
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 11/01/2023, n°36

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 11/01/2023.....	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
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.....	8
4.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt.....	8
4.1.	Mutations ciblées par la stratégie de criblage mise en place en France	8
4.2.	Mutations identifiées via les données de séquençage.....	10
5.	Conclusion au 11/01/2023	12
	Références.....	13

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 11/01/2023

Classement des variants (Tableau 1) :

- A ce jour, 1 variant est classé comme VOC circulant et 4 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 26/12/2022.
- Au sein du variant Omicron, le sous-lignage BA.5 est majoritaire depuis plusieurs mois : il représentait (tous ses sous-lignages inclus) 90% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 26/12/2022. 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* semble se stabiliser en France métropolitaine avec 67%, 68%, 67% et 69% des séquences interprétables des enquêtes Flash S49, S50, S51 et S52, respectivement. Cette tendance à la stabilisation est aussi observée à l'international. Aucun signal clinique préoccupant n'a été associé à BQ.1.1*, mais ce sous-lignage échappe très fortement aux traitements par anticorps monoclonaux.
- Une augmentation de la circulation de XBB.1.5, sous-lignage du recombinant XBB*, a été observée aux Etats-Unis. Les autorités américaines n'ont pas observé de signaux particulier en terme de sévérité. XBB.1.5 semble circuler à bas bruit en France métropolitaine. Il a été détecté initialement au cours de Flash S48-2022 et demeure depuis à des niveaux faibles (moins de 1%).
- La situation en Chine fait l'objet d'une attention internationale soutenue, la circulation intense du SARS-CoV-2 observée actuellement étant un facteur susceptible de favoriser l'émergence de nouveaux variants. A ce stade, les variants identifiés en Chine (majoritairement BA.5.2 et BF.7) ont déjà circulé dans le reste du monde.

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 52 (26/12/2022-01/01/2023) était de plus de 98% 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), reste à des niveaux élevés avec 84% en semaine 01.
- La dynamique des mutations détectées par séquençage est cohérente avec celles des lignages circulants : niveaux élevés de R346T, N444T et N460K portées par BQ.1.1* ; augmentation de K147E, W152R, F157L, I210V, G257S, G339H, G446S, K356T et F490S associées à BA.2.75* ; augmentation à des niveaux faibles de V83A, H146Q, Q183E, V213E, L368I et V445P présentes chez XBB*.

Tableau 1 : Classement des variants au 11/01/2023 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 S52-2022)	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 11/01/2023.

* indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

Enquête Flash S52-2022 réalisée le 26/12/2022 : données sur 591 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% (95 723 / 95 992) des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID entre le 10/12 et le 09/01/2023 (données au 09/01/2023). 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 circulants

Au 09/01/2023, le **sous-lignage BA.5** (tous ses sous-lignages inclus) **est le plus détecté à l'échelle mondiale avec 69%** (66 448 / 95 992) des séquences déposées sur GISAID entre le 10/12 et le 09/01/2023, contre 80% (214 357 / 268 919) entre le 10/11 et le 09/12/2022 (données cov-spectrum.org à partir de la base GISAID au 09/01/2023). BQ.1*, sous-lignage majoritaire de BA.5 à l'échelle mondiale, tends à se stabiliser. Parmi les séquences déposées sur GISAID entre le 10/12/2022 et le 09/01/2023, 48% appartenaient à BQ.1*,

dont 29% à son sous-lignage BQ.1.1* (contre 40% BQ.1* dont 22% BQ.1.1* entre le 10/11 et le 09/12/2022, données au 09/12/2022). Le sous-lignage BA.4 continue d'être détecté mais à des niveaux faibles : il représentait (tous sous-lignages inclus) moins de 1% (617/ 95 992) des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 10/12 et le 09/01/2023, contre 2% (4 198/ 268 919) entre le 10/11 et le 09/12/2022. BA.2.75* continue de circuler, avec 12% (11 321 / 95 992) des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 10/12 et le 09/01/2023, contre 9% (22 917/ 268 919) entre le 10/11 et le 09/12/2022. **La situation actuelle est caractérisée par une diversification génétique importante et rapide au sein du variant Omicron et de ses sous-lignages circulants, et différents sous-lignages circulent à différents niveaux selon les régions du monde.** En Europe, le sous-lignage majoritaire depuis plusieurs semaines est BQ.1.1 avec près de 38% des séquences déposées entre le 10/12/2022 et le 09/01/2023 selon cov-spectrum au 09/01/2023.

Une augmentation rapide de la détection de XBB.1.5 a été rapportée par le CDC américain au cours du mois de décembre 2022 (2). Aux Etats-Unis, XBB.1.5 représentait respectivement 12%, 18% et 28% des séquences entre le 17/12/2022 et le 01/01/2023, selon les dernières données publiées par le CDC. Il circule majoritairement dans l'Etat de New York ce qui impacte les chiffres nationaux. A l'échelle du pays, BQ.1.1 reste cependant majoritaire avec 34 % des séquences produites entre le 31/12/2022 et le 07/01/2023. En combiné, plus de 80% des résultats de séquençage générés aux Etats-Unis durant cette période correspondent aux lignages BQ.1, XBB.1.5 et BQ.1.1. **Dans le reste du monde, XBB.1.5 n'est encore détecté qu'à des niveaux faibles.** Après les Etats-Unis, les pays ayant déposé le plus grand nombre de séquences de XBB.1.5 sur GISAID sont le Royaume-Uni (196 séquences), le Danemark (87 séquences) et le Canada (42 séquences), ce qui reflète plutôt l'activité de séquençage de ces pays qu'une circulation importante de XBB.1.5. Aucun signal de sévérité n'a été à ce jour associé à XBB.1.5 aux Etats-Unis, et de plus amples données sont nécessaires pour pouvoir évaluer sa compétitivité dans d'autres pays. L'ECDC évoque la possibilité d'un impact de XBB.1.5 sur la circulation du SARS-CoV-2 en Europe, mais juge que le manque de données rend l'évaluation de cet impact très incertaine (3).

