
**Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par
Santé publique France et le CNR Virus des infections respiratoires**

Mise à jour du 26/10/2022, n°33

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 concernant 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**D). 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 quatre semaines, sauf si la situation nécessite une publication plus précoce.

Table des matières

1.	Point-clés de l'analyse de risque en date du 26/10/2022.....	2
2.	Connaissances disponibles sur le VOC Omicron	3
2.1.	Situation épidémiologique internationale.....	3
2.2.	Caractéristiques du VOC Omicron	3
2.3.	Sous-lignages du VOC Omicron	3
2.4.	Vaccins bivalents Wuhan/Omicron	5
3.	Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique	6
3.1.	En France métropolitaine	6
3.2.	Dans les DROM.....	9
4.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt.....	9
4.1.	Mutations ciblées par la stratégie de criblage mise en place en France	9
4.2.	Mutations identifiées via les données de séquençage.....	10
5.	Conclusion au 26/10/2022	12
	Références.....	13

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 26/10/2022

Cette analyse de risque présente les dernières données disponibles quant à la circulation et aux caractéristiques des variants du SARS-CoV-2, en France et à l'international. Par rapport aux précédentes analyses de risque, elle détaille les sous-lignages d'Omicron dont la détection est en augmentation dans certaines régions du monde.

Classement des variants (Tableau 1) :

- A ce jour, 2 variants sont classés comme VOC circulants et 3 comme VOC non-circulants.

Circulation des variants classés en France et à l'international

- Les données de séquençage confirment la circulation exclusive du VOC 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 10/10/2022.
- Au sein du variant Omicron, le sous-lignage BA.5 est majoritaire depuis plusieurs mois : il représentait (tous sous-lignages inclus) 91% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 10/10/2022. BA.5 est aussi majoritaire à l'échelle internationale.
- Une diversification génétique a été observée au sein d'Omicron et plus particulièrement au sein de BA.5, et de nombreux sous-lignages circulent aujourd'hui en parallèle. En France métropolitaine, les sous-lignages de BA.5 les plus détectés au cours de l'enquête Flash du 10/10/2022 sont BQ.1.1 (21%), BF.7 (15%), BA.5.2 (12%), BA.5.1 (10%), et BA.5.2.1 (8%).
- La détection du sous-lignage BQ.1* de BA.5 est en augmentation en Europe, du fait d'un probable échappement immunitaire souligné par les données *in vitro*. En France, la majorité des séquences BQ.1* correspondent à son sous-lignage BQ.1.1. La détection de BQ.1.1 a connu une augmentation rapide depuis l'enquête Flash du 19/09/2022 (2%, 10% et 19% au cours des enquêtes Flash du 19/09, 26/09 et 03/10/2022, respectivement), mais qui semble se ralentir (21% au cours de l'enquête Flash du 10/10). Cette dernière enquête Flash doit cependant être interprétée avec prudence car elle est basée sur un nombre limité de séquences.
- Le sous-lignage d'Omicron BA.4 continue à circuler dans le monde et en France, mais à des niveaux plus faibles que BA.5. En France métropolitaine, il représentait (avec tous ses sous-lignages) 7% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 10/10/2022. Au sein de BA.4, la part du sous-lignage BA.4.6 à tendance à se stabiliser et il représente 5% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 10/10/2022.

Surveillance de mutations d'intérêt par criblage et par séquençage

- La proportion de prélèvements en France ayant un résultat de criblage compatible avec Omicron en semaine 42 (17/10-23/10/2022) était de plus de 99% pour le proxy D1.
- La fréquence de détection des mutations en position L452 (portées entre autres par BA.4 et BA.5), avec le proxy C1, s'est stabilisée à des niveaux élevés. En semaine 42, elles étaient détectées dans 93% des prélèvements criblés pour ces mutations.
- La détection de la mutation R346T, dont l'augmentation avait été notée dans la dernière analyse de risque, semble se stabiliser autour de 30% (31% et 29% des séquences interprétables des enquêtes Flash du 03/10 et du 10/10/2022, respectivement). Les mutations R346T sont aujourd'hui principalement retrouvées chez BQ.1.1 et, dans une moindre mesure, chez BF.7.

Tableau 1 : Classement des variants au 24/10/2022 et détection en France métropolitaine dans Flash

Variants préoccupants (VOC)		Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
Circulant	Non-circulant		
Delta 21A/I/J (B.1.617.2/AY.*) Non détecté depuis Flash S35-2022 (29/08/2022)	Alpha 20I (B.1.1.7/Q.*) Non détecté depuis Flash S47 (22/11/2021)		
Omicron 21K-M/22A-D (B.1.1.529/BA.*) 100% des séquences (Flash S41-2022)	Beta 20H (B.1.351*) Non détecté depuis Flash #20 (17/08/2021)#		
	Gamma 20J (P.1*) Non détecté depuis Flash #24 (14/09/2021)		

Mise à jour de l'analyse de risque au 24/10/2022. Pour faciliter la lecture, les données Flash indiquées concernent la France métropolitaine, la situation pouvant être très différente dans les DROM. Mais le classement des variants prend bien en compte les variants circulants sur l'ensemble du territoire français (y compris les DROM). * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade. Enquête Flash S41-2022 réalisée le 10/10/2022 : données sur 858 séquences interprétables.

une séquence du variant Beta a été détectée au cours de Flash S32-2022 et correspond à une infection prolongée chez un patient immunodéprimé

2. Connaissances disponibles sur le VOC Omicron

2.1. 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 plus de 99% (98 206 / 98 403) des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID entre le 25/09 et le 24/10/2022, comme pour la période du 25/08 au 24/09/2022 (280 918 / 282 198, données au 24/10/2022). Ces données doivent cependant être interprétées à la lumière des différences entre les systèmes de surveillance, en particulier des capacités de séquençage, des différentes stratégies de séquençage (représentatif et/ou ciblé), des délais de soumission et des biais de sélection des échantillons.

