
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 14/12/2022, n°35

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 14/12/2022.....	2
2.	Classement des variants	3
3.	Connaissances disponibles sur le VOC Omicron	3
3.1.	Situation épidémiologique internationale.....	3
3.2.	Caractéristiques du VOC Omicron	3
3.3.	Sous-lignages du VOC Omicron	3
4.	Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique	5
4.1.	En France métropolitaine	5
4.2.	Dans les DROM.....	7
5.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt.....	7
5.1.	Mutations ciblées par la stratégie de criblage mise en place en France	7
5.2.	Mutations identifiées via les données de séquençage.....	8
6.	Conclusion au 14/12/2022	10
	Références.....	11

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 14/12/2022

Classement des variants (Tableau 1) :

- A ce jour, 1 variant est classé comme VOC circulant et 4 comme VOC non-circulants.
- Le variant Delta a été déclassé en VOC non-circulant suite à son absence de circulation en France et à l'international.

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 28/11/2022.
- Au sein du variant Omicron, le sous-lignage BA.5 est majoritaire depuis plusieurs mois : il représentait (tous ses sous-lignages inclus) 92% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 28/11/2022. 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.
- Parmi les sous-lignages de BA.5, le sous-lignage BQ.1.1* continue d'augmenter à une vitesse stable en France et dans le monde. En France métropolitaine, il représentait 62% des séquences de l'enquête Flash du 28/11. Aucun signal clinique préoccupant n'a été associé à BQ.1.1*, mais ce sous-lignage échappe très fortement aux traitements par anticorps monoclonaux.

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 49 (5-11/12/2022) était de plus de 99% pour le proxy D1.
- La fréquence de détection des mutations en position L452 (portées entre autres par BA.4/BA.5 et leurs sous-lignages, proxy C1), s'est stabilisée à des niveaux élevés avec 93% en semaine 49.
- La détection de la mutation R346T, portée entre autres par des sous-lignages de BA.5 (BQ.1.1* et BF.7) et BA.2 (XBB*), semble se stabiliser avec 59% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 28/11/2022.

Tableau 1 : Classement des variants au 14/12/2022 et détection en France entière (métropole et DROM) au cours des enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)		Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
Circulant	Non-circulant		
Omicron 21K-M/22A-D (B.1.1.529/BA.*) 100% des séquences (Flash S48-2022)	Alpha 20I (B.1.1.7/Q.*) Non détecté depuis Flash S47 (22/11/2021)		
	Beta 20H (B.1.351*) Non détecté depuis Flash #24 (07/09/2021)#		
	Gamma 20J (P.1*) Non détecté depuis Flash #25 (21/09/2021) Delta 21A/I/J (B.1.617.2/AY.*) Non détecté depuis Flash S36-2022 (05/09/2022)		

Mise à jour de l'analyse de risque au 14/12/2022. * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

Enquête Flash S48-2022 réalisée le 28/11/2022 : données sur 1 239 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. Classement des variants

Le VOC Delta ne circule plus en France depuis mars 2022, malgré quelques détections sporadiques dont la plus récente au cours de l'enquête Flash S35-2022. Delta a donc été déclassé et est aujourd'hui considéré comme un VOC non-circulant.

3. Connaissances disponibles sur le VOC Omicron

3.1. 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% (90 234/ 90 485) des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID entre le 13/11 et le 12/12/2022 (données au 13/12/2022). 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.

3.2. 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).

3.3. Sous-lignages du VOC Omicron

Sous-lignages circulants

Au 12/12/2022, le **sous-lignage BA.5** (tous ses sous-lignages inclus) **est le plus détecté à l'échelle mondiale avec 72%** (65 335/ 90 485) des séquences déposées sur GISAID entre le 13/11 et le 12/12/2022, contre 82% (204 280 / 244 791) entre le 13/10 et le 12/11/2022 (données cov-spectrum.org à partir de la base GISAID au 13/12/2022). La détection du sous-lignage d'Omicron BA.4 est en diminution : il représentait (tous ses sous-lignages inclus) 2% (1 494 / 90 485) des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 13/11 et le 12/12/2022, contre 4% (9 209/ 244 791) entre le 13/10 et le 12/11/2022. BA.2.75* continue de circuler, avec 9% (7 602 / 90 485) des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 13/11 et le 12/12/2022, contre 5% (12 829/ 244 791) entre le 13/10 et le 12/11/2022.

