

---

**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 22/03/2023, n°38

---

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* » (**GISAID**).

La prochaine mise à jour de l'analyse de risque est prévue dans quatre semaines, sauf si la situation nécessite une publication plus précoce.

Nous remercions Bruno Lina, Etienne Simon-Lorière, Sylvie van der Werf et les cellules régionales de Santé publique France pour leur relecture.

**Table des matières**

1.	Point-clés de l'analyse de risque en date du 22/03/2023.....	2
2.	Modification du système de classement des variants .....	3
3.	Connaissances disponibles sur les variants classés .....	4
3.1.	VOC non-circulant Omicron .....	4
3.2.	Variants en cours d'investigation (variants under monitoring, VUM) .....	4
3.3.	Variants à suivre (variants of interest, VOI) .....	6
4.	Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique .....	6
4.1.	En France métropolitaine .....	6
4.2.	Dans les DROM.....	8
5.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt via les données de séquençage .....	10
6.	Conclusion au 22/03/2023 .....	12
	Références.....	12

## 1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 22/03/2023

### Classement des variants (Tableau 1) :

- Suite à la circulation exclusive d'Omicron depuis plus d'un an au niveau mondial, l'OMS a adapté son système de classement des variants. Les sous-lignages d'Omicron sont maintenant classés individuellement, en utilisant comme référence Omicron (B.1.1.529).
- A ce jour, aucun lignage n'est classé comme VOC, 1 lignage est classé comme VOI et 5 comme VUM.

Tableau 1 : Classement des variants au 22/03/2023 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)
	<b>XBB.1.5 (23A)</b> 56% des séquences (Flash S09-2023)	<b>BQ.1 (22E)</b> 19% des séquences (Flash S09-2023)
		<b>BA.2.75 (22D)<sup>1</sup></b> 1% des séquences (Flash S09-2023)
		<b>CH.1.1 (22D)</b> 5% des séquences (Flash S09-2023)
		<b>XBB (22F)<sup>2</sup></b> 15% des séquences (Flash S09-2023)
		<b>XBF</b> 3% des séquences (Flash S09-2023)

Mise à jour de l'analyse de risque au 22/03/2023.

Enquête Flash S09-2023 du 27/02/2023 (non consolidée) : 527 séquences interprétables.

La nomenclature a été adaptée suite aux adaptations du classement OMS au 15/03/2022. La description de ce nouveau système de classement est disponible ci-dessous. Chaque lignage classé inclus tous ses sous-lignages ne faisant pas l'objet d'un classement spécifique. <sup>1</sup> CH.1.1 exclu <sup>2</sup> XBB.1.5 exclu

### Circulation des variants classés en France et à l'international

- Depuis début janvier, on observe en France métropolitaine un remplacement progressif de BQ.1.1\* (sous-lignage de BA.5) par XBB.1.5\* (sous-lignage du recombinant XBB) : XBB.1.5\* (tous ses sous-lignages inclus) représentait 56% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 27/02/2023. Cette dynamique de remplacement de BQ.1\* par XBB.1.5\* est observée à l'échelle internationale.
- XBB.1.5 semble bénéficier d'un avantage de croissance, qui pourrait être lié à un échappement immunitaire important (commun à tous les XBB\*) et à une augmentation de transmissibilité conférée par une mutation de sa protéine Spike (486P). Il a cependant une sévérité similaire aux autres variants circulant.
- Les sous-lignages de BA.5 ne représentaient plus que 20% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 27/02/2023, et BQ.1.1\* 16%. BQ.1.1\* reste détecté dans les DROM.
- Les sous-lignages de BA.2.75, dont la détection au cours des précédentes enquêtes Flash s'était stabilisée, semblent commencer à décroître avec 6% pour l'enquête Flash du 27/02/2023 contre 8% la semaine précédente.

### Surveillance de mutations d'intérêt par séquençage

- La dynamique des mutations détectées par séquençage est cohérente avec celles des lignages circulants, avec en particulier une augmentation des mutations portées par XBB\* et ses sous-lignages (V83A, H146Q, Q183E, V213E, L368I et V445P).
- La mutation 486P, caractérisant initialement XBB.1.5 mais détectée depuis chez d'autres sous-lignages de XBB\* et de BA.2\*, continue d'augmenter.

## 2. Modification du système de classement des variants

Le classement des variants du SARS-CoV-2 utilisé dans les analyses de risques réalisées par Santé publique France et le Centre National de Référence Virus des infections respiratoires est basé sur le classement VOC/VOI/VUM de l'OMS (détaillé dans l'[analyse de risque du 28/07/2021](#)), en adaptant les variants classés aux spécificités nationales. Le 15 mars 2023, l'OMS a modifié l'organisation de son classement afin de mieux refléter la situation internationale en terme de variants circulants (1). Ces changements sont détaillés ci-dessous et ont été implémentés dans cette analyse de risque.