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

Les sous-lignages 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 ou des virus recombinants ont montré une résistance accrue à la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux et post-infection (4-6). Les données de séroneutralisation ont montré une meilleure neutralisation de BQ.1.1* et XBB* (quoique toujours 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 (6, 7). Ces résultats sont à relativiser car les sérums utilisés étaient collectés à différents délais post-vaccination, ce qui peut biaiser les résultats. Ces résultats ont été confortés plus récemment par une seconde étude (6). Concernant les anticorps monoclonaux thérapeutiques, le sotrovimab conserve une certaine activité contre BA.2.75.2, BQ.1 et XBB (similaire à BA.2/BA.5), mais est moins actif contre BQ.1.1. L'Evusheld /AZD7442 et les anticorps monoclonaux qui le composent (Cilgavimab Tixagevimab) ont perdu toute activité contre BA.2.75.2, BQ.1, BQ.1.1 et XBB. Enfin, le Bebtelovimab, bien que toujours actif contre BA.2.75, a également perdu toute activité neutralisante contre les variants BQ.1, BQ.1.1 et XBB (8).

Le sous-lignage XBB.1.5 porte sur sa protéine Spike la mutation 486P, alors que son lignage parental XBB* possède la mutation 486S. De par sa localisation dans le RBD (« receptor-binding domain », domaine d'interaction de la protéine Spike avec son récepteur ACE2 et cible privilégiée des anticorps), cette mutation pourrait contribuer aux caractéristiques de XBB.1.5. Une étude *in vitro* a montré une affinité de liaison de la protéine Spike de XBB.1.5 pour son récepteur ACE2 nettement supérieure à celle de XBB/XBB.1 (9). La force de l'interaction protéine Spike/ACE2 est un facteur pouvant impacter la transmissibilité de XBB.1.5, mais d'autres études sont nécessaires pour l'évaluer plus précisément. Même si le mécanisme sous-jacent n'est pas clairement identifié, cette étude a aussi mis en évidence une capacité de neutralisation de pseudovirus

légèrement supérieure pour XBB.1.5 comparé à XBB.1 par des plasmas de personnes vaccinées par CoronoVac ou un vaccin ARN messenger puis infectées par un BA* ou BF.7. Pour ce qui est des options thérapeutiques, Evusheld et Bebtelovimab n'ont pas pu neutraliser XBB.1.5 (comme XBB.1), tandis que Sotrovimab conservait une faible activité. SA55, un anticorps monoclonal à large spectre en développement, reste toujours très efficace.

Suivi renforcé de la situation en Chine

Une attention internationale particulière s'est portée récemment sur la Chine suite à la levée de sa politique zéro COVID et une augmentation de la circulation du SARS-CoV-2 dans le pays. La Chine a déposé sur GISAID au cours des deux dernières semaines environ 900 séquences collectées après le 1er novembre 2022. En complément des séquences publiées par la Chine, des séquences obtenues par d'autres pays à partir d'échantillons de voyageurs revenant de Chine ont également été analysées (10). Plusieurs sous-lignages d'Omicron ont été retrouvés à tels que BA.5.2, BF.7, BQ.1 et BA.2.75. BA.5.2 et BF.7 étaient les plus détectés entre le 10/12/2022 et le 09/01/2023, avec respectivement 34% et 28%, soit à eux deux plus de la moitié des séquences déposées. En comparaison, sur la période du 10/11/2022 au 09/12/2022, BA.5.2 et BF.7 étaient déjà majoritaires avec 29% et 30% des séquences (données cov-spectrum à partir de la base GISAID au 09/01/2023). Ces résultats sont assez similaires à ceux des voyageurs revenant de Chine, chez lesquels BA.5.2 et BF.7 étaient également majoritaire (11). BA.5.2 et BF.7, ainsi que les autres sous-lignages détectés dans les séquences de Chine, ont déjà circulé en Europe mais circulent aujourd'hui à des niveaux plus faibles qu'en Chine : 1% et 4 % des séquences pour BA.5.2 et BF.7 entre le 10/12/2022 et le 09/01/2023 (données cov-spectrum au 09/01/2023). **Les variants circulants actuellement en Chine restent donc très similaires à ceux circulant dans le reste du monde et ne présentent pas de profil mutationnel particulier.** L'OMS préconise la transparence dans le suivi épidémiologique du SARS-CoV-2 à tous les Etats et particulièrement à la République populaire de Chine. Elle exhorte à tous les pays de rester vigilants, à surveiller et à rendre compte des séquences, ainsi qu'à mener des analyses indépendantes et comparatives des différentes sous-lignages d'Omicron (12).