La situation actuelle est caractérisée par une **diversification génétique importante et rapide au sein du variant Omicron** et de ses sous-lignages circulants, avec la définition de sous-lignages successifs (par exemple, BA.5 > BA.5.3 > [...] > BE.1.1 > [...] > BQ.1 > BQ.1.1). Différents sous-lignages circulent à différents niveaux selon les régions du monde.

Parmi les sous-lignages d'Omicron surveillés par la communauté internationale, BQ.1* continue d'augmenter à l'échelle mondiale. Parmi les séquences déposées sur GISAID entre le 13/11 et le 12/12/2022, 35% appartenaient à BQ.1*, dont 19% à son sous-lignage BQ.1.1* (contre 19% BQ.1* dont 9% BQ.1.1* entre le 13/10 et le 12/11/2022, données au 12/12/2022). Cette croissance de BQ.1* et BQ.1.1* est observée dans tous les pays d'Europe, illustrant un taux de croissance plus élevé. Mais l'augmentation de ces deux sous-lignages n'est pas forcément associée à une reprise épidémique (par exemple, incidence stable en Allemagne, en Italie, en Espagne, au Portugal, en Suisse et en Irlande, en diminution en Finlande). La croissance de BQ.1* et BQ.1.1* en Europe semble se faire au détriment de BF.7, dont la détection diminue au niveau mondial avec

4% (3 990 / 90 485) des séquences déposées sur GISAID entre le 13/11 et le 12/12/2022, contre 6% (14 153 / 244 791) entre le 13/10 et le 12/11/2022.

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). XBB et ses sous-lignages circulent largement en Asie, en particulier à Singapour, en Inde, en Malaisie et en Indonésie, et plus faiblement dans les autres régions du monde. Ils représentaient 3% (2 629 / 90 485) des séquences déposées sur GISAID entre le 13/11 et le 12/12/2022, contre 1,4% (3 584 / 244 791) entre le 13/10 et le 12/11/2022 (données au 13/12/2022). Un fait notable est la diminution au cours des dernières semaines de XBB* à Singapour et en Inde en parallèle de l'augmentation de BQ.1.1*. Ce dernier semble donc avoir un avantage de compétitivité, mais ces observations restent à reconfirmer.

Nouvelles données de caractérisation sur les sous-lignages BQ.1.1* et XBB*

Par rapport aux sous-lignages d'Omicron précédents, les sous-lignage d'Omicron BQ.1.1* et XBB* se caractérisent par une capacité d'échappement accrue à la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux, post-infection et monoclonaux thérapeutiques. Plusieurs études *in vitro* basées sur des pseudovirus ont montré une résistance accrue de BQ.1.1 et XBB à la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux et post-infection (2-4), ce qui a été confirmé par une étude plus récente utilisant des souches virales issues de prélèvements cliniques (5). La traduction de ces données *in vitro* en termes d'échappement immunitaire est cependant à relativiser, notamment à cause de l'impact de la réponse T : si le variant Omicron est caractérisé par un échappement très important à la réponse humorale, il induit une réponse cellulaire similaire à la souche indexe (Wuhan) (6). Une méta-analyse incluant tous les vaccins disponibles a montré une probabilité significativement plus faible de réinfection chez les sujets vaccinés, jusqu'à 12 mois post-vaccination et pour différents variants circulants (7). Ces mêmes individus vaccinés étaient aussi moins susceptibles de développer une forme grave. La persistance à long terme de cette immunité hybride reste à évaluer, car elle dépend de la diminution de la protection au cours du temps, des nouveaux sous-lignages circulants, de la protection croisée avec les précédents variants et des vaccins utilisés. Sur ce dernier point, il a été montré *in vitro* que la neutralisation de BQ.1.1 et XBB était meilleure (quoique diminuée par rapport à BA.4 ou BA.5) après une dose de rappel avec un vaccin bivalent BA.4/5 par rapport à un ou deux rappels monovalents (4, 8). Mais les sérums utilisés ont été collectés à différents délais post-vaccination entre les deux vaccins pour la première étude, et peu de temps post-vaccination pour les deux études, ce qui peut biaiser les résultats. Enfin, une autre étude a conclu que l'immunité conférée par les anticorps neutralisants restait forte après une dose de vaccin ou une infection dans les 6 derniers mois, et ce même contre les nouveaux sous-lignages BQ.1.1, XBB et BF.7 (9). Un suivi des campagnes de vaccinations actuelles permettra d'évaluer si les vaccins bivalents améliorent l'efficacité vaccinale contre les sous-lignages d'Omicron circulant aujourd'hui.

