
**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 05/10/2022, n°32

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 05/10/2022.....	2
2.	Connaissances disponibles sur le VOC Omicron	3
2.1.	Classement des variants.....	3
2.2.	Situation épidémiologique internationale.....	3
2.3.	Caractéristiques du VOC Omicron	3
2.4.	Circulation des sous-lignages du VOC Omicron	4
2.5.	Nouvelles données sur les sous-lignages d'Omicron	5
2.6.	Vaccins bivalents Wuhan/Omicron	6
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 05/10/2022	12
	Références.....	13

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 05/10/2022

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 inclut une analyse supplémentaire des mutations détectées via les données de séquençage nationales.

Classement des variants (Tableau 1) :

- A ce jour, 2 variants sont classés comme VOC circulants et 3 comme VOC non-circulants.
- Depuis la dernière analyse de risque, le VUM XD a été déclassé, en raison d'une absence de détection en France et à l'international depuis plus de 16 semaines.

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 19/09/2022.
- Au sein du variant Omicron, le sous-lignage BA.5 est aujourd'hui majoritaire : il représentait (tous sous-lignages inclus) 91% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 19/09/2022. BA.5 est aussi majoritaire à l'échelle internationale.
- 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) 8% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 19/09/2022. Au sein de BA.4, la part du sous-lignage BA.4.6 a augmenté et il représente 5% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 19/09/2022.
- Le sous-lignage d'Omicron BA.2.75 continue de circuler principalement en Inde où il est aujourd'hui majoritaire. Aucun signal préoccupant ne lui a encore été associé. En France, la détection de BA.2.75 au cours des enquêtes Flash reste faible, avec un maximum de 0,7% au cours de l'enquête Flash du 19/09/2022. Son sous-lignage BA.2.75.2 fait l'objet d'un suivi renforcé justifié par son profil de mutation.
- La HAS a publié un avis en faveur de l'utilisation des vaccins bivalents Wuhan/Omicron pour la prochaine campagne de vaccination contre la COVID-19. Si les vaccins utilisés jusqu'ici gardent une efficacité importante contre les formes sévères, ces nouveaux vaccins pourraient améliorer la protection contre l'infection par Omicron.

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 39 (26/09-02/10/2022) 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 39, elles étaient détectées dans 94% des prélèvements criblés pour ces mutations.
- Une analyse des mutations de la protéine Spike identifiées via les données de séquençage a été réalisée. Sur les 12 dernières enquêtes Flash, on observe une augmentation de la mutation R346T (détectée dans 17% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 19/09), majoritairement liée aux sous-lignages d'Omicron BA.5.2.1 et BA.4.6. Une augmentation a aussi été observée pour les mutations R346I, K444T et N460K, mais à des niveaux plus faible.

Tableau 1 : Classement des variants au 05/10/2022 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 S28-2022 (11/07/2022)	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 S38-2022)	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 05/10/2022. Les données indiquées concernent la France métropolitaine. * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade. Enquête Flash S38-2022 réalisée le 19/09/2022 : données sur 1 192 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. Classement des variants

Le **variant XD** (recombinant AY.4/BA.1) a été classé VUM depuis l'analyse de risque du 23/03/2022 en raison de ses caractéristiques génétiques dérivées des VOC parentaux (Delta AY.4 et Omicron BA.1). Cependant, ce dernier n'a pas été détecté en France depuis la semaine S20-2022 (source : EMERGEN au 03/10/2022, toutes indications de séquençage confondues). XD a été peu détecté hors de France et la dernière séquence provenant d'un autre pays a une date de prélèvement au 02/06/2022 (d'après la base de données internationale GISAID au 03/10/2022). Etant donné l'absence de détection de ce variant en France et à l'international depuis plus de 16 semaines, **ce variant est déclassé** et n'est plus considéré comme VUM.

2.2. 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% (103 228 / 103 981) des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID entre le 04/09 et le 03/10/2022, comme pour la période du 04/08 au 03/09/2022 (315 756 / 316 841, données au 03/10/2022). 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.

2.3. 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).

2.4. Circulation des sous-lignages du VOC Omicron

Au 03/10/2022, le sous-lignage BA.5 est le plus détecté à l'échelle mondiale avec 81% (84 248 / 103 981) des séquences déposées sur GISAID entre le 04/09 et le 03/10/2022, contre 87% (274 455 / 316 841) entre le 04/08 et le 03/09/2022 (données cov-spectrum.org à partir de la base GISAID au 03/10/2022). 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 40% à eux deux entre le 04/08 et le 03/09/2022, d'après cov-spectrum.org au 03/10/2022), mais d'autres sous-lignages semblent augmenter (dont BF.7 et BF.5). BQ.1 (et son sous-lignage BQ.1.1), sous-lignage de BA.5 défini récemment, circule largement au Nigeria et semble en augmentation dans certains pays d'Europe (Autriche, Belgique, Danemark, France, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni). Comparé à son lignage parental (BE.1.1.1), BQ.1 est caractérisé par la mutation N460K, et BQ.1.1 porte en plus la mutation R346K. Si ces mutations sont situées sur des sites importants de la protéine Spike, il est encore trop tôt pour évaluer les caractéristiques de ce sous-lignage et son potentiel impact. La diversification génétique importante observée au sein de BA.5 est à suivre, car certaines des mutations acquises par certains de ces sous-lignages sont associées à des modifications de la neutralisation de ces souches virales. A ce jour, aucun signal épidémiologique ou clinique n'a été associé à un sous-lignage de BA.5, mais ils font tous l'objet d'une surveillance en ce sens.