Le 4 janvier 2023, les pays de l'UE se sont accordés sur une approche de précaution coordonnée en réaction aux dernières évolutions liées à la COVID-19 en Chine. L'objectif était de disposer de données suffisantes et fiables sur les variants circulants et émergents en Chine et de contrôler autant que possible les importations (13). Différentes mesures ont été proposées : imposer le port du masque aux passagers de Chine, contrôler les eaux usées des avions et réaliser des tests suivis d'un séquençage dans les aéroports d'arrivée. En France, des mesures complémentaires aux stratégies déjà en place ont été élaborées (14). Ces mesures concernent, pour la surveillance des variants, le dépistage aléatoire et volontaire des personnes en provenance de Chine avec le séquençage systématique des prélèvements positifs, l'incitation des laboratoires de ville à faire séquencer les cas ayant récemment séjourné en Chine et l'évaluation de la faisabilité du séquençage des eaux usées des avions.

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 S52-2022 (26/12), il représentait 100% des séquences interprétables en France métropolitaine (sur 591 séquences interprétables, données non consolidées de la base EMERGEN au 09/01/2023).

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S48 - Flash S52-2022, France métropolitaine.

Variant	Classement	Flash S48 (28/11/2022)		Flash S49 (05/12/2022)		Flash S50 (12/12/2022)		Flash S51 [#] (19/12/2022)		Flash S52 [#] (26/12/2022)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Omicron 21K-M/22A-D (B.1.1.529, BA.*)	VOC circulant	3227	99,9	3986	99,9	2694	100,0	1355	99,8	591	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
Delta 21A/I/J (B.1.617.2, AY.*)	VOC non circulant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autre		1	0,1	4	0,1	0	0	3	0,2	0	0

Nombre de séquences interprétables : Flash S48 : 3 228 ; Flash S49 : 3 990 ; Flash S50 : 2 694 ; Flash S51 : 1 358 ; Flash S52 : 591. # Les données de Flash S51 et S52 sont préliminaires * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

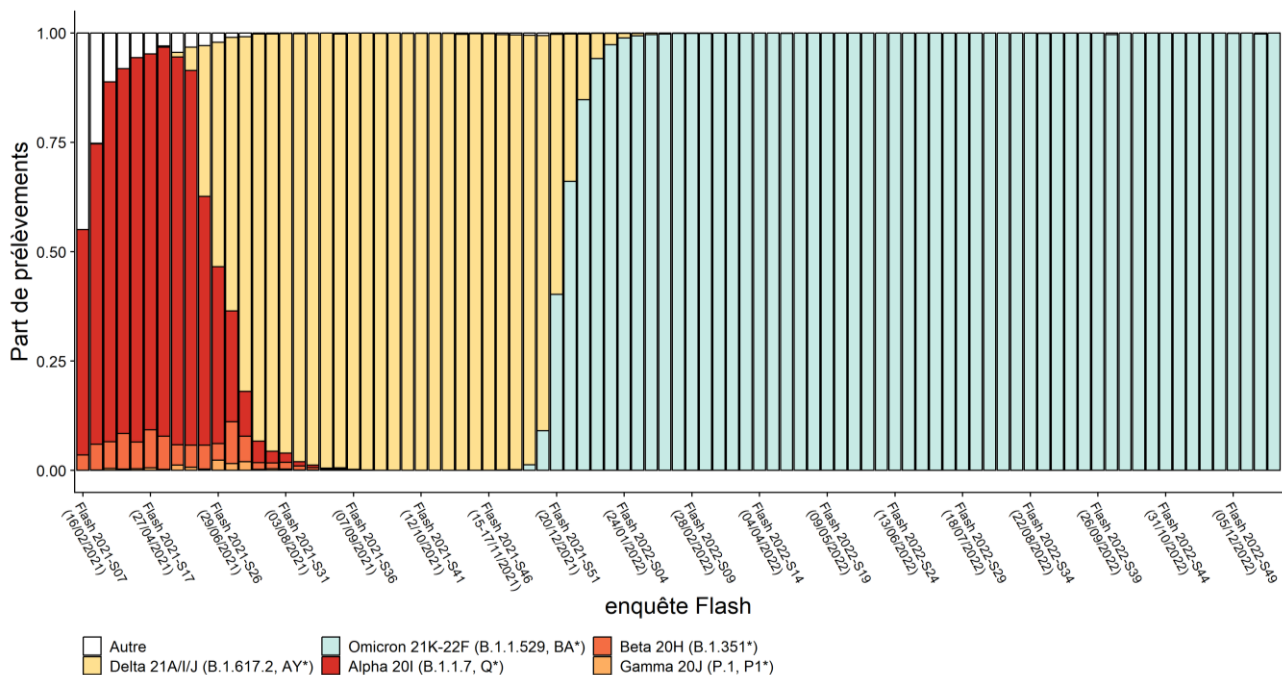


Figure 1 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 09/01/2023). Les données de Flash S51 et S52-2022 sont préliminaires.