Les sous-lignages d'Omicron BQ.1*(dont BQ.1.1*) et XBB* circulent largement dans certaines parties du monde et n'ont pas été associés à des signaux préoccupants en terme de présentation clinique ou de sévérité. Une étude chez le hamster a observé une sévérité similaire ou plus faible pour BQ.1.1 par rapport à BA.5 (10). En cohérence avec les résultats précédents obtenus avec des pseudovirus, une nouvelle étude montre l'absence, ou une très forte diminution, de la neutralisation *in vitro* de souches de BQ.1.1 et XBB issues de prélèvements cliniques par de nombreux anticorps monoclonaux, seuls ou combinés (timdevimab-casirivimab, tixagevimab-cilgavimab, sotrovimab, et bebtelovimab) (11). Les traitements antiviraux disponibles (remdesivir, molnupiravir et nirmatrelvir) ont montré une efficacité identique *in vitro* contre BQ.1.1 et XBB.

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

Point d'attention : la grève des laboratoires de biologie médicale en France a affecté les volumes de séquençages réalisés au cours des semaines S44 et S46, en particulier pour les enquêtes Flash. Cependant, les tendances de circulation des variants dans ces enquêtes Flash à l'échelle nationale sont cohérentes avec les semaines précédentes et suivante. Les données Flash S44 et S46 sont donc incluses dans cette analyse de risque mais doivent être interprétées avec précaution. Les mêmes précautions sont de mise pour les données disponibles en open data, en particulier les données disponibles sur GISAIID qui ne font pas la distinction entre enquêtes Flash et autres indications de séquençage.

4.1. 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 S48-2022 (28/11), il représentait 100% des séquences interprétables en France métropolitaine (sur 1 213 séquences interprétables, données non consolidées de la base EMERGEN au 12/12/2022). Le VOC Delta n'a plus été détecté depuis l'enquête Flash S35-2022 (29/08).

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S44 - Flash S48-2022, France métropolitaine.

Variant	Classement	Flash S44 [#] (31/10/2022)		Flash S45 (07/11/2022)		Flash S46 [#] (14/11/2022)		Flash S47 (21/11/2022)		Flash S48 [#] (28/11/2022)	
		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	511	100,0	1555	100,0	775	100,0	2102	100,0	1213	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 S44 : 511 ; Flash S45 : 1 555 ; Flash S46 : 775 ; Flash S47 : 2 102 ; Flash S48 : 1 213
 # Les données de Flash S48 sont préliminaires, Flash S44 et Flash S46 ont été impactées par la grève des laboratoires de biologie médicale
 * 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 S48-2022 (28/11), BA.5 (tous ses sous-lignages inclus) représentait 92% des séquences interprétables (données EMERGEN au 12/12/2022). A ce jour on dénombre plus d'une centaine de sous lignages au sein de BA.5. Parmi eux, le sous lignage BQ.1.1 est le plus détecté. Il représente (tous sous lignages inclus) 62% des séquences de l'enquête Flash S48-2022, suivi par BF.7 (6%), BQ.1 (5%) et BA.5.2 (2%). L'augmentation de BQ.1.1* se poursuit à un rythme constant avec 48%, 53%, 60% et 62% des séquences interprétables des enquêtes Flash S45, S46, S47 et S48, respectivement. Cette augmentation de la détection de BQ.1.1* est observée dans toutes les régions de France métropolitaine. La détection du sous lignage BQ.1 (sans prendre en compte ses sous-lignages) se stabilise autour de 4 % depuis Flash S41. On observe une diminution progressive de la détection de BF.7 au cours des dernières enquêtes Flash avec 10%, 10%, 8% et 6% au cours de Flash S45, S46, S47 et S48-2022, respectivement.