2.2. Caractéristiques du VOC Omicron

Les trois caractéristiques majeures d'Omicron sont sa transmissibilité élevée, son échappement immunitaire et sa moindre sévérité (liée en partie à une efficacité vaccinale conservée contre les formes sévères). 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 (1).

2.3. Sous-lignages du VOC Omicron

Sous-lignages dominants

Au 25/10/2022, le sous-lignage **BA.5 est le plus détecté à l'échelle mondiale avec 81%** (79 292 / 98 403) des séquences déposées sur GISAID entre le 25/09 et le 24/10/2022, contre 86% (242 700 / 282 198) entre le 25/08 et le 24/09/2022 (données cov-spectrum.org à partir de la base GISAID au 24/10/2022). Le sous-lignage d'Omicron BA.4 continue à circuler, à des niveaux variables selon les pays mais plus faibles que BA.5. Il représentait (tous ses sous-lignages inclus) 5% (5 350 / 98 403) des séquences déposées sur la base de

données GISAID entre le 25/09 et le 24/10/2022, contre 7% (20 946 / 282 198) entre le 25/08 et le 24/09/2022. Parmi les nombreux sous-lignages de BA.5, les plus détectés au niveau mondial sont BA.5.2 et BA.5.2.1 (plus de 30% à eux deux entre le 25/09 et le 24/10/2022, d'après cov-spectrum.org au [24/10/2022](#)), mais d'autres sous-lignages semblent augmenter. Ils sont détaillés ci-dessous. A ce jour, aucun signal épidémiologique ou clinique n'a été associé à un sous-lignage de BA.4 ou BA.5, mais ils font tous l'objet d'une surveillance en ce sens.

Certains sous-lignages de BA.4 et BA.5 portent une mutation en position R346 (noté R346X, majoritairement R346T), déjà identifiée dans d'autres variants dont des sous-lignages de BA.1 et des variants pré-Omicron. Ces mutations ont été associées à une capacité supplémentaire d'échappement aux anticorps neutralisants, mais le type de mutation (R346T vs R346I, T ou S) et les autres mutations présentes dans le génome viral peuvent moduler leur impact (2). La détection de mutations R346X augmente au niveau mondial, avec 24% des séquences déposées sur GISAID entre le 25/09 et le 24/10/2022 (contre 14% entre le 25/08 et le 24/09, d'après cov-spectrum.org au [24/10/2022](#)). La majorité des mutations R346X est aujourd'hui détectée chez les sous-lignages BA.4.6 et BF.7.

BA.4.6

BA.4.6 est un sous-lignage de BA.4 caractérisé par les mutations R346T et N658S dans la protéine Spike. Ce sous-lignage semble présenter une faible diminution de la neutralisation par rapport à BA.4 mais une fusogénicité légèrement supérieure, qui pourraient impacter son échappement immunitaire et sa transmissibilité (3).

La détection de BA.4.6 s'est stabilisée au niveau mondial : il représentait 4% (4 068 / 98 403) des séquences déposées sur GISAID entre le 25/09 et le 24/10/2022, contre 5% (14 340 / 282 198) entre le 25/08 et le 24/09/2022. BA.4.6 a progressivement remplacé les autres sous-lignages de BA.4 mais ne semble pas s'imposer face à BA.5, suggérant une compétitivité moindre.

BF.7

BF.7, sous-lignage de BA.5, est caractérisé par la mutation R346T dans la protéine Spike. Des données *in vitro* ont montré une faible diminution de la neutralisation de BF.7 par les anticorps post-vaccinaux et post-infection par rapport à BA.5, mais pas de différence de fusogénicité (3).

La détection de BF.7 au niveau mondial est en augmentation, avec 7% (6 833 / 98 403) des séquences déposées sur GISAID entre le 25/09 et le 24/10/2022, contre 3% (7 847 / 282 198) entre le 25/08 et le 24/09/2022. Cependant, la vitesse de croissance de BF.7 est modérée, avec un temps de doublement au niveau mondial autour de 3 semaines.

BQ.1 et BQ.1.1

BQ.1 (et son sous-lignage BQ.1.1) est un sous-lignage de BA.5 qui circule largement au Nigeria. Comparé à son lignage parental (BE.1.1.1), BQ.1 est caractérisé par les mutations K444T et N460K, et BQ.1.1 porte en plus la mutation R346T. Ces mutations sont situées sur des sites importants de la protéine Spike, impliqués à la fois dans l'interaction avec son récepteur et dans la reconnaissance par les anticorps. Deux études *in vitro* ont montré une résistance accrue de BQ.1 et BQ.1.1 à la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux et post-infection par BA.1, BA.2 ou BA.5, d'un facteur 2 à un facteur 4 par rapport à BA.4/5 selon les cas (3, 4). Cette diminution est aussi observée pour les personnes vaccinées et infectées par BA.5, ce qui pose la question de l'immunité procurée par les précédentes vagues BA.5 contre ces nouveaux sous-lignages. L'échappement aux anticorps de BQ.1 et BQ.1.1 affecte aussi l'efficacité des traitements par anticorps monoclonaux (4). Une de ces deux études a aussi montré des capacités de fusogénicité plus élevées pour BQ.1 et BQ.1.1 par rapport à BA.5. Cependant, ce sont des études *in vitro* menées sur des pseudovirus et ces résultats doivent être confirmés avec des virus complets et par des analyses d'efficacité vaccinale en vie réelle.