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) 7% (7 697 / 103 981) des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 04/09 et le 03/10/2022, contre 8% (23 954 / 316 841) entre le 04/08 et le 03/09/2022. BA.4.6, sous-lignage de BA.4 caractérisé par les mutations R346T et N658S dans la protéine Spike, augmente aux Etats-Unis mais ne semble pas s'imposer face à BA.5. Au niveau mondial, BA.4.6 représentait 5% (5 638 / 103 981) des séquences déposées sur GISAID entre le 04/09 et le 03/10/2022, contre 4% (12 283 / 316 841) entre le 04/08 et le 03/09/2022. D'autres sous-lignages de BA.4 et BA.5 portent une mutation en position R346 (noté R346X, majoritairement R346T), mutations qui ont été associées à une capacité supplémentaire d'échappement aux anticorps neutralisants (2). La détection de mutations R346X, déjà identifiées dans d'autres variants avant l'émergence d'Omicron (comme le variant Mu, qui n'a pas diffusé à grande échelle), semble augmenter au niveau mondial.

Le sous-lignage Omicron BA.2.75 continue de circuler largement en Inde où l'incidence est retombée à des niveaux faibles (Figure 1). La détection de BA.2.75 est en augmentation à Singapour et au Royaume-Uni, mais reste à des niveaux plus faibles dans les autres pays.

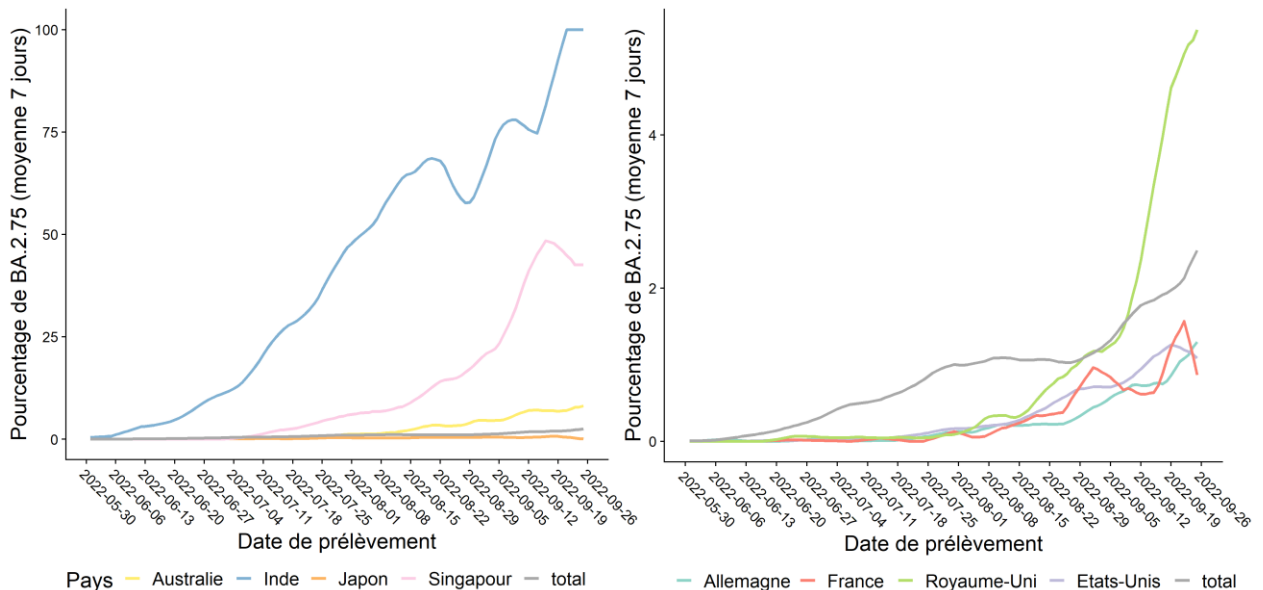


Figure 1 : Pourcentage de séquences BA.2.75 parmi les séquences interprétables, par pays et par date de prélèvement (source : cov-spectrum.org au 03/10/2022, d'après les données GISAID). Les pays ont été séparés en deux graphes avec des échelles différentes pour faciliter la visualisation. Seules les séquences ayant une date de prélèvement jusqu'au 26/09/2022 sont présentées, les dates postérieures ayant des effectifs trop faibles pour que les estimations soient fiables.

Des sous-lignages de BA.2.75 ont été définis, dont BA.2.75.2 qui porte trois mutations supplémentaires dans la protéine Spike (R346T, F486S et D1199N). Au 03/10/2022, moins de 700 séquences de BA.2.75.2 sont disponibles sur GISAID, majoritairement d'Inde et de Singapour où la détection de ce sous-lignage s'est stabilisée autour de 7% et 8%, respectivement.