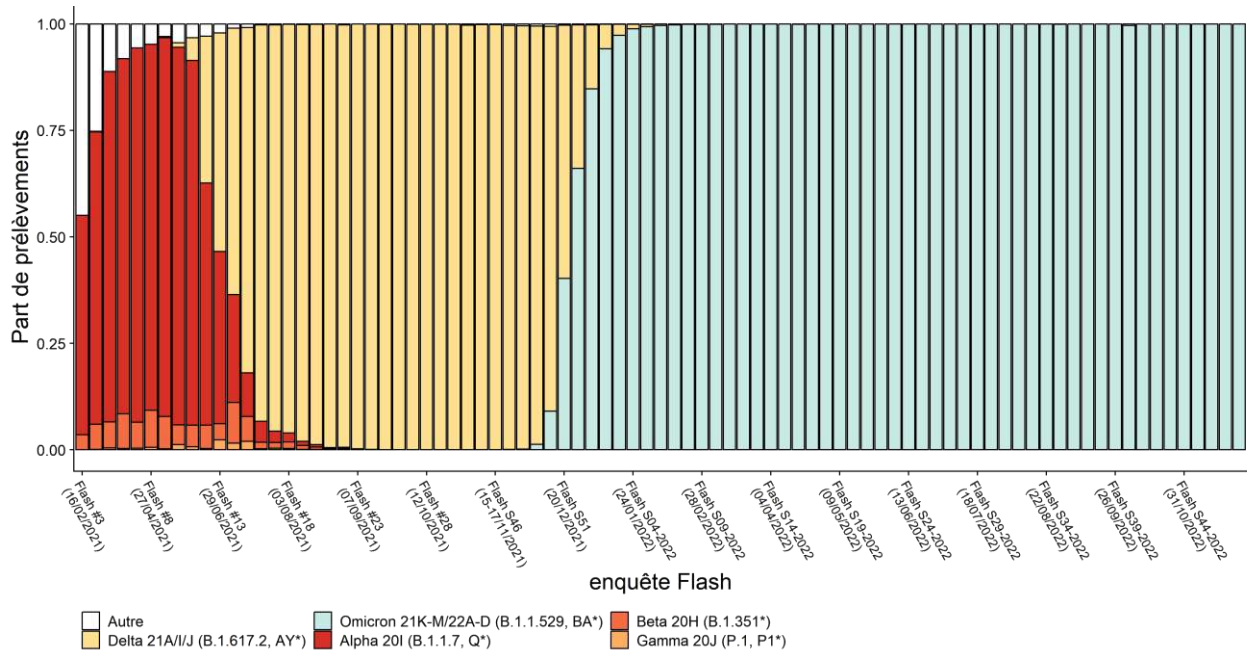


Figure 1 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 12/12/2022). Les données de Flash S48-2022 sont préliminaires. Flash S44 et Flash S46 ont été impactées par la grève des laboratoires de biologie médicale.