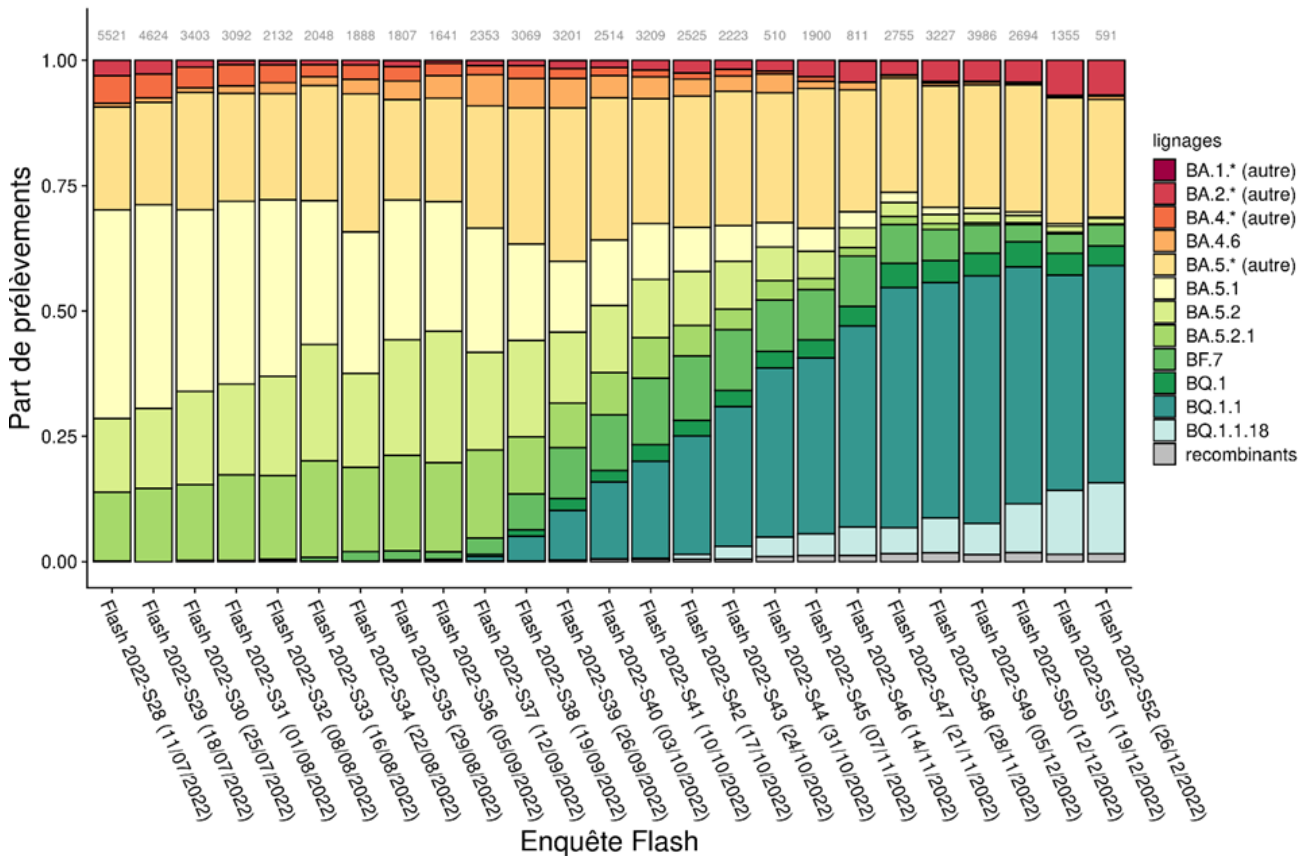


Figure 2 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 09/01/2023). Les sous-lignages de BA.1, BA.2, BA.4 et BA.5 qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « (autres) ». Les recombinants entre différents variants ou différents sous-lignages d'Omicron (dont XBB* mais aussi XBC, XCF, etc...) sont regroupés dans la catégorie « recombinants ». Le nombre total de séquences interprétables par enquête Flash est indiqué en gris en haut du graphe. Les données de Flash S51 et S52-2022 sont préliminaires.

Au sein du VOC Omicron, **BA.5 est majoritaire depuis maintenant plusieurs mois** (Figure 2). Au cours de l'enquête Flash S52-2022 (26/12), BA.5 (tous ses sous-lignages inclus) représentait 90% des séquences interprétables (données EMERGEN au 09/01/2023). 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) 69% des séquences de l'enquête Flash S52-2022, suivi par BF.7 (5%), BQ.1 (4%) et BA.5.2 (1%). La détection de BQ.1.1* semble se stabiliser avec 67%, 68%, 67% et 69% des séquences interprétables des enquêtes Flash S49, S50, S51 et S52, respectivement. La détection du sous-lignage BQ.1 (sans prendre en compte ses sous-lignages) se stabilise également autour de 4% depuis Flash S41. On observe une diminution de la détection de BF.7 et une tendance à la stabilisation à des niveaux faibles avec 6%, 3%, 4% et 4% au cours de Flash S49, S50, S51 et S52-2022, respectivement.

BA.4 (tous ses sous-lignages inclus) est aujourd'hui détecté à des niveaux faibles, avec 1% des séquences interprétables de l'enquête Flash S52-2022. En revanche, la détection des sous-lignages de BA.2 est en légère augmentation, jusqu'à 7% des séquences interprétables de l'enquête Flash S52-2022. Les sous-lignages de BA.2 circulants sont principalement des sous-lignages de BA.2.75, avec CH.1.1 (1,3%), BN.1.3 (0,8%), BN.1.2.1 (0,7%) et BN.1.4 (0,7%). Le recombinant XBB* s'est stabilisé à des niveaux faibles, et représente 1 à 1,5% des séquences interprétables depuis Flash S44-2022. Au sein de XBB*, le sous-lignage XBB.1.5, qui circule largement aux Etats-Unis, semble circuler à bas bruit en France métropolitaine. Il a été détecté initialement au cours de Flash S48-2022 et demeure depuis lors à des niveaux très faibles (moins de 1%).