2.5. Nouvelles données sur les sous-lignages d'Omicron

BA.4 et BA.5

Les données *in vitro* présentées dans les dernières analyses de risque indiquaient des différences entre BA.4/BA.5 et les autres sous-lignages d'Omicron en terme de séroneutralisation, avec une diminution de l'efficacité de neutralisation de BA.4 et BA.5 par les anticorps post-vaccinaux. Les données en vie réelle étaient plus contrastées, certaines études suggérant une différence d'efficacité vaccinale (EV) contre l'infection par BA.2 et BA.5 et d'autres n'ayant montré aucune différence entre les deux sous-lignages. Il semblerait que la troisième dose de vaccin permettrait d'augmenter fortement la neutralisation des sous-lignages d'Omicron (3).

En terme de sévérité, aucun signal préoccupant n'a été associé à BA.4 et BA.5. Une étude récente au Royaume-Uni a montré que le risque d'hospitalisation suite à une infection par BA.4 ou BA.5 était similaire à celui d'une infection par BA.2 (4). Toujours au Royaume-Uni, une autre étude n'a pas trouvé de différence d'EV contre l'hospitalisation entre BA.2 et BA.5 (5). L'efficacité des anticorps monoclonaux est similaire entre BA.4 et BA.5, avec des pertes/gains d'efficacité par rapport à BA.2 pour certains anticorps/combinaisons.

BA.2.75

Le sous-lignage BA.2.75 n'a pas été associé à des signaux épidémiologiques ou cliniques dans les pays où il circule largement. Des études *in vitro* et *in silico* soulignaient une affinité de BA.2.75 pour certains récepteurs pouvant impacter la transmissibilité (6, 7). Dans une étude utilisant des pseudovirus portant la protéine Spike

de différents variants du SARS-CoV-2, l'entrée dans les cellules pulmonaires humaines était plus efficace avec la Spike de BA.2.75 qu'avec celle de BA.2 et similaire à celle de BA.4/BA.5 (3). Des conclusions similaires ont été obtenues en mesurant la capacité de la protéine Spike à fusionner avec les cellules pulmonaires. En terme de sévérité, une étude chez le hamster montrait une capacité de réplication dans les poumons supérieure à BA.2 et BA.5, pouvant impliquer une sévérité plus importante (8). Ces données *in vitro* et en modèle animal ne semblent pas se traduire par de fortes capacités d'expansion ou d'une sévérité accrue.

L'efficacité de la neutralisation de BA.2.75 par les anticorps post-vaccinaux était similaire ou meilleure par rapport à BA.5, selon les études (9-11). Parmi les anticorps monoclonaux disponibles, BA.2.75 présente une sensibilité globalement similaire à BA.2 et BA.5, avec des disparités selon les anticorps monoclonaux thérapeutiques (6, 11).. D'après une de ces études utilisant des pseudovirus, seuls le Bebtelovimab et l'Evusheld conservent une efficacité (quoique diminuée) contre BA.2.75 sur dix anticorps monoclonaux évalués. Il reste évident que ces résultats doivent être confirmés sur des virus en circulation et chez l'homme.

Parmi les souches de BA.2.75, le sous lignage BA.2.75.2 a attiré l'attention de la communauté internationale sur la base de son profil de mutations. Une étude de séroneutralisation a montré une plus grande échappement de BA.2.75.2 aux anticorps monoclonaux thérapeutiques disponibles, seuls le Bebtelovimab et le Sotrovimab conservant une activité neutralisante similaire à celles contre BA.5 (12) Cette étude a aussi montré sur des échantillons de sérums obtenus en Suède, où la population est largement vaccinée, une neutralisation de BA.2.75.2 6,5 fois inférieure à celle de BA.5. La sévérité du sous-lignage BA.2.75.2 reste à évaluer mais aucun signal préoccupant n'a été détecté à ce jour.

2.6. Vaccins bivalents Wuhan/Omicron

L'Agence européenne du médicament (EMA) a validé le 06/09/2022 l'utilisation de trois vaccins bivalents contre la COVID-19, qui sont des adaptations des vaccins à ARN messager déjà disponibles : les vaccins Moderna et Pfizer BioNTech, qui ciblent la souche originale Wuhan et le variant Omicron BA.1, et le vaccin Pfizer BioNTech, qui cible la souche originale Wuhan et les variants Omicron BA.4 et BA.5(13). Dans son avis du 20/09/2022, la HAS confirme sa recommandation d'administrer une dose supplémentaire de vaccin COVID-19 aux personnes à risque de développer une forme grave de la maladie, ainsi qu'à leurs proches et aux professionnels de santé, dans une campagne à l'automne (14). Cette campagne de vaccination de rappel COVID-19 sera couplée à la campagne de vaccination contre la grippe, qui débute le 18 octobre, car les deux vaccins peuvent être injectés en même temps dans deux sites distincts. Pour ce rappel vaccinal, elle recommande d'utiliser dès que possible l'un des trois vaccins bivalents adaptés aux variants Omicron (14).