La détection de BQ.1* est en augmentation en Europe (proportions les plus élevées en France, en Belgique, en Irlande, aux Pays-Bas et en Italie), aux Etats-Unis, au Canada et en Australie, portée par son sous-lignage

BQ.1.1. A l'échelle mondiale, BQ.1* représentait 4% des séquences déposées sur GISAID entre le 25/09 et le 24/10/2022, parmi lesquelles 2,3% appartenait à BQ.1.1 (contre 0,6% BQ.1* dont 0,2% BQ.1.1 entre le 25/08 et le 24/09/2022). Selon la dernière mise à jour épidémiologique de l'ECDC en date du 21 octobre 2022, les études de modélisation basées sur la détection de BQ.1* dans l'Union Européenne prédisent que BQ.1* pourraient atteindre les 50% avant le mois de décembre et 80% à la fin de l'année 2022 du fait d'un probable échappement immunitaire (5). Il n'y a à ce jour aucune indication que BQ.1 ou BQ.1.1 soit associé à une présentation clinique ou une sévérité différente des autres sous-lignages d'Omicron.

BA.2.75 et BA.2.75.2

Le sous-lignage BA.2.75 d'Omicron circule encore largement en Asie, en particulier en Inde (où il représente près de 60% des cas) et à Singapour. Entre le 25/09 et le 24/10/2022, il représentait (ses sous-lignages inclus) 2,6% des séquences déposées sur GISAID. Parmi les sous lignages de BA.2.75, le sous lignage BA.2.75.2 est porteur de 3 mutations supplémentaires au sein de sa protéine Spike (R346T, F486S et D1199N), R346T et F486S lui procurant une évansion supplémentaire à la neutralisation par les anticorps (3, 4). Sa détection à l'échelle mondiale semble se stabiliser à des niveaux très faibles. Entre le 25/09 et le 24/10/2022, il représentait 0,2% des séquences déposées sur GISAID.

XBB

Le recombinant XBB est un recombinant issu des sous-lignages d'Omicron BJ.1 (sous-lignage de BA.2.10) et BM.1.1.1 (sous-lignage de BA.2.75). Il possède lui-même un sous-lignage XBB.1. Parmi tous les sous-lignages d'Omicron testés in vitro, XBB présente l'échappement le plus important à la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux ou post-infection (4). L'efficacité des anticorps monoclonaux contre XBB est aussi diminuée.

Au niveau mondial, XBB est encore peu détecté : 0,4% (356 / 98 403) des séquences déposées sur GISAID entre le 25/09 et le 24/10/2022, contre 0,1% (197 / 282 198) entre le 25/08 et le 24/09/2022. Il circule cependant de manière importante au Bangladesh et à Singapour, où sa détection augmente depuis début octobre 2022 au détriment de BA.2.75. L'augmentation de XBB à Singapour est concomitante à une vague épidémique, mais les données préliminaires publiées par le ministère de la santé dans un [communiqué de presse](#) ont montré un risque d'hospitalisation inférieur de 30% avec XBB par rapport à BA.5. Hors d'Asie du Sud-Est, XBB est encore détecté de façon sporadique.

2.4. Vaccins bivalents Wuhan/Omicron

Dans son avis du 20/09/2022, la HAS avait recommandé l'utilisation des vaccins bivalents (Pfizer Wuhan/BA.1, Pfizer Wuhan/BA.4-5 et Moderna Wuhan/BA.1) dans la campagne de vaccination de rappel COVID-19 (7). L'Agence européenne du médicament (EMA) a validé le 19/10/2022 l'utilisation du vaccin Pfizer BioNTech, qui cible la souche originale Wuhan et les variants Omicron BA.4 et BA.5 en plus des deux vaccins Wuhan/BA.1 recommandés précédemment (8).

Il a été montré que les deux vaccins bivalents (Wuhan-1/BA.1 et Wuhan-1/BA.4/5) induisent des réponses anticorps largement neutralisantes chez les souris, lorsqu'ils sont administrés en tant que rappel 7 mois après la primo-vaccination (9). Une protection substantielle contre BA.5 a pu être obtenue par un rappel avec des vaccins monovalents ou bivalents à ARNm, mais les niveaux d'infection, d'inflammation et de pathologie pulmonaire étaient les plus faibles chez les animaux ayant reçu les vaccins bivalents à ARNm.

Les résultats intermédiaires de l'étude de phase 2-3 de Moderna, comparant le vaccin bivalent Wuhan-1/BA.1 au vaccin original monovalent, ont été publiés (10). En terme de sécurité, ce vaccin bivalent n'a pas montré d'effets secondaires préoccupants. Les titres d'anticorps neutralisants contre BA.1 étaient environ 1,6 fois supérieurs pour le vaccin bivalent. Si les titres contre BA.4 et BA.5 étaient plus faibles, ils seraient suffisamment élevés pour anticiper un certain degré de protection.

Dans le contexte actuel, les vaccins précédents restent efficaces contre les formes graves, les hospitalisations et les décès. Cependant, les vaccins bivalents sont mieux adaptés aux variants circulants, et peuvent contribuer à l'efficacité vaccinale (EV) contre l'infection. Si les résultats préliminaires sont encourageants, ils doivent être confirmés dans des études de population. Dans le contexte actuel de diversification génétique au sein d'Omicron, des études complémentaires devront être menées pour évaluer l'efficacité de ces nouveaux vaccins contre les sous-lignées les plus récents.

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

3.1. En France métropolitaine

Le **VOC Omicron** est actuellement dominant 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 S41-2022 (10/10), il représentait 100% des séquences interprétables en France métropolitaine (sur 858 séquences interprétables, données non consolidées de la base EMERGEN au 24/10/2022). Le VOC Delta n'a plus été détecté depuis l'enquête Flash S35-2022 (29/08).

