative Effectiveness of Four Doses Compared to Three Dose of the BNT162b2 Vaccine in Israel. *medRxiv*. 2022:2022.03.24.22272835.
12. Bastard J, Taisne B, Figoni J, Mailles A, Durand J, Fayad M, et al. Impact of the Omicron variant on SARS-CoV-2 reinfections in France, March 2021 to February 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(13).
13. Lee HK, Knabl L, Walter M, Dai Y, Knabl L, Füll M, et al. Prior vaccination enables a more robust immune response to Omicron infection. *medRxiv*. 2022:2022.03.24.22272837.
14. Servellita V, Syed AM, Morris MK, Brazer N, Saldhi P, Garcia-Knight M, et al. Neutralizing immunity in vaccine breakthrough infections from the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Cell*. 2022.
15. 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.
16. 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.
17. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
18. SARS-CoV-2 PANGO lineages - Lineage List 2022 [Available from: https://cov-lineages.org/lineage_list.html].
19. 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.
20. 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.
21. Mesfin Y, Chen D, Bond H, Lam V, Cheung J, Wong J, et al. Epidemiology of infections with SARS-CoV-2 Omicron BA.2 variant in Hong Kong, January-March 2022. *medRxiv*. 2022:2022.04.07.22273595.
22. 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.
23. Kirsebom FCM, Andrews N, Stowe J, Toffa S, Sachdeva R, Gallagher E, et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron BA.2 variant in England. *medRxiv*. 2022:2022.03.22.22272691.
24. Stegger M, Edslev SM, Sieber RN, Cécilia 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.
25. 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.

26. 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].
27. Touret F, Baronti C, Pastorino B, Saba Villarroel PM, Ninove L, Nougairède A, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2. Research Square (<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1415749/v1>). 2022.
28. designations GP. BA.* sublineages with S:L452R and S:F486V (79 sequences as of 2022-04-05, mainly South Africa) - issue #517 2022 [Available from: <https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/517>].
29. ECDC. Communicable disease threats report, 3-9 April 2022, week 14. 2022 08/04/2022.
30. Zhang Y, Zhang T, Fang Y, Liu J, Ye Q, Ding L. SARS-CoV-2 spike L452R mutation increases Omicron variant fusogenicity and infectivity as well as host glycolysis. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022;7(1):76.
31. Bal A, Simon B, Destras G, Chalvignac R, Semanas Q, Oblette A, et al. Detection and prevalence of SARS-CoV-2 co-infections during the Omicron variant circulation, France, December 2021 - February 2022. medRxiv. 2022:2022.03.24.22272871.
32. 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>].
33. Simon-Lorière E, Montagutelli X, Lemoine F, Donati F, Touret F, Bourret J, et al. Rapid characterization of a Delta-Omicron SARS-CoV-2 recombinant detected in Europe. Research Square (<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1502293/v1>). 2022.