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'EV contre l'infection. Une troisième dose avec un vaccin monovalent augmente fortement la neutralisation de l'ensemble des principaux sous-lignage Omicron. Mais cette augmentation est encore plus importante chez les personnes vaccinées puis infectées par un sous-lignage d'Omicron (15). Ces personnes possèdent des lymphocytes T mémoire produisant des cytokines polyfonctionnelles en réponse à Omicron. Enfin, une étude chez la souris a montré que les vaccins bivalents amélioraient la production d'anticorps neutralisants efficaces contre BA.5 (16).

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 2). D'après l'enquête

Flash S38-2022 (19/09), il représentait 100% des séquences interprétables en France métropolitaine (sur 1 192 séquences interprétables, données non consolidées de la base EMERGEN au 03/10/2022). Le VOC Delta n'a plus été détecté depuis l'enquête Flash S29-2022 (18/07).

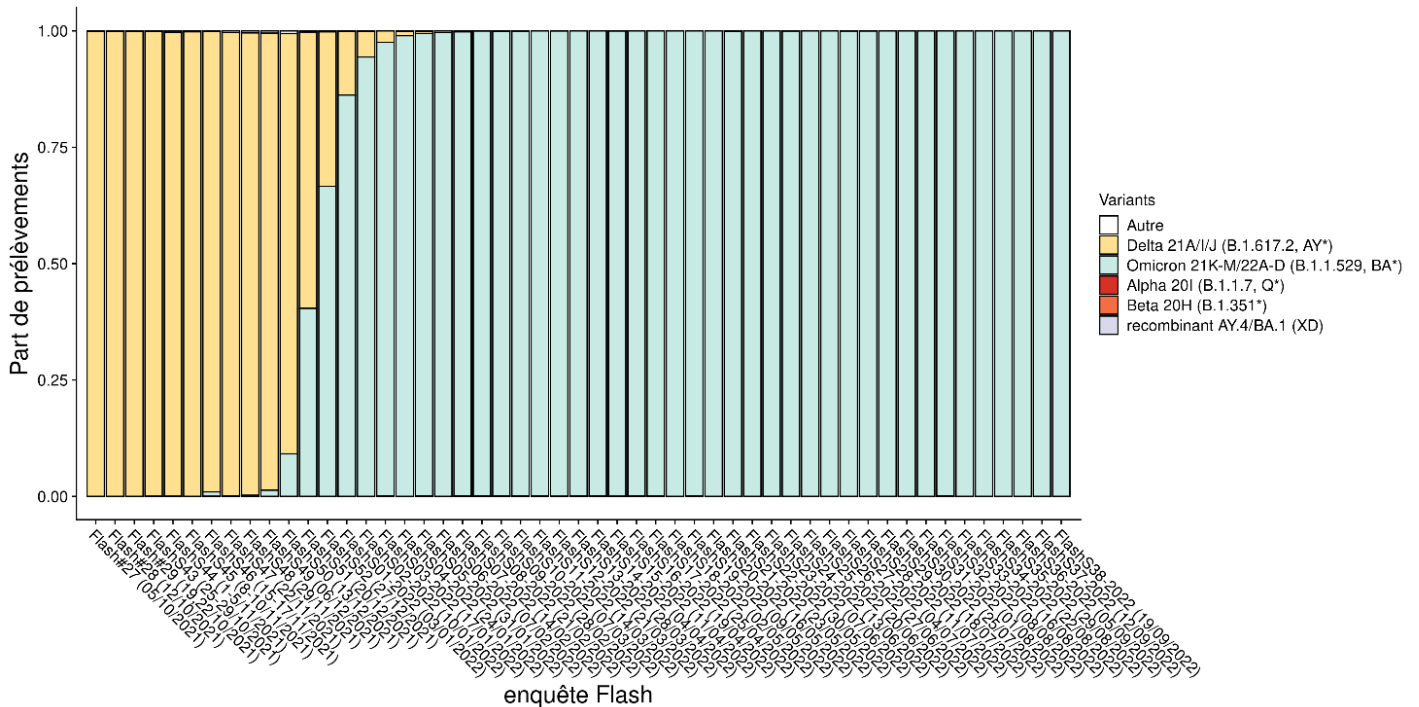


Figure 2 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 03/10/2022). Les données Flash S37 et S38-2022 sont préliminaires.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S34 - Flash S38-2022, France métropolitaine.

Variant	Classement	Flash S34 (22/08/2022)		Flash S35 (29/08/2022)		Flash S36 (05/09/2022)		Flash S37# (12/09/2022)		Flash S38# (19/09/2022)	
		N	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	1579	100,0	1563	100,0	1437	100,0	1838	100,0	1192	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*)	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 S34 : 1 579 ; Flash S35 : 1 563 ; Flash S36 : 1 437 ; Flash S37 : 1 838 ; Flash S38 : 1 192

Les données de Flash S37 et S38 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 3). Au cours de l'enquête Flash S38-2022 (19/09), BA.5 (tous ses sous-lignages inclus) représentait 91% des séquences interprétables (données EMERGEN au 03/10/2022). BA.4 (tous ses sous-lignages inclus) continue à circuler mais à des niveaux plus faibles que BA.5, avec 8% des séquences interprétables de l'enquête Flash S38-2022. Au sein de BA.4, la part du sous-lignage BA.4.6 a augmenté et il représente 5% des séquences interprétables de l'enquête Flash S38-2022. La détection de BA.2.75 au cours des enquêtes Flash reste faible, avec un maximum de 0,7% au cours de l'enquête Flash S37-2022 (12/09/2022). Son sous-lignage BA.2.75.2 a lui aussi été détecté, mais de manière sporadique.