3.2. 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 958 séquences interprétables). Le sous-lignage d'Omicron BA.5* circule de manière quasi exclusive depuis Flash S29-2022. Le sous-lignage BQ.1.1 y est majoritaire, depuis Flash S46 à Flash S51. Quatre séquences de BF.7 ont été détectées de Flash S45 à Flash S51.
- En **Guadeloupe**, Omicron représente 100% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S05-2022 (sur un total de 481 séquences interprétables). A ce jour, 17 séquences de BQ.1.1 ont été détectées au cours des enquêtes Flash dont la dernière remonte à Flash S49.
- En **Guyane**, les 775 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 3 182 séquences interprétables). Le sous-lignage d'Omicron majoritaire est BA.5*, avec 75% des séquences de Flash S48-2022. Cinq séquences BQ.1.1 ont été détectées au cours de Flash S49 et des séquences du sous lignage XBB.1 ont également été détecté depuis 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). Depuis Flash S45 sur les 16 séquences faite à Mayotte, la majorité (14 séquences) correspondent à XBB.1

Les données de séquençage des DROM doivent être interprétées avec précaution, car peu de séquences sont actuellement disponibles compte tenu 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 détections de **la mutation E484K (A1)** se maintient à des niveaux très faibles ; elle était de 0,1% en S01 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 S01 était de 98% (comme en S52).
- La proportion de détections de **mutations en position L452 (C1)** s'est stabilisée à des niveaux élevés. En S01, les mutations en position L452 étaient détectées dans 84% des prélèvements criblés pour cette mutation (vs 89% en S52).

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

Criblage (sur 7 jours glissants)

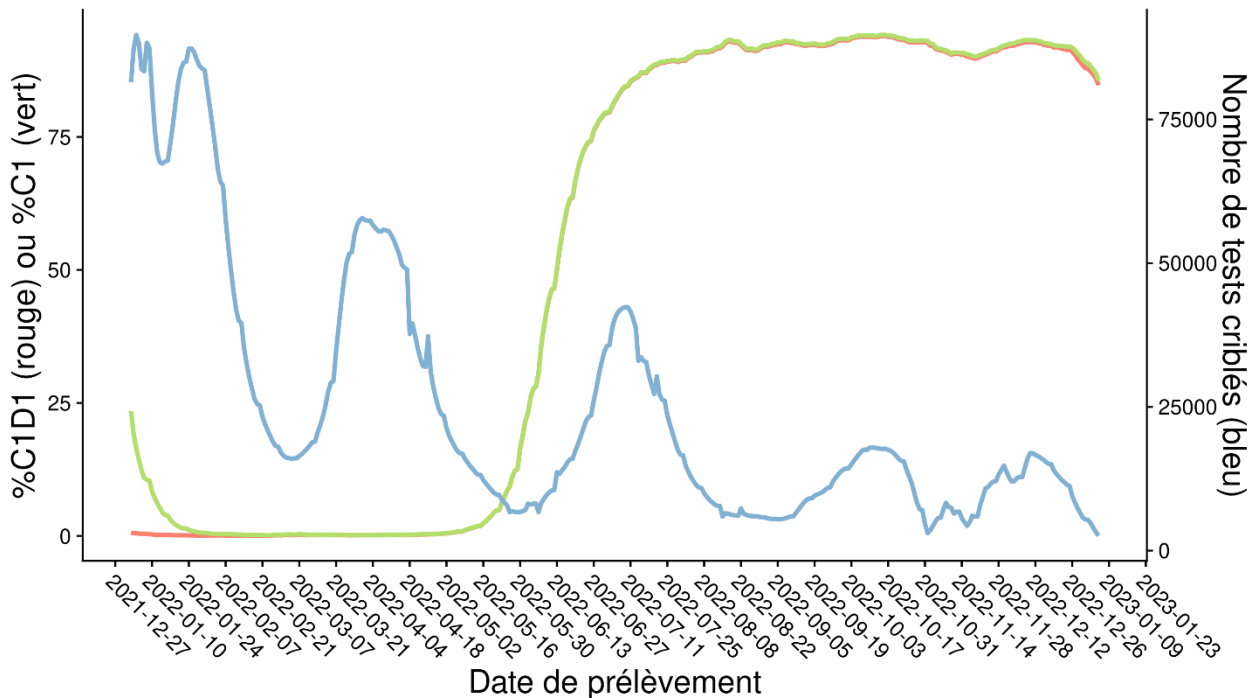


Figure 3 : Proportions de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés C1 (présence de mutations en position L452, courbe verte) et C1D1 (présence de mutation en position L452 et d'une mutation spécifique d'Omicron, courbe rouge), et nombre total de tests criblés (courbe bleue), par semaine de prélèvement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

Depuis le 26/12/2022, une diminution de la proportion de tests criblés C1 est observée dans 3 départements des **Hauts-de-France** (le Nord, le Pas-de-Calais et la Somme). Cette diminution est particulièrement rapide et importante, passant de plus de 90% de tests criblés C1 jusqu'au 25/12 dans les trois départements à 23%, 42% et 0% le 07/01 dans le Nord, le Pas-de-Calais et la Somme, respectivement. Les tests criblés C0 correspondent à des profils A0C0D1, et sont responsables de la baisse observée sur les données nationales. A noter que les volumes de tests criblés dans ces trois départements sont plus faibles que la normale sur cette période, ce qui peut impacter la robustesse des résultats. Parmi les variants détectés dans les Hauts-de-France au cours des dernières enquêtes Flash, plusieurs sous-lignées de BA.2.75 (majoritairement BN.1* mais aussi BM*, BN.3, BR.2, CH.1 et CJ.1) et les recombinants XBB.1 correspondent à un profil C0 en criblage. Parmi ces variants, les sous-lignées de BA.2 sont les plus détectées (5,6% des séquences interprétables de l'enquête Flash S52-2022 contre 0,8% pour les recombinants XBB*), mais on n'observe pour l'instant pas de tendance à l'augmentation pouvant expliquer la diminution des criblages C1.