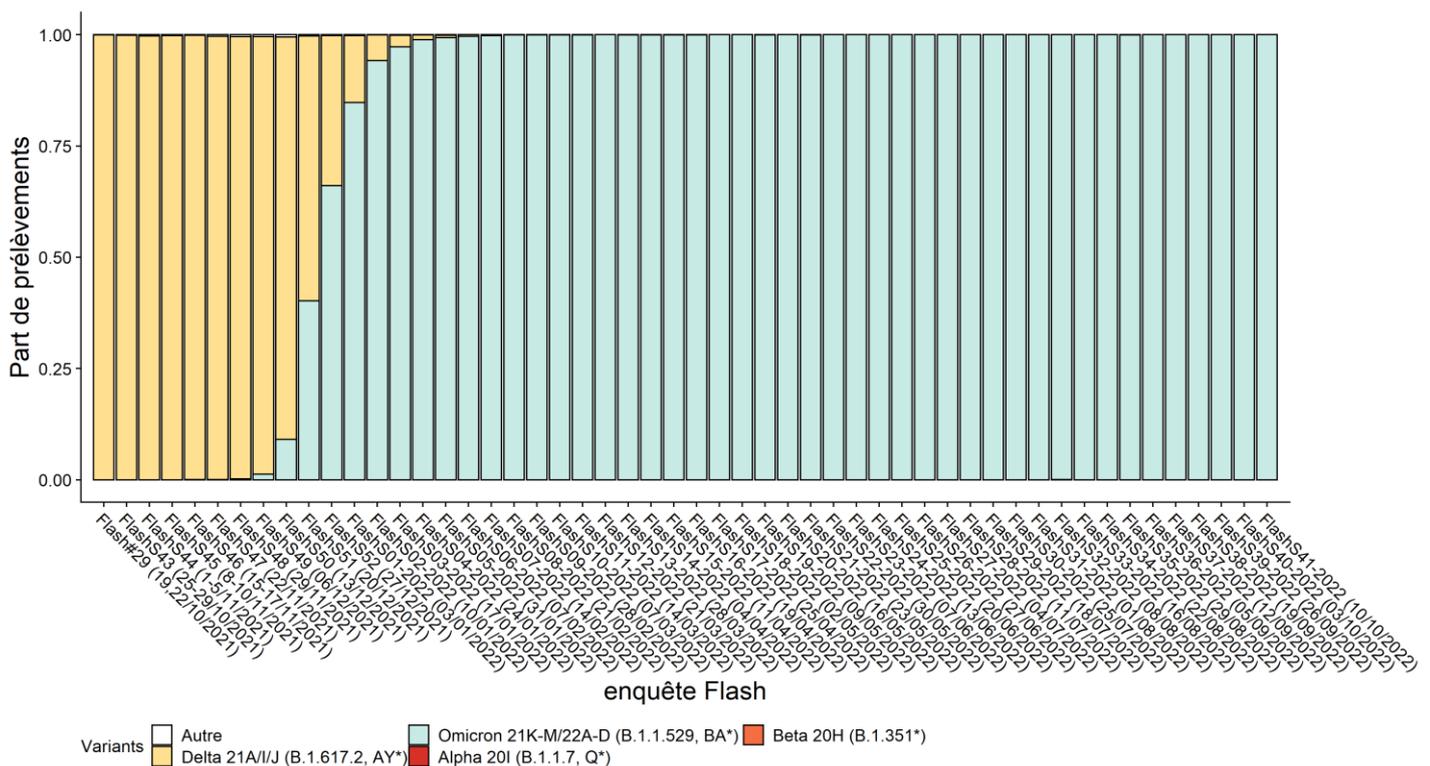


Figure 1 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 24/10/2022). Les données Flash S40 et S41-2022 sont préliminaires.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S37 - Flash S41-2022, France métropolitaine.

Variant	Classement	Flash S37 (12/08/2022)		Flash S38 (19/08/2022)		Flash S39 (26/09/2022)		Flash S40* (03/10/2022)		Flash S41# (10/10/2022)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Delta 21A/I/J (B.1.617.2, AY.*)	VOC circulant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Omicron 21K-M/22A-D (B.1.1.529, BA.*)	VOC circulant	1931	100,0	2518	100,0	2552	100,0	1476	100,0	858	100,0
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*)	VOC non-circulant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autre		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Nombre de séquences interprétables : Flash S37 : 1 931 ; Flash S38 : 2 518 ; Flash S39 : 2 552 ; Flash S40 : 1 476 ; Flash S41 : 858

Les données de Flash S40 et S41 sont préliminaires ; * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade

Au sein du VOC Omicron, **BA.5 est majoritaire depuis maintenant plusieurs mois** (Figure 2). Au cours de l'enquête Flash S41-2022 (10/10), BA.5 (tous ses sous-lignages inclus) représentait 91% des séquences interprétables (données EMERGEN au 24/10/2022). Plus d'une centaine de sous-lignages de BA.5 circulent actuellement en France, illustrant la diversification au sein de ce sous-lignage. Parmi eux, les plus détectés au cours de l'enquête Flash S41-2022 sont BA.5.1 (10%), BA.5.2 (12%), BA.5.2.1 (8%), BF.7 (15%) et BQ.1.1 (21%). La détection de BF.7 est en augmentation sur les dernières enquêtes Flash, mais à un rythme assez lent avec 6%, 10%, 10% et 15% au cours de Flash S38, S39, S40 et S41-2022, respectivement. La majorité des séquences BQ.1* détectées en France métropolitaine correspondent à son sous-lignage BQ.1.1, dont la détection a connu une augmentation rapide depuis Flash S38-2022 (2%, 10% et 19% au cours de Flash S38, S39 et S40-2022, respectivement). Cette croissance de BQ.1.1 semble se ralentir sur la dernière semaine disponible, représentant 21% des séquences de l'enquête Flash S41-2022, mais ces résultats ont été obtenus sur 858 séquences seulement et doivent être consolidés. La détection de BQ.1.1 est la plus importante en Île-de-France, où il est majoritaire depuis l'enquête Flash du 03/10/2022 (S40).

BA.4 (tous ses sous-lignages inclus) continue à circuler mais à des niveaux plus faibles que BA.5, avec 7% des séquences interprétables de l'enquête Flash S41-2022. Au sein de BA.4, la part du sous-lignage BA.4.6 tend à se stabiliser : il représente 5% des séquences interprétables de l'enquête Flash S41-2022 (vs 4% en Flash S40).