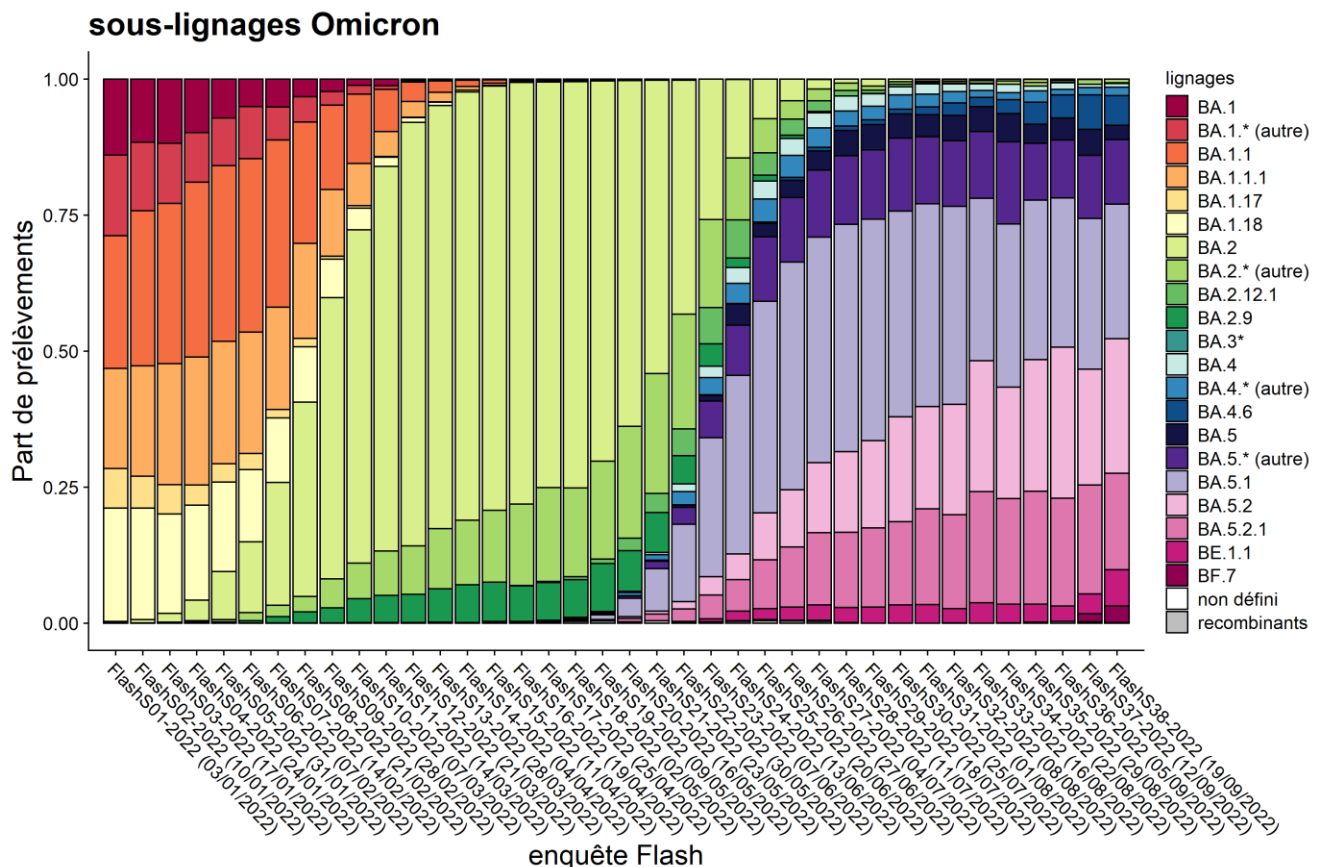


Figure 3 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 03/10/2022). Les sous-lignages de BA.1, BA.2, BA.4 et BA.5 qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « 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 801 séquences interprétables). Le sous-lignage d'Omicron BA.5 circule de manière quasi exclusive depuis Flash S29 -2022. Un cas de BA.4.6 a été détecté au cours de Flash S36-2022.
- En **Guadeloupe**, Omicron représente 100% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S03-2022 (sur un total de 465 séquences interprétables). Au cours de l'enquête Flash S34-2022, BA.5 représentait plus de 99% des séquences interprétables et 100% en S36.
- En **Guyane**, les 619 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.
- A **La Réunion**, Omicron est le seul variant détecté au cours d'enquêtes Flash depuis Flash S06-2022 (sur un total de 2 787 séquences interprétables). Le sous-lignage d'Omicron majoritaire est BA.5, avec 87% des séquences de Flash S36-2022. Le sous-lignage BA.4.6 semble se stabiliser autour de 6% depuis Flash S34-2022.
- 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).