Ce signal a été suivi par la cellule régionale Hauts-de-France de Santé publique France afin de déterminer s'il était lié à un problème de tests de criblage (lot de tests ayant une sensibilité plus faible, problème dans la remontée des données) ou s'il reflétait une modification des variants circulants. Un problème technique a été identifié dans la remontée de données SI-DEP par un groupement de laboratoires de la région et pourrait être responsable de la hausse soudaine de tests criblés C0. Des corrections sont en cours et l'évolution des résultats des données de criblage sera suivie dans les prochaines semaines.

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). 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.

Parmi le panel de mutations analysées, les mutations R346T, N444T et N460K sont le plus fréquemment détectées. La détection de ces trois mutations a augmenté à un rythme régulier entre Flash S41 et Flash S52-2022 : de 49% à 84% pour R346T, de 16% à 78% pour K444T et de 19% à 86% pour N460K. **Ces trois mutations sont portées majoritairement par BQ.1.1 et ses sous-lignages, dont la diffusion explique l'augmentation de détection.** Mais ces trois mutations sont aussi détectées chez d'autres sous-lignages : BF.7* pour R346T, d'autres sous-lignages de BA.5 pour K444T, BN.1* et XBB* pour N460K. De par leur localisation au sein du RBD (receptor-binding domain, qui permet l'interaction de la protéine Spike du SARS-CoV-2 avec son récepteur cellulaire ACE2), ces trois mutations peuvent avoir un impact sur les caractéristiques des variants qui les portent (en particulier transmissibilité et échappement à la réponse immunitaire). Elles ont été associées *in vitro* à une diminution supplémentaire de la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux et post-infectieux, qui peut induire un échappement plus important à la réponse immunitaire et procurer un avantage compétitif aux variants qui les portent (15, 16). Elles ont émergé indépendamment chez plusieurs variants, illustrant un phénomène de convergence évolutive.

La détection d'une délétion en position 144 (Y144-) est en augmentation sur la période considérée, de 3% des séquences interprétables de l'enquête Flash S41 à 25% pour Flash S52-2022. Cette délétion était présente chez le variant Alpha et chez les sous-lignages BA.1 d'Omicron. Aujourd'hui, Y144- est détectée chez 15% des séquences BQ.1.1*, d'après les données de la base EMERGEN au 09/01/2023. Mais d'autres sous-lignages d'Omicron portant cette mutation sont aussi détectées, dont BA.5.3.1, d'autres sous-lignages de BQ.1*, et les recombinants XBB*. Y144- est situé dans le domaine N-terminal (NTD) de la protéine Spike du SARS-CoV-2 constituant une cible privilégiée des anticorps neutralisants. Une étude *in vitro* a montré un échappement supplémentaire aux anticorps neutralisants des sous-lignages BQ.1.1.10 et BA.4.6.3 (portant Y144-) par rapport à leurs sous-lignages parentaux (n'ayant pas cette délétion) (16). Y144- pourrait aussi être impliquée dans l'échappement de XBB* aux anticorps post-vaccinaux, post-infection ou monoclonaux.

Plusieurs mutations présentes chez des sous-lignages de BA.2.75 sont aussi en augmentation entre Flash S41 et Flash S52-2022 : K147E (0,3% à 7%), W152R (1% à 6%), F157L (1% à 8%), I210V (1% à 5%), G257S (1% à 7%), G339H (1% à 8%), G446S (1% à 8%), K356T (0,3% à 4%) et F490S (0,3% à 6%). Ces mutations sont détectées majoritairement chez les sous-lignages BA.2.75.2, BM*, BN*, BR*, CH* et CJ*. Si la majorité de ces sous-lignages sont détectés à des niveaux faibles, BN.1 et ses sous-lignages sont en augmentation sur les dernières enquêtes Flash (4% des séquences interprétables de Flash S52-2022, données EMERGEN au 09/01/2022). Certaines de ces mutations sont aussi portées par les recombinants XBB* (G339H, G446S F490S). Il a été montré *in vitro* que K147E et W152R affectaient la reconnaissance du NTD par certains anticorps neutralisants, tandis que F157L, I210V et G257S n'avaient pas d'impact en séroneutralisation (16).