La détection de BA.2.75 au cours des enquêtes Flash semble augmenter mais reste faible, avec 1,6% des séquences interprétables de l'enquête Flash S41-2022. Son sous-lignage BA.2.75.2 est aussi détecté à des niveaux faibles avec 0,4% des séquences interprétables de Flash S41-2022. Au 24/10/2022, 5 séquences du recombinant XBB ont été détectées, dont trois au cours des enquêtes Flash S38, S41 et S42-2022.

sous-lignages Omicron

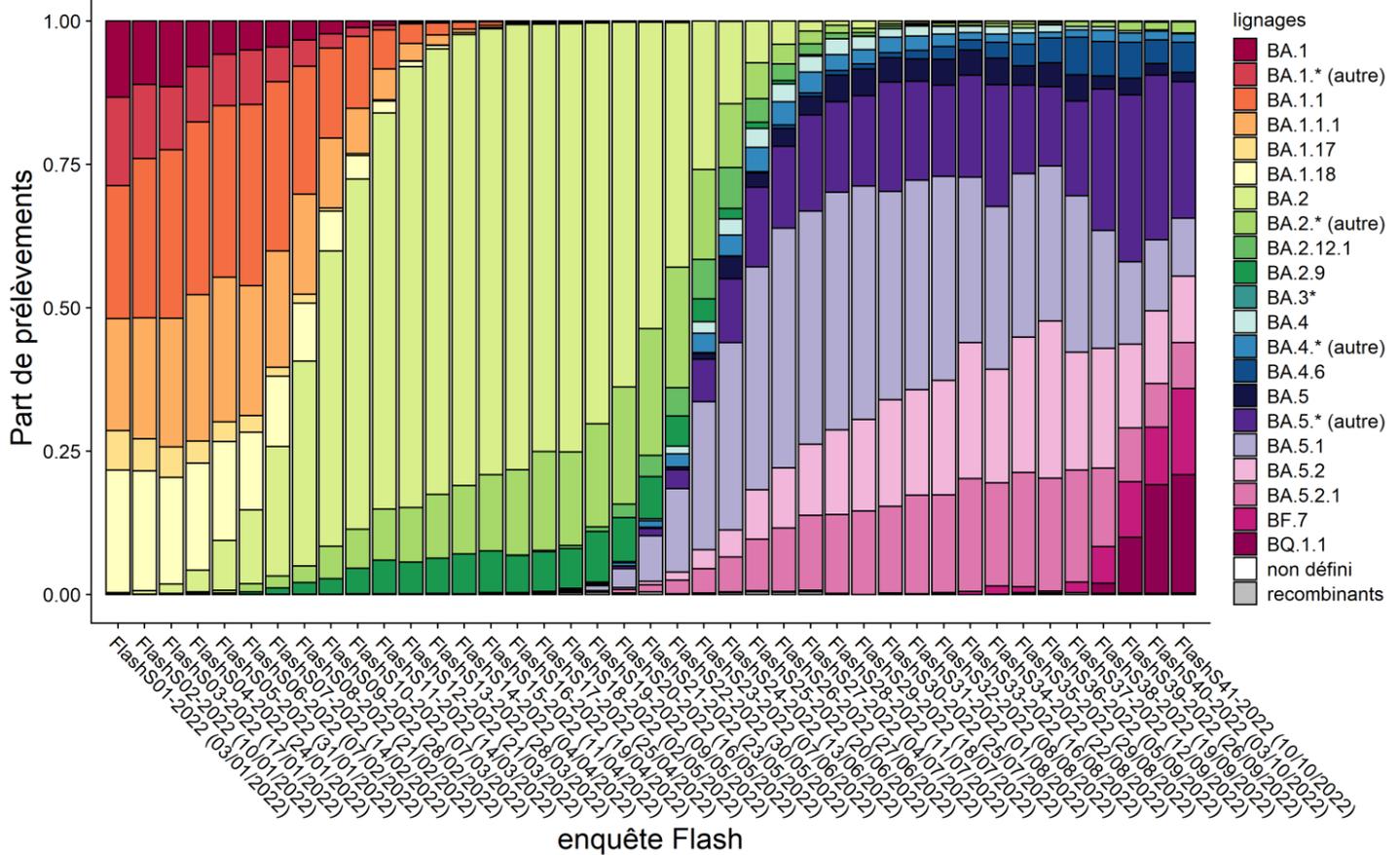


Figure 2 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 24/10/2022). Les sous-lignages de BA.1, BA.2, BA.4 et BA.5 qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « BA.1.* (autres) », « BA.2.* (autres) », « BA.4.* (autres) » et « BA.5.* (autres) ». Aucun sous-lignage de BA.3 n'ayant dépassé ces 5%, ils sont regroupés dans la catégorie « BA.3.* ». Les recombinants entre des sous-lignages d'Omicron sont regroupés dans la catégorie « recombinants ».

3.2. Dans les DROM

On retrouve aujourd'hui la **prédominance d'Omicron et de son sous-lignage BA.5 dans tous les DROM** :

- En **Martinique**, Omicron représente 100% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S04-2022 (sur un total de 832 séquences interprétables). Le sous-lignage d'Omicron BA.5 circule de manière quasi exclusive depuis Flash S29 -2022. Un cas de BQ.1.1 a été détecté au cours de Flash S39-2022. Quatre cas du sous lignage BF.7 ont été détectés depuis Flash S37-2022.
- En **Guadeloupe**, Omicron représente 100% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S05-2022 (sur un total de 444 séquences interprétables). Sur les enquêtes Flash les plus récentes, on détecte majoritairement BA.5.1 mais aussi BA.5.2.2 et BE.1.
- En **Guyane**, les 635 prélèvements séquencés dans le cadre d'enquêtes Flash depuis Flash S03-2022 correspondent au variant Omicron. Le sous-lignage BA.5 reste majoritaire depuis Flash S28-2022, avec la détection de différents sous-lignages dont BQ.1.1.
- A **La Réunion**, Omicron est le seul variant détecté au cours d'enquêtes Flash depuis Flash S06-2022 (sur un total de 2 911 séquences interprétables). Le sous-lignage d'Omicron majoritaire est BA.5, avec 71% des séquences de Flash S39-2022, et près d'une vingtaine de ses sous-lignages, dont BQ.1.1, ont été détectés sur les dernières enquêtes Flash.
- A **Mayotte**, le nombre de prélèvements séquencés dans le cadre d'enquêtes Flash est faible, mais seul Omicron a été détecté depuis Flash S02-2022, ce qui est cohérent avec les résultats de criblage (>85% de D1 depuis février et >80% de C1 depuis mi-juillet).