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 S39 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 S39 était de 99,4% (contre 99,2% en S38).
- La proportion de détection de **mutations en position L452 (L452R ou L452Q, C1)** s'est stabilisée à des niveaux élevés. En S39, les mutations en position L452 étaient détectées dans 94% des prélèvements criblés pour cette mutation (contre 93% en S38).

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 4). 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 BA.4, BA.5 et les autres sous-lignages d'Omicron porteurs de mutations en position L452. D'après son panel de mutations, le résultat de criblage d'un prélèvement BA.2.75 devrait être similaire à BA.2 (soit A0C0D1).

Criblage (sur 7 jours glissants)

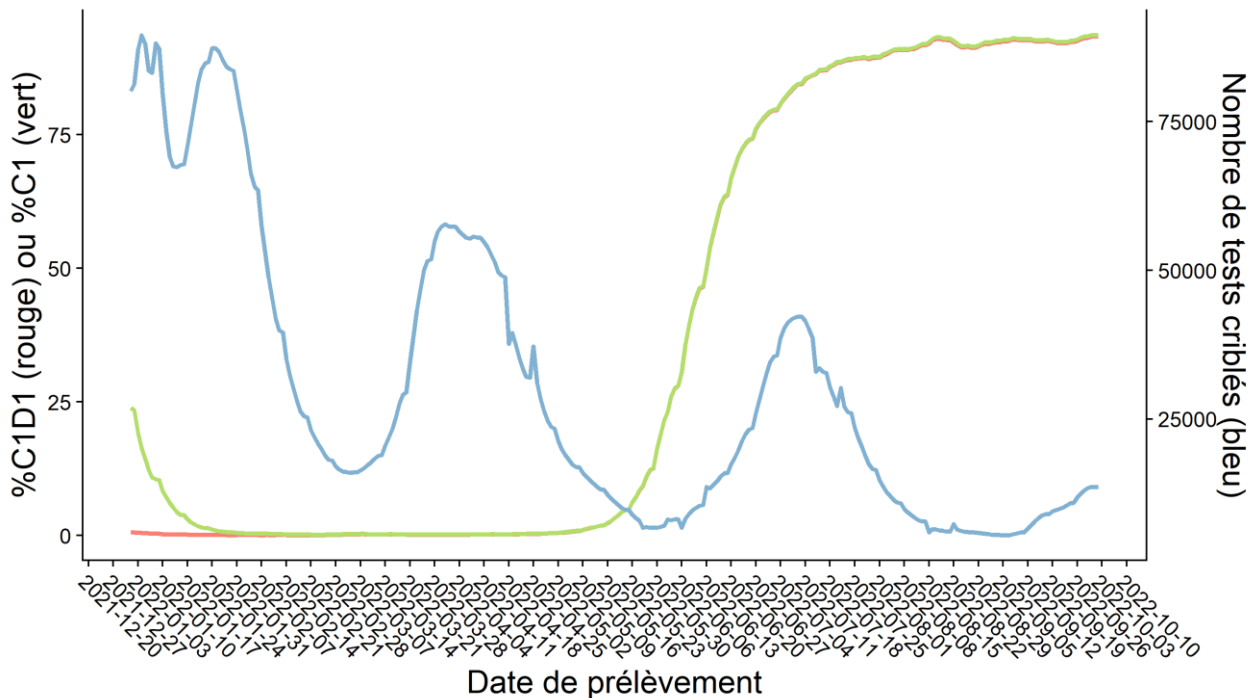


Figure 4 : Proportions de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés C1 (présence de mutations en position L452, courbe verte) et C1D1 (présence de mutation en position L452 et d'une mutation spécifique d'Omicron, courbe rouge), et nombre total de tests criblés (courbe bleue), par semaine de prélèvement (source : SIDEP, au 05/10/2022).

4.2. Mutations identifiées via les données de séquençage

Les données de séquençage disponibles dans la base de donnée EMERGEN permettent, via les outils bioinformatiques Nexclade, d'identifier les mutations présentes dans chacune des séquences. L'analyse de ces données permet d'identifier les mutations dont la fréquence de détection a évolué au cours des semaines récentes. Une analyse des mutations identifiées via les données de séquençage réalisée sur les 12 dernières enquêtes Flash est présentée en Figure 5. Seules les mutations de la protéine Spike sont incluses, les mutations de cette protéine pouvant avoir un impact important sur les caractéristiques du virus.