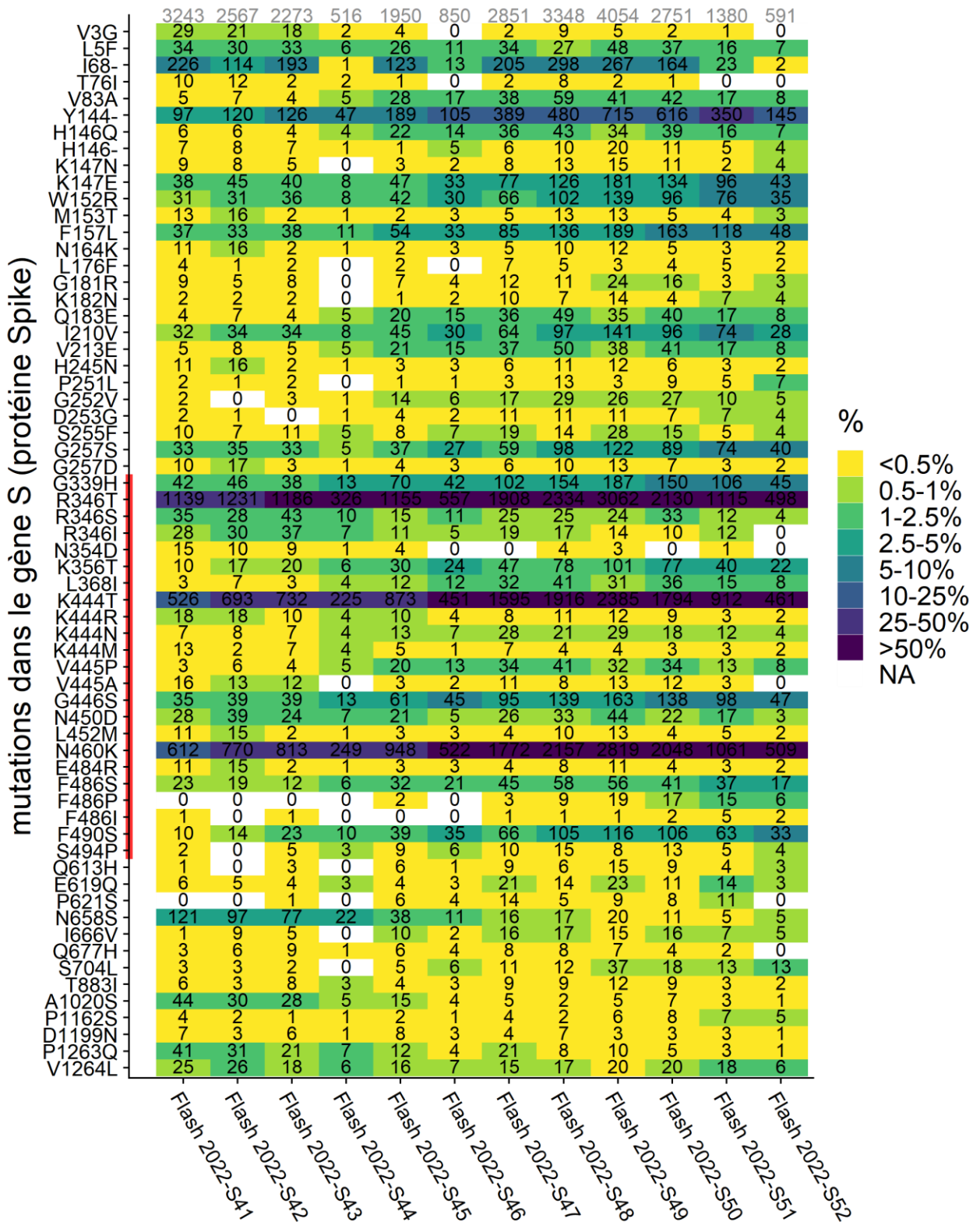


Figure 4 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 09/01/2023). Les nombres sur le graphique correspondent au nombre de séquences portant cette mutation et le gradient de couleur le pourcentage des séquences interprétables. 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 <90% 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 S52-2022 sont préliminaires. Flash S44 et S46-2022 ont été impactées par la grève des laboratoires de biologie médicale et doivent être interprétées avec prudence.

Outre les mutations mentionnées précédemment, une augmentation de la détection de **mutations associées au recombinant XBB* et à ses sous-lignages** a été observée mais avec des niveaux de détection maximums plus faibles. Il s'agit des mutations V83A (de 0,2% pour Flash S41 à 1,4% pour Flash S52), H146Q (0,2% à 1,2%), Q183E (0,1% à 1,4%), V213E (0,2% à 1,4%), L368I (0,1% à 1,4%) et V445P (0,1% à 1,4%). Ces résultats sont cohérents avec la stabilisation de la détection de XBB* entre 1 et 1,5% depuis Flash S48-2022. La combinaison de V83A et Y144- permettrait *in vitro* à XBB* d'échapper à un large panel d'anticorps neutralisants ciblant le NTD (16). Ces mutations du NTD et celles du RBD (dont G339H, R346T, V445P et F486S) confèrent à XBB* des propriétés d'évasion importantes aux anticorps, y compris aux traitements par anticorps monoclonaux. La mutation S486P, caractérisant XBB.1.5 par rapport aux autres sous-lignages de XBB*, est détectée mais à des niveaux faibles (1% des séquences interprétables de Flash S52-2022) et sans à ce stade de tendance à l'augmentation détectable. Si d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact de S486P sur les caractéristiques de XBB.1.5, cette mutation pourrait, de par sa localisation, impacter à la fois l'interaction de la protéine Spike avec son récepteur et la reconnaissance du virus par les anticorps.