Les données de séquençage des DROM doivent être interprétées avec précaution, car peu de séquences sont actuellement disponibles compte tenu du fait du faible nombre de cas.

4. Evolution de la détection des mutations d'intérêt

4.1. Mutations ciblées par la stratégie de criblage mise en place 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](#). Les indicateurs suivis sont la présence de la mutation E484K (A1), la présence de mutations en position L452 (C1) et la présence d'une mutation associée à Omicron (del69-70 et/ou K417N et/ou S371L-S373P et/ou Q493R, D1).

- La proportion de détection de **la mutation E484K** (A1) se maintient à des niveaux très faibles ; elle était de 0,3% en S42 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation.
- La proportion de prélèvements en France ayant un **résultat de criblage compatible avec Omicron** (D1) en S42 était de 99,2% (contre 99,4% en S41).
- La proportion de détection de **mutations en position L452** (L452R ou L452Q, C1) s'est stabilisée à des niveaux élevés. En S42, les mutations en position L452 étaient détectées dans 93% des prélèvements criblés pour cette mutation (contre 94% en S41).

Ces résultats de criblage illustrent la dominance d'Omicron (proxy D1) et en particulier de ses sous-lignages porteurs de mutation en position L452 (proxy C1D1), dont BA.5 (Figure 3). Ce profil est observé dans toutes les régions de France métropolitaine et dans les DROM. Cependant, les données de criblage ne permettent pas de distinguer les sous-lignages de BA.4 et BA.5. Les sous-lignages de BA.2.75, dont BA.2.75.2 et XBB, devraient avoir en criblage un profil similaire à BA.2 (soit A0C0D1).

Criblage (sur 7 jours glissants)

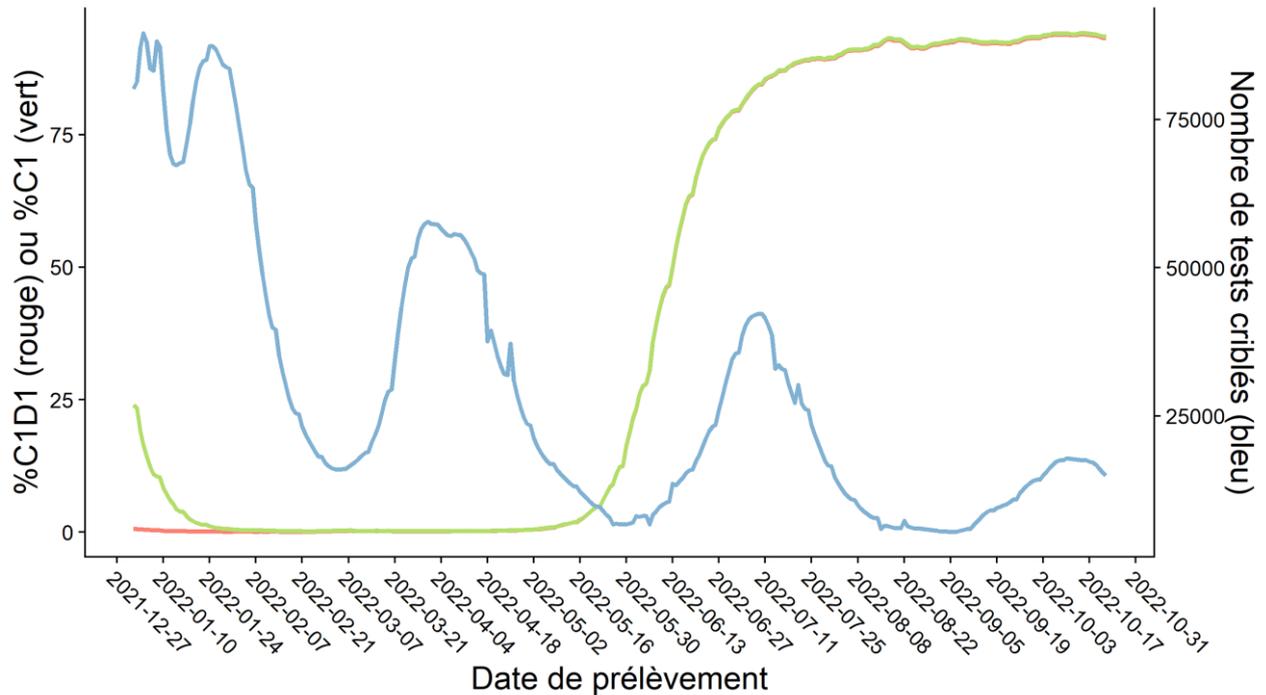


Figure 3 : Proportions de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés C1 (présence de mutations en position L452, courbe verte) et C1D1 (présence de mutation en position L452 et d'une mutation spécifique d'Omicron, courbe rouge), et nombre total de tests criblés (courbe bleue), par semaine de prélèvement (source : SIDEP, au 25/10/2022).