Sur les 12 dernières enquêtes Flash, on observe une augmentation de la mutation R346T détectée dans 17% des séquences interprétables de l'enquête Flash S38-2022 (contre <1.5% pour Flash S27-2022). La majorité des séquences portant R346T détectées dans les dernières enquêtes Flash correspondent aux sous-lignages BA.5.2.1 et BA.4.6, mais cette mutation est aussi portée par BF.7 et BA.2.75.2. La mutation R346I, principalement portée par BA.5 et son sous-lignage BA.5.2.2, est aussi en augmentation mais sur les enquêtes Flash plus récentes et à des niveaux plus faibles (maximum de 2%). 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, 17). Cette évolution convergente associée à des variations de neutralisation a aussi été observée pour les mutations en position L452, K444 et N460. La détection de K444T et N460K a augmenté au cours des dernières enquêtes Flash, avec un maximum de 3% des séquences interprétables pour Flash S38-2022. La mutation F486S, portée notamment par BA.2.75.2 et BM.1, est encore détectée à des niveaux faibles (0,5% dans Flash S38-2022).

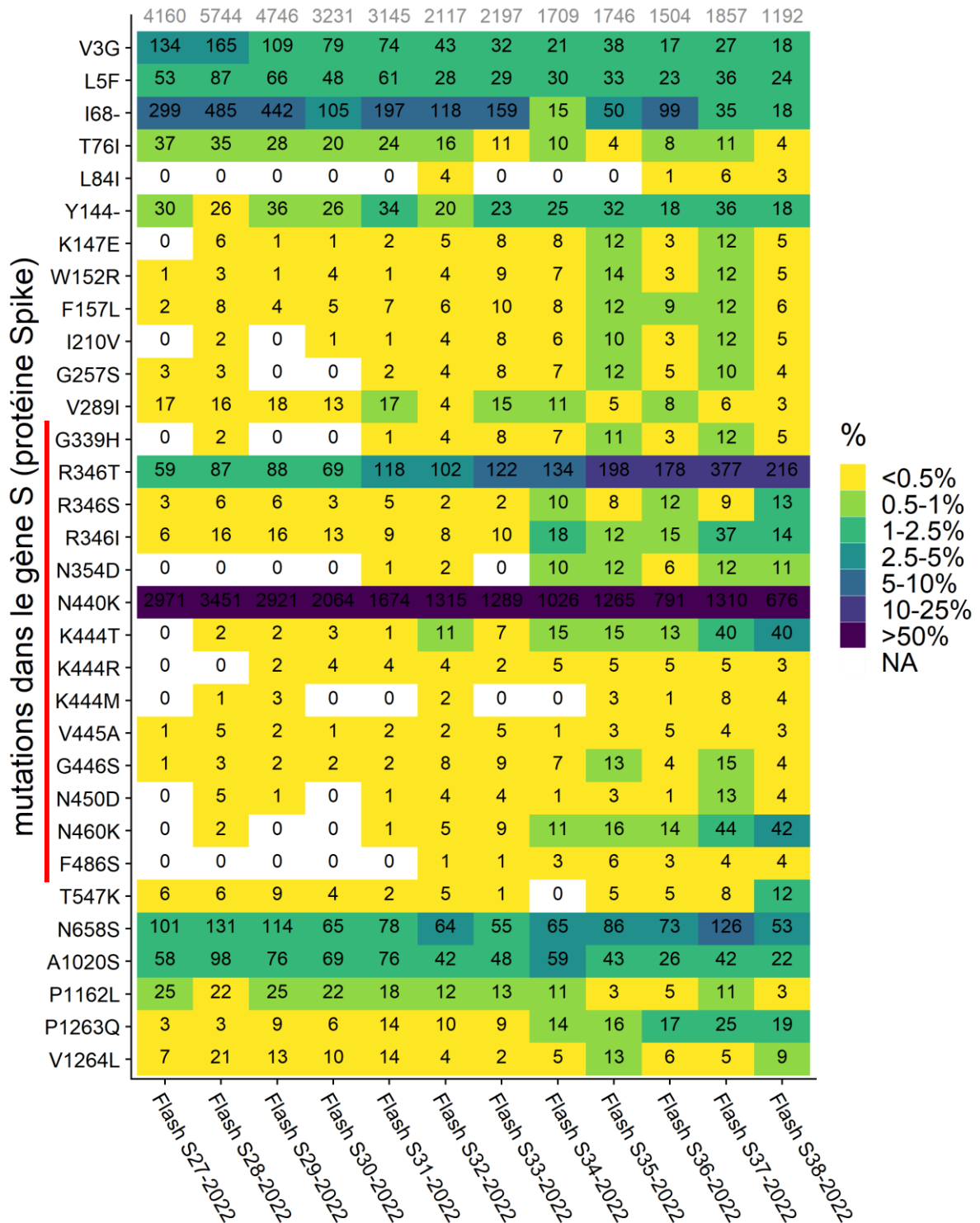


Figure 5 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 03/10/2022). Le gradient de couleur correspond au pourcentage parmi les séquences interprétables et les nombres sur le graphique au nombre de séquences portant cette mutation. Le nombre total de séquences interprétables de chaque enquête Flash est indiqué en gris en haut du graphe. Les mutations incluses ont été détecté 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 S37-2022 et Flash S38-2022 sont préliminaires.