5. Conclusion au 11/01/2023

Depuis son émergence fin 2021, **le VOC Omicron circule de manière hégémonique en France et à l'international**. Des sous-lignages successifs d'Omicron se sont succédés, avec des dynamiques variables dans les différents pays. Cette émergence de nouveaux lignages est une conséquence normale de l'évolution génétique continue du SARS-CoV-2. Les sous-lignages d'Omicron identifiés jusqu'ici ont gardé des caractéristiques très similaires, avec une augmentation progressive de leur échappement aux anticorps post-vaccinaux, post-infection et monoclonaux. Aujourd'hui, les sous-lignages circulants sont majoritairement issus de BA.5, avec en particulier BQ.1* qui circule très largement en Europe. Mais des sous-lignages de BA.2 continuent de circuler. **Cette situation de co-circulation et de diversification génétique a déjà été observée à plusieurs reprises depuis le début de la pandémie de COVID-19** et n'est pas en soi préoccupante. Elle est cependant surveillée de près pour anticiper au mieux une modification des caractéristiques du virus et un éventuel impact en santé publique.

Cette diversification génétique et cette co-circulation des sous-lignages d'Omicron sont aussi constatées en France. La hausse de la détection de BQ.1.1* notée dans les précédentes analyses de risque tend à se stabiliser. D'autres sous-lignages d'Omicron continuent à circuler sans être associés à des variations notables de leurs dynamiques de circulation ou à des signaux cliniques préoccupants. En revanche, **aux Etats-Unis et en particulier à New York, un signal clair d'augmentation de la détection de XBB.1.5 a été observé**. XBB.1.5 est un sous-lignage du recombinant XBB, qui a largement circulé dans certains pays d'Asie. Les données disponibles sur XBB.1.5 sont encore trop parcellaires pour évaluer de manière robuste les caractéristiques de ce sous-lignage, prédire sa diffusion dans d'autres pays et anticiper son impact. La situation aux Etats-Unis est suivie de près, mais les autorités américaines n'ont pas, à ce jour, rapporté de signaux préoccupants en termes de sévérité. La situation en Chine fait aussi l'objet d'une attention internationale soutenue, la circulation intense du SARS-CoV-2 observée actuellement étant un facteur susceptible de favoriser l'émergence de nouveaux variants. **A ce stade, les variants identifiés en Chine ont tous déjà circulé dans le reste du monde sans avoir eu un impact particulier**. S'il est probable que de nouveaux sous-lignages d'Omicron émergent suite à la circulation importante du SARS-CoV-2 en Chine, ces variants ne seront pas forcément compétitifs dans d'autres régions du monde, le statut immunologique de la population chinoise étant très différent d'autres pays. La situation est cependant suivie avec attention par les instances nationales et internationales.

Si les sous-lignages du variant Omicron circulant actuellement restent caractérisés par des formes cliniques moins sévères, cette moindre sévérité est en partie liée à une efficacité vaccinale conservée contre les formes graves. Une diminution de la protection conférée par la vaccination ou par une précédente infection, ou une circulation très importante du virus pourrait mener à un nombre important de formes sévères. Par ailleurs, **l'effet combiné du SARS-CoV-2 et des autres virus respiratoires circulant dans cette période hivernale peut encore 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, et les recommandations en cas de diagnostic d'infection ou de contact étroit avec un cas. Les gestes barrières, dont le port du masque, sont efficaces contre de nombreuses infections respiratoires hivernales. 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. CDC. COVID Data tracker weekly review 2023 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html>].
3. ECDC. Mise à jour sur les variantes du SARS-CoV-2: évaluation ECDC de la sous-lignée XBB.1.5 2023 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-sars-cov-2-variants-ecdc-assessment-xbb15-sub-lineage>].
4. 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.
5. Tauzin 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. Cell Reports. 2023;111998.
6. 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.
7. 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.
8. Touret F, Giraud E, Bourret J, Donati F, Tran-Rajau J, Chiaravalli J, et al. Enhanced neutralization escape to therapeutic monoclonal antibodies by SARS-CoV-2 Omicron sub-lineages. bioRxiv. 2022:2022.12.22.521201.
9. Yue C, Song W, Wang L, Jian F, Chen X, Gao F, et al. Enhanced transmissibility of XBB.1.5 is contributed by both strong ACE2 binding and antibody evasion. bioRxiv. 2023:2023.01.03.522427.
10. Eurosurveillance. Genomic surveillance of SARS-cov-2 positive passengers on flights from China to Italy, December 2022 2023 [Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.2.2300008?emailalert=true>].
11. Novazzi F, Giombini E, Rueca M, Baj A, Fabeni L, Genoni A, et al. Genomic surveillance of SARS-CoV-2 positive passengers on flights from China to Italy, December 2022. Eurosurveillance. 2023;28(2):2300008.
12. WHO. TAG-VE statement on the meeting of 3 January on the COVID-19 situation in China 2023 [Available from: <https://www.who.int/news/item/04-01-2023-tag-ve-statement-on-the-3rd-january-meeting-on-the-covid-19-situation-in-china>].
13. Déclaration de la présidence sur la coordination des mesures relatives aux déplacements liées à la COVID-19 2023 [Available from: <https://swedish-presidency.consilium.europa.eu/en/news/presidency-statement-on-the-coordination-of-covid-19-travel-measures/>].
14. Direction générale de la Santé. Renforcement de la surveillance génomique du sars-cov-2 notamment pour Les voyageurs en provenance de chine 2023 [Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no2023-01-_renforcement_surveillance_genomique_-_chine.pdf].
15. 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.
16. 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. Nature. 2022.