4.2. Mutations identifiées via les données de séquençage

Une analyse des mutations de la protéine Spike identifiées via les données de séquençage réalisée sur les 12 dernières enquêtes Flash est présentée en Figure 4. Cette analyse permet d'identifier les mutations dont la détection est en augmentation et les potentiels phénomènes de convergence évolutive (émergence d'une mutation conférant un avantage de compétitivité dans plusieurs sous-lignages en parallèle).

La détection de la mutation R346T, dont l'augmentation avait été notée dans la dernière analyse de risque, semble se stabiliser autour de 30% (31% et 29% des séquences interprétables des enquêtes Flash S40 et S41-2022, respectivement). Alors qu'au cours de Flash S38, les mutations R346T étaient principalement retrouvées chez les sous-lignages BF.7, BA.4.6 et BA.5.2.1, plus d'un tiers des séquences de l'enquête Flash S41 portant R346T appartiennent à BQ.1.1. Les autres mutations R346X (R346I et R346S), principalement portées par BA.5 et son sous-lignage BA.5.2.2, se sont stabilisées à des niveaux faibles, avec 0,7% et 0,8% des séquences interprétables de Flash S41-2022, respectivement. Les mutations en position R346 ont émergé indépendamment chez plusieurs variants, dont des variants pré-Omicron, et ont été associées à une diminution supplémentaire de la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux et post-infectieux (2, 4). Cette évolution convergente associée à des variations de neutralisation a aussi été observée pour les mutations en position L452, K444 et N460.

La détection des mutations K444T et N460K continue d'augmenter (16% pour ces deux mutations au cours de Flash S41-2022), portée par la diffusion de BQ.1.1. Ces deux mutations, ainsi que R346T, ont été associées à une diminution supplémentaire de la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux et post-infectieux et pourraient contribuer à l'avantage compétitif de BQ.1.1 (2, 4). La mutation F486S, portée notamment par BA.2.75.2, est détectée à des niveaux faibles (0,9% dans Flash S41-2022).

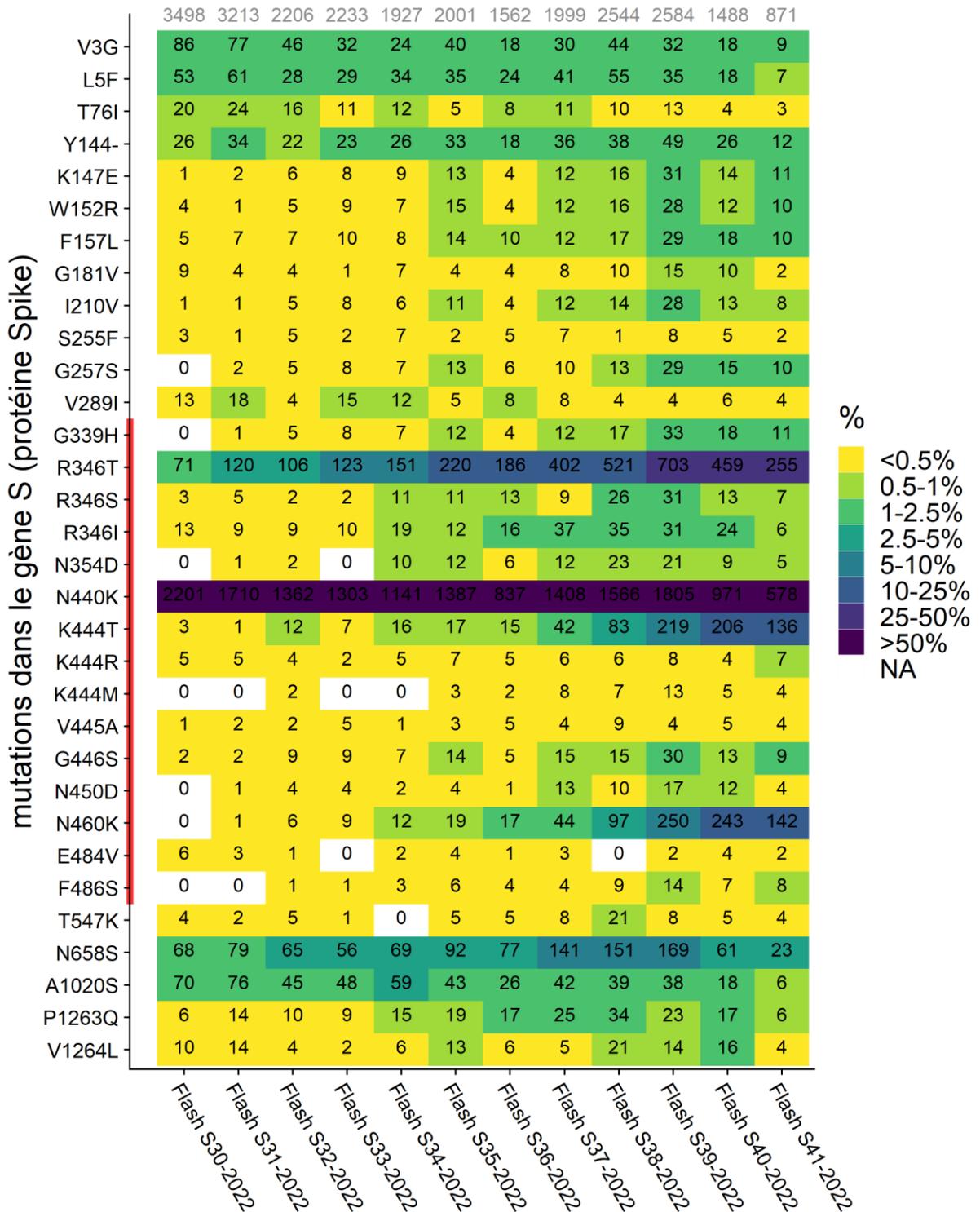


Figure 4 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 24/10/2022). Les nombres sur le graphique au nombre de séquences portant cette mutation et le gradient de couleur le pourcentage des séquences interprétables. Le nombre total de séquences interprétables par enquête Flash est indiqué en gris en haut du graphe. Les mutations incluses ont été détectées dans >0,2% des séquences sur au moins deux enquêtes Flash consécutives, dans <80% sur toutes les enquêtes Flash considérées. Leur fréquence de détection a varié de plus de 0,2%. Le RBD (receptor-binding domain permettant l'interaction de la protéine Spike avec son récepteur) est indiqué par une barre rouge. Les données de Flash S40-2022 et Flash S41-2022 sont préliminaires.