5. Conclusion au 05/10/2022

Depuis la dernière analyse de risque, **le VOC Omicron reste hégémonique en France et à l'international**. Au sein d'Omicron, le sous-lignage BA.5 est aujourd'hui majoritaire en France et à l'international. Cette dominance illustre la compétitivité élevée d'Omicron par rapport aux précédents variants et de BA.5 par rapport aux autres sous-lignages d'Omicron. Cependant, **BA.5 semble très similaire aux autres sous-lignages d'Omicron en termes d'échappement à la réponse immunitaire et de sévérité**, raison pour laquelle il reste inclus au sein du variant Omicron dans la classification des variants réalisée par l'OMS.

Au sein d'Omicron et au sein de BA.5, de nombreux sous-lignages ont été définis. Cette diversification génétique est une conséquence normale de la circulation soutenue de ce variant, qui doit cependant être suivie. En effet, une convergence évolutive est observée : différents variants peuvent acquérir des mutations similaires et, si celles-ci confèrent un avantage de compétitivité (transmissibilité accrue, charge virale plus élevée, échappement à la réponse immunitaire), ces variants pourraient diffuser plus efficacement, ce qui motive dorénavant un suivi spécifique. Le contexte épidémiologique dans lequel un variant émerge impacte toutefois aussi fortement sa dynamique de circulation. Ces différents sous-lignages et leurs mutations font l'objet d'une surveillance constante, organisée en France autour du consortium EMERGEN. Cependant, **un nouveau lignage ou une nouvelle mutation ne constitue pas en soi un signal préoccupant en termes de santé publique**, et 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.

Si Omicron est associé à des formes cliniques moins sévères (moins de formes pulmonaires notamment), une composante majeure de cette moindre sévérité est l'efficacité de la réponse immunitaire mémoire (post-infectieuse ou post-vaccinale) contre les formes graves. Il est donc important de maintenir des niveaux d'immunité élevés dans la population et en particulier chez les personnes à risque. Le développement de vaccins bivalents, incluant des souches circulantes, pourrait améliorer la protection contre l'infection et aider à limiter la circulation virale. **Dans le contexte actuel d'accélération de la circulation du SARS-CoV-2 et d'arrivée de la saison hivernale, associée à la circulation d'autres virus respiratoires, il est essentiel de se protéger et de protéger les autres**. Pour cela, il est important de respecter les gestes barrières, de suivre les recommandations en cas de diagnostic d'infection ou de contact étroit avec un cas et de recevoir 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. Arora P, Nehlmeier I, Kempf A, Cossmann A, Schulz SR, Dopfer-Jablonka A, et al. Lung cell entry, cell-cell fusion capacity, and neutralisation sensitivity of omicron sublineage BA.2.75. *Lancet Infect Dis*. 2022.
4. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 45 - 09/09/2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1103869/Technical-Briefing-45-9September2022.pdf].
5. Kirsebom FCM, Andrews N, Stowe J, Ramsay M, Lopez Bernal J. Effectiveness of the COVID-19 vaccines against severe disease with Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5 in England. *medRxiv*. 2022:2022.08.31.22279444.
6. Wang Q, Iketani S, Li Z, Guo Y, Yeh AY, Liu M, et al. Antigenic characterization of the SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2.75. *bioRxiv*. 2022:2022.07.31.502235.
7. Sugano A, Takaoka Y, Kataguchi H, Kumaoka M, Ohta M, Kimura S, et al. SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 variant may be much more infective than preexisting variants. *bioRxiv*. 2022:2022.08.25.505217.
8. Uraki R, Iida S, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Hirata Y, Iwatsuki-Horimoto K, et al. Characterization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 clinical isolates. *bioRxiv*. 2022:2022.08.26.505450.
9. Cao Y, Yu Y, Song W, Jian F, Yisimayi A, Yue C, et al. Neutralizing antibody evasion and receptor binding features of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75. *bioRxiv*. 2022:2022.07.18.500332.
10. Tan CW, Lim BL, Young BE, Yeoh AY, Yung CF, Yap WC, et al. Comparative neutralisation profile of SARS-CoV-2 omicron subvariants BA.2.75 and BA.5. *Lancet Microbe*. 2022.
11. Sheward DJ, Kim C, Fischbach J, Muschiol S, Ehling RA, Björkström NK, et al. Evasion of neutralising antibodies by omicron sublineage BA.2.75. *Lancet Infect Dis*. 2022.
12. Sheward DJ, Kim C, Fischbach J, Muschiol S, Ehling RA, Björkström NK, et al. Omicron sublineage BA.2.75.2 exhibits extensive escape from neutralising antibodies. *bioRxiv*. 2022:2022.09.16.508299.
13. EMA. ECDC-EMA statement on booster vaccination with Omicron adapted bivalent COVID-19 vaccines 2022 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-statement-booster-vaccination-omicron-adapted-bivalent-covid-19-vaccines>].
14. HAS. Covid-19 : la HAS intègre les vaccins bivalents dans la stratégie de vaccination pour l'automne. 2022.
15. Jeong HW, Kim SM, Jung MK, Noh JY, Yoo JS, Kim EH, et al. Enhanced antibody responses in fully vaccinated individuals against pan-SARS-CoV-2 variants following Omicron breakthrough infection. *Cell Rep Med*. 2022:100764.
16. 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.
17. 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.