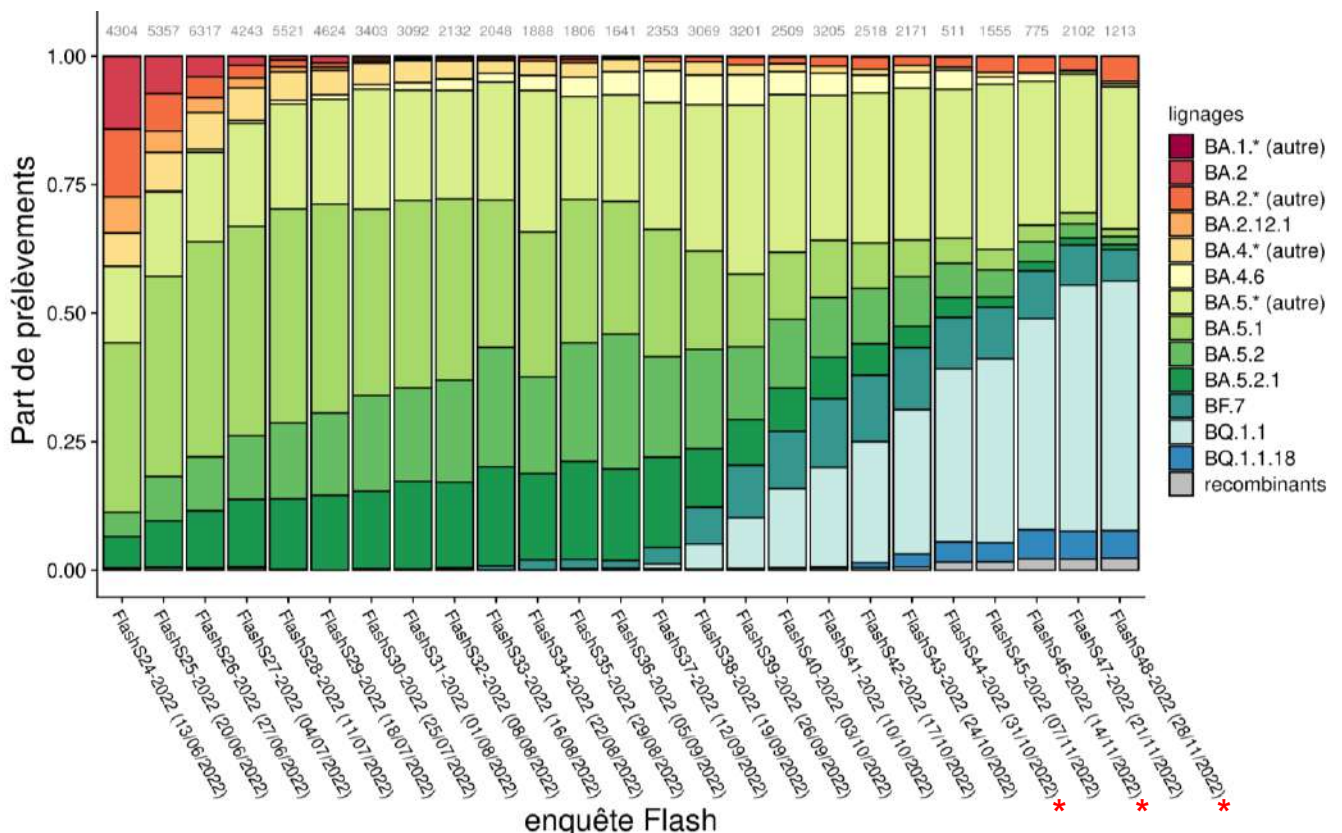


Figure 2 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 12/12/2022). Les sous-lignages de BA.1, BA.2, BA.4 et BA.5 qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « (autres) ». Le nombre total de séquences interprétables par enquête Flash est indiqué en gris en haut du graphe.

* Les données de Flash S48-2022 sont préliminaires. Flash S44 et Flash S46 ont été impactées par la grève des laboratoires de biologie médicale et doivent être interprétées avec prudence.

BA.4 (tous ses sous-lignages inclus) est aujourd'hui détecté à des niveaux faibles, avec 1% des séquences interprétables de l'enquête Flash S48-2022. Le recombinant XBB*, qui circule largement en Asie, est détecté à bas bruit en France métropolitaine. La majorité des séquences XBB* correspondent à son sous-lignage XBB.1, initialement détecté au cours de Flash S41 et qui s'est stabilisé à des niveaux faibles au cours des dernières enquêtes Flash : 1% pour Flash S45 et 2% pour Flash S46 à S48.

4.2. Dans les DROM

On retrouve aujourd'hui la **prédominance d'Omicron, BA.5 et de ses sous lignages dans tous les DROM** :

- En **Martinique**, Omicron représente 100% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S04-2022 (sur un total de 874 séquences interprétables). Le sous-lignage d'Omicron BA.5* circule de manière quasi exclusive depuis Flash S29 -2022. Une séquence du recombinant XBB a été détectée au cours de Flash S47-2022 et près de 14 séquences de BQ.1.1 ont été détectées entre Flash S43 et Flash S48.
- En **Guadeloupe**, Omicron représente 100% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S05-2022 (sur un total de 470 séquences interprétables). A ce jour, 8 séquences de BQ.1.1 ont été détectées au cours des enquêtes Flash dont la dernière remonte à Flash S43. On note une séquence de BF.7 au cours de Flash S43.
- En **Guyane**, les 718 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 qui représente depuis l'enquête Flash S45 plus de la moitié des séquences interprétables.
- A **La Réunion**, Omicron est le seul variant détecté au cours d'enquêtes Flash depuis Flash S06-2022 (sur un total de 3 046 séquences interprétables). Le sous-lignage d'Omicron majoritaire est BA.5*, avec 75% des séquences de Flash S46-2022. Quatre séquences BQ.1.1, une séquence BF.7 et deux séquences du recombinant XBB.1 ont été détectées au cours de Flash S46.
- 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).

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.

5. Evolution de la détection des mutations d'intérêt

5.1. 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 0,1% en S49 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 S49 était de 99% (comme en S48).
- La proportion de détection de **mutations en position L452 (C1)** s'est stabilisée à des niveaux élevés. En S49, les mutations en position L452 étaient détectées dans 93% des prélèvements criblés pour cette mutation (comme en S48).