5. Conclusion au 26/10/2022

Depuis la dernière analyse de risque, **le VOC Omicron reste hégémonique en France et à l'international**, son sous-lignage BA.5 étant toujours majoritaire. Au sein d'Omicron et au sein de BA.5, de nombreux sous-lignages ont été observés. Cette diversification génétique est une conséquence normale de la circulation soutenue de ce variant. La situation internationale est actuellement caractérisée par la co-circulation de différents sous-lignages d'Omicron (en particulier BA.5, BA.4 et BA.2.75), à des niveaux variables selon les régions du monde. Ces sous-lignages circulants voient eux-mêmes l'émergence en parallèle de nombreux nouveaux sous-lignages. Cette situation de co-circulation et de diversification qui a déjà été observée à plusieurs reprises depuis le début de la pandémie de COVID-19, mais doit cependant être surveillée de près. En effet, si l'émergence d'**un nouveau lignage ou une nouvelle mutation ne constitue pas en soi un signal préoccupant en termes de santé publique**, il est essentiel de suivre l'association de ces lignages avec des signaux épidémiologiques ou cliniques pouvant indiquer une modification des caractéristiques du virus et un impact accru en santé publique.

En France, on observe aussi la co-circulation de plus d'une centaine de sous-lignages d'Omicron. Parmi eux, le sous-lignage BQ.1.1 a connu une augmentation rapide au cours des dernières semaines. Si l'augmentation de BQ.1.1 semble se ralentir sur la dernière semaine disponible, ces données très récentes doivent encore être consolidées. **BQ.1.1 progresse aussi dans d'autres pays, ce qui est en faveur d'un avantage de compétitivité de ce sous-lignage**, en accord avec les données *in vitro*. Un variant plus compétitif (que ce soit par une transmissibilité plus importante ou un échappement accru à la réponse immunitaire) peut influencer sur la dynamique épidémique, mais seulement si la différence avec les variants précédemment circulants est suffisamment importante. De plus, **les caractéristiques des variants circulants sont loin d'être le seul facteur influençant la circulation du SARS-CoV-2**. Pour l'instant, la situation épidémiologique en France tend à se stabiliser malgré l'émergence de BQ.1.1, en particulier en Île-de-France où BQ.1.1 est déjà majoritaire et où l'incidence décroît. Ces tendances continuent à être suivies pour anticiper au mieux des changements de dynamique. Aucun signal clinique préoccupant n'a été associé à BQ.1.1, que ce soit en France ou à l'international.

La vague épidémique actuelle, qui a débuté début septembre, a pour l'instant eu un impact modéré, en termes de nombre de cas mais surtout en termes d'hospitalisation. Cet impact hospitalier limité tient en partie aux caractéristiques du variant Omicron, associé à des formes cliniques moins sévères (moins de formes pulmonaires notamment), liée à des caractéristiques intrinsèques de ce variant et à une efficacité de la réponse immunitaire (post-infectieuse ou post-vaccinale) contre les formes graves. Cependant, **l'arrivée de la saison hivernale implique la circulation, en parallèle du SARS-CoV-2, d'autres virus respiratoires, dont l'effet combiné peut peser lourdement sur le système hospitalier**. Il reste donc essentiel de se protéger et de protéger les autres, en particulier les personnes à risque, en respectant les gestes barrières, en suivant les recommandations en cas de diagnostic d'infection ou de contact étroit avec un cas et en recevant une dose de rappel vaccinale dès que nécessaire.

Références

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
2. Jian F, Yu Y, Song W, Yisimayi A, Yu L, Gao Y, et al. Further humoral immunity evasion of emerging SARS-CoV-2 BA.4 and BA.5 subvariants. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022.
3. Qu P, Evans JP, Faraone J, Zheng Y-M, Carlin C, Anghelina M, et al. Distinct Neutralizing Antibody Escape of SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BF.7 and BA.2.75.2. *bioRxiv*. 2022:2022.10.19.512891.
4. Cao Y, Jian F, Wang J, Yu Y, Song W, Yisimayi A, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces converging Omicron RBD evolution. *bioRxiv*. 2022:2022.09.15.507787.
5. ECDC. Spread of the SARS-CoV-2 Omicron variant sub-lineage BQ.1 in the EU/EEA - 21 October 2022. 2022 21/10/2022.
6. Kouamen A-C, Da Cruz H, Hamidouche M, Lamy A, Lloyd A, Castro Alvarez J, et al. Rapid investigation of BA.4/BA.5 cases in France. *Frontiers in Public Health*. 2022;10.
7. HAS. Covid-19 : la HAS intègre les vaccins bivalents dans la stratégie de vaccination pour l'automne. 2022.
8. EMA. EMA recommends approval of second adapted Spikevax vaccine - 19/10/2022 2022 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-statement-booster-vaccination-omicron-adapted-bivalent-covid-19-vaccines>].
9. Scheaffer SM, Lee D, Whitener B, Ying B, Wu K, Jani H, et al. Bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccines increase breadth of neutralization and protect against the BA.5 Omicron variant. *bioRxiv*. 2022:2022.09.12.507614.
10. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(14):1279-91.
11. Paireau J, Andronico A, Hozé N, Layan M, Crépey P, Roumagnac A, et al. Projection à court terme des besoins hospitaliers pour les patients COVID-19 2022. Last accessed 25/10/2022 [Available from: <https://modelisation-covid19.pasteur.fr/realtime-analysis/hospital/>].