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 DOM. 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, dont BA.2.75* et XBB*, devraient avoir en criblage un profil A0C0D1.

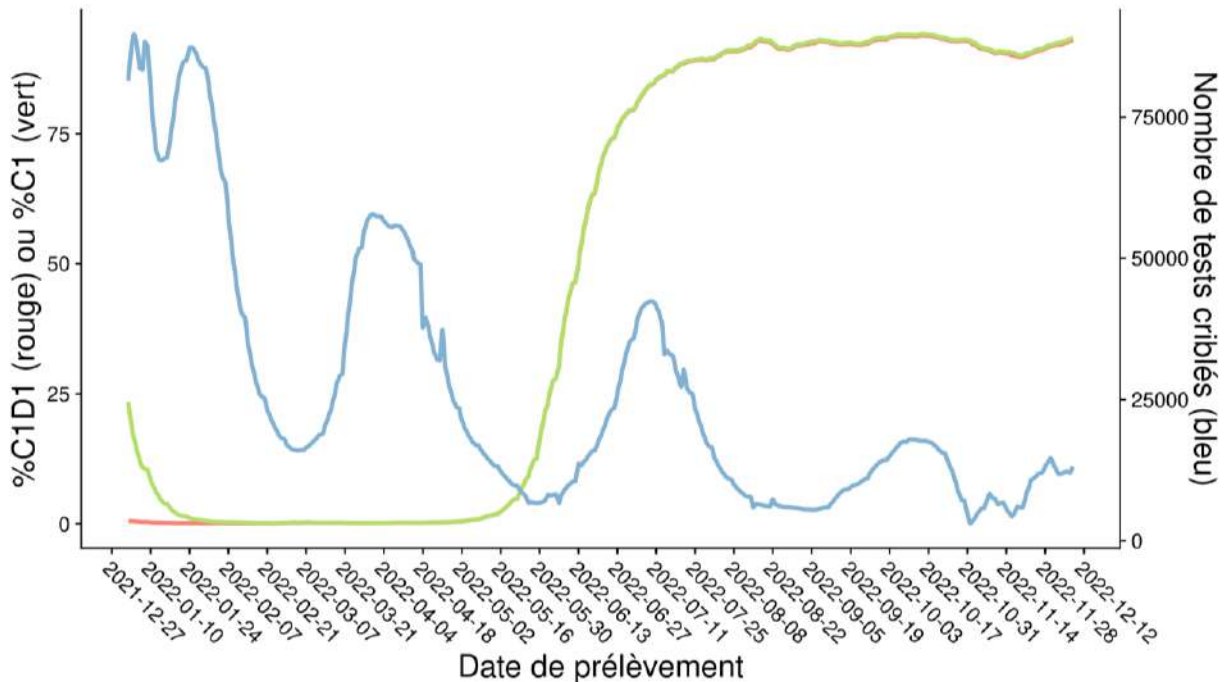


Figure 3 : Proportions de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés C1 (présence de mutations en position L452, courbe verte) et C1D1 (présence de mutation en position L452 et d'une mutation spécifique d'Omicron, courbe rouge), et nombre total de tests criblés (courbe bleue), par semaine de prélèvement (source : SIDEV, au 12/12/2022).

5.2. 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). A noter que la sensibilité de la détection de mutations dans les données de séquençages est fortement impactée par la qualité des séquences, ce qui peut donner des résultats légèrement différents entre les données par mutation et les données par lignage.

La détection de la mutation R346T, dont une augmentation de la détection avait été notée dans les précédentes analyses de risque, semble se stabiliser à des niveaux élevés avec 65% et 59% des séquences interprétables des enquêtes Flash S47 et S48-2022, respectivement. La majorité des mutations R346T sont détectées chez le sous-lignage BQ.1.1 et ses sous-lignages, avec 62% des séquences R346T de Flash S48-2022. Les autres mutations de cette position, R346I et R346S, se sont stabilisées à des niveaux faibles avec 0,4% et 0,7% des séquences interprétables de Flash S48-2022, 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, 12).

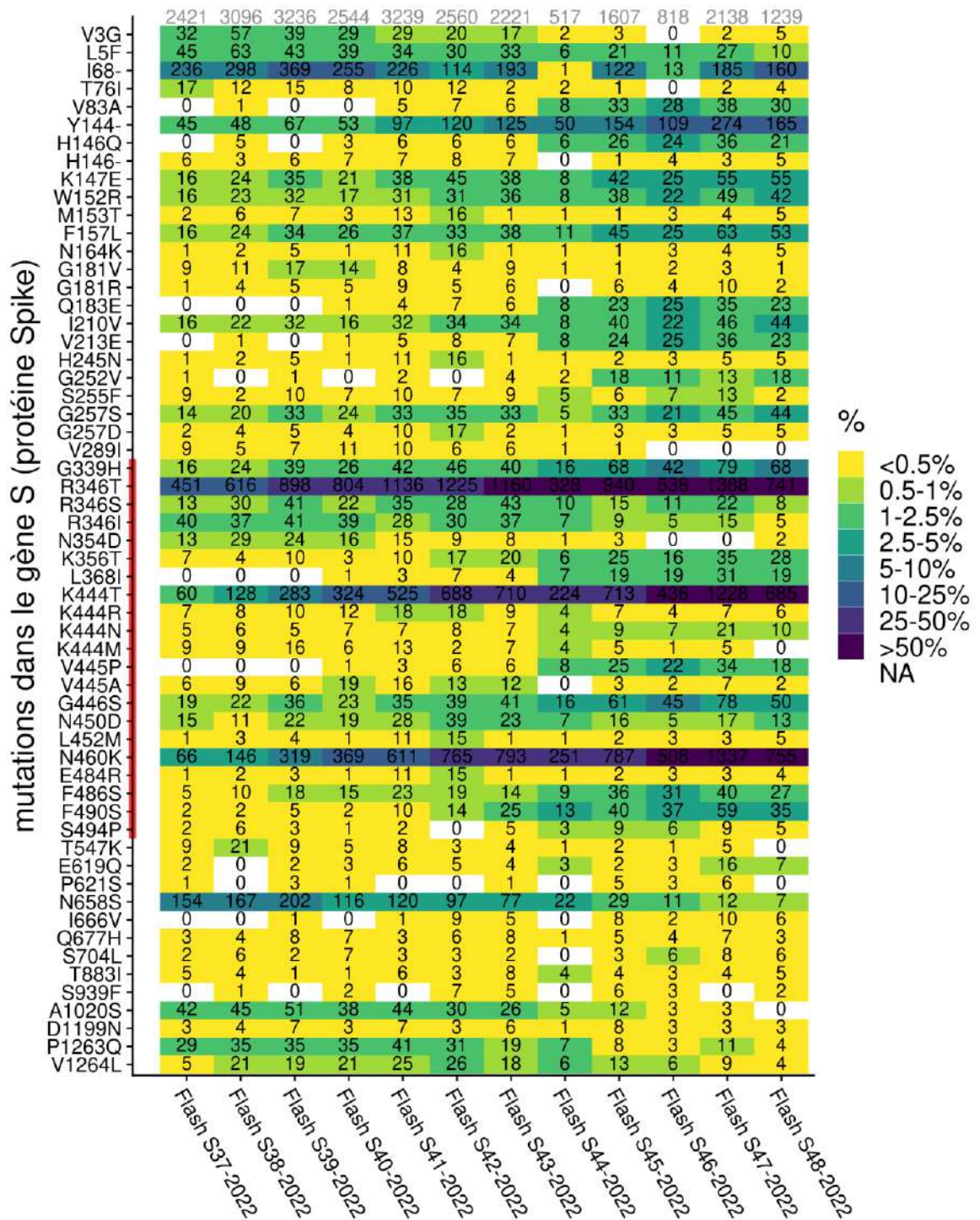


Figure 4 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 12/12/2022). Les nombres sur le graphique correspondent au nombre de séquences portant cette mutation et le gradient de couleur le pourcentage des séquences interprétables. Le nombre total de séquences interprétables par enquête Flash est indiqué en gris en haut du graphe. Les mutations incluses ont été détectées dans >0,3% 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 S48-2022 sont préliminaires. Flash S44 et S46 ont été impactées par la grève des laboratoires de biologie médicale et doivent être interprétées avec prudence.

Une dynamique similaire de stabilisation est observée pour les mutations K444T et N460K, avec 57% et 55% au cours de Flash S47 et S48-2022 pour K444T, et 63% et 61% au cours de ces deux enquêtes Flash pour N460K, respectivement. Ces deux mutations sont aussi portées majoritairement par BQ.1.1*.

6. Conclusion au 14/12/2022

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. Ces sous-lignages circulants voient eux-mêmes l'émergence en parallèle de nombreux nouveaux sous-lignages. Cette situation de co-circulation et de diversification 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 d'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. Les sous-lignages de BA.5 restent dominants par rapports aux sous-lignages de BA.4 et BA.2 qui circulent à des niveaux faibles. Parmi eux, la détection de **BQ.1.1* continue de progresser en France et dans d'autres pays d'Europe** mais à un rythme plus lent que ce qui a pu être observé pour d'autres sous-lignages d'Omicron (remplacement de BA.1 par BA.2 puis BA.2 par BA.5). En France, la dynamique épidémique est à la hausse depuis mi-novembre. Les caractéristiques de BQ.1.1*, qui possède la transmissibilité la plus élevée des sous-lignages d'Omicron et possiblement un échappement supplémentaire à la réponse immunitaire, peuvent jouer un rôle dans cette reprise. De nombreux autres facteurs sont cependant impliqués. Aucun signal clinique préoccupant n'a été associé à BQ.1.1*, que ce soit en France ou à l'international. L'efficacité des traitements par anticorps monoclonaux est cependant impactée, en particulier une perte complète d'activité de l'Evusheld.

En plus de l'augmentation des indicateurs COVID-19, la France fait actuellement face à une forte circulation du VRS (bronchiolite) et à un démarrage précoce de l'épidémie de grippe. Si le variant Omicron et ses sous-lignages sont caractérisés par des formes cliniques moins sévères (en partie lié à une efficacité vaccinale conservée contre les formes graves), **l'effet combiné des virus respiratoires 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 (qui sont aussi efficaces contre d'autres infections respiratoires hivernales), et les recommandations en cas de diagnostic d'infection ou de contact étroit avec un cas. L'administration d'une dose de rappel vaccinal dès que nécessaire réduit efficacement le risque de forme grave de COVID-19, et ce même contre les sous-lignages d'Omicron circulant actuellement.

Références

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
2. Cao Y, Jian F, Wang J, Yu Y, Song W, Yisimayi A, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *bioRxiv*. 2022:2022.09.15.507787.
3. Tazuin A, Nicolas A, Ding S, Benlarbi M, Medjahed H, Chatterjee D, et al. SARS-CoV-2 Omicron subvariants Spike recognition and neutralization elicited after the third dose of mRNA vaccine. *medRxiv*. 2022:2022.08.03.22278386.
4. Kurhade C, Zou J, Xia H, Liu M, Chang HC, Ren P, et al. Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5-bivalent booster. *Nat Med*. 2022.
5. Akerman A, Milogiannakis V, Jean T, Esneu C, Silva MR, Ison T, et al. Emergence and antibody evasion of BQ and BA.2.75 SARS-CoV-2 sublineages in the face of maturing antibody breadth at the population level. *medRxiv*. 2022:2022.12.06.22283000.
6. Solanki A, Cornette J, Udell J, Vasmatzis G, Riedel M. Evasive spike variants elucidate the preservation of T cell immune response to the SARS-CoV-2 omicron variant. *bioRxiv*. 2022:2022.11.04.515139.
7. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Baccolini V, De Vito C, Renzi E, Villari P, et al. COVID-19 vaccines reduce the risk of SARS-CoV-2 reinfection and hospitalization: Meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1023507.
8. Zou J, Kurhade C, Patel S, Kitchin N, Tompkins K, Cutler M, et al. Improved Neutralization of Omicron BA.4/5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent BA.4/5 Vaccine. *bioRxiv*. 2022:2022.11.17.516898.
9. Sullivan DJ, Franchini M, Senefeld JW, Joyner MJ, Casadevall A, Focosi D. Plasma after both SARS-CoV-2 boosted vaccination and COVID-19 potently neutralizes BQ1.1 and XBB. *bioRxiv*. 2022:2022.11.25.517977.
10. Ito J, Suzuki R, Uriu K, Itakura Y, Zahradnik J, Deguchi S, et al. Convergent evolution of the SARS-CoV-2 Omicron subvariants leading to the emergence of BQ.1.1 variant. *bioRxiv*. 2022:2022.12.05.519085.
11. Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *New England Journal of Medicine*. 2022.
12. 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.