Par rapport aux VOCs ayant circulé précédemment, Omicron présente des différences importantes, tant au niveau de la divergence génétique et antigénique (avec une protection croisée faible), des mécanismes moléculaires d'infection (tropisme préférentiel pour les voies aériennes supérieures) et de la présentation clinique (anosmies et agueusies moins fréquentes, sévérité moindre, liée en partie à une efficacité vaccinale conservée contre les formes sévères). Depuis février 2022, Omicron représente plus de 98% des séquences disponibles sur la base de données GISAID. Omicron représente aujourd'hui la source la plus probable de variants émergents, et il devient donc pertinent de l'utiliser comme référence pour la classification des variants du SARS-CoV-2. Au sein du variant Omicron, une granularité plus importante est aussi nécessaire pour évaluer les différents sous-lignages d'Omicron.

Ainsi, à partir du 16 mars 2023, **les lignages définis via la classification Pangolin (dont les sous-lignages d'Omicron) sont évalués de manière indépendante les uns des autres**, en utilisant comme référence le lignage parental d'Omicron (B.1.1.529). Les lignages sont ensuite classés VUM, VOI ou VOC s'ils remplissent les critères de ces différentes catégories. Il est important de noter que l'utilisation d'Omicron comme référence et le classement de ses sous-lignages indépendamment ne signifie pas qu'Omicron n'a plus d'impact en santé publique ou que les sous-lignages classés ne sont plus inclus dans Omicron. Elle reflète le besoin d'identifier de nouveaux lignages émergents au sein de ce variant. Alpha, Beta, Gamma, Delta et le sous-lignage parental d'Omicron (B.1.1.529) sont considérés comme des VOCs non-circulants.

**Ce classement a toujours comme objectif d'évaluer le potentiel des variants du SARS-CoV-2 à diffuser, causer des reprises épidémiques et nécessiter des mesures de gestion additionnelles.** Les critères selon lesquels un variant est classé comme VUM, VOI ou VOC ont été mis à jour (2) et sont :

- VUM : variant en cours d'investigation (*variant under monitoring*)
  - modifications génétiques avec effet possible sur ses caractéristiques
  - ET** signaux précoce d'un avantage de croissance
  - MAIS** incertitudes quant à son impact épidémiologique et clinique
- VOI : variant d'intérêt (*variant of interest*)
  - modifications génétiques avec effet possible ou démontré sur ses caractéristiques
  - ET** avantage de croissance dans plus d'une région OMS associée à une augmentation du nombre de cas, ou autre signal épidémiologique suggérant un risque accru pour la santé publique

- VOC : variant préoccupant (*variant of concern*)  
Variant répondant à la définition d'un VOI et qui satisfait à l'un des critères ci-dessous :
  - ET** sévérité accrue
  - OU** diminution importante de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères
  - OU** modification de caractéristiques pouvant affecter la capacité des structures de soin à prendre en charge les patients COVID-19

Ce nouveau système de classement est basé sur la nomenclature en lignages (nomenclature Pangolin, noms au format A.0.0.0). Cette nomenclature des lignages sera utilisée pour nommer les variants faisant l'objet d'un classement. Un lignage classé inclut tous ses sous-lignages, sauf ceux qui ont eux-mêmes fait l'objet d'un classement. Dans le futur, les lignages classés VOC se verront attribuer une nouvelle lettre grecque.

### **3. Connaissances disponibles sur les variants classés**

#### **3.1. VOC non-circulant Omicron**

Depuis plus d'un an, la situation mondiale est caractérisée par la **dominance d'Omicron à l'échelle globale**, la majorité des pays rapportant une circulation quasi exclusive d'Omicron (3). Les caractéristiques majeures d'Omicron et de ses sous-lignages sont une transmissibilité élevée, un échappement immunitaire et une moindre sévérité (liée en partie à une efficacité vaccinale conservée contre les formes sévères). La protection immunitaire contre l'infection par Omicron est plus faible que contre les précédents variants, qu'elle soit post-vaccinale (70% après une première dose de rappel, d'après une analyse systématique de la littérature) ou post-infection (45%, d'après une autre analyse systématique) (4, 5). En revanche, ces deux analyses ont montré que la protection conférée par la vaccination ou par une précédente infection contre les formes sévères restait importante, avec 89% et 78%, respectivement. **Les sous-lignages d'Omicron décrits jusqu'ici partagent ces caractéristiques, avec des variations de transmissibilité et d'échappement immunitaire.** 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 (3).

Au 20/03/2023, **les recombinants XBB\* sont les variants les plus détectés à l'échelle mondiale avec 48%** (24 114 / 50 718) des séquences déposées sur GISAID entre le 21/02 et le 20/03/2023, contre 38% (65 484 / 170 915) entre le 21/01 et le 20/02/2023 (données **cov-spectrum** au 20/03/2023). La détection de BA.5\* (tous ses sous-lignages inclus), qui était majoritaire depuis l'été 2022, a diminué jusqu'à 13% (6 343 / 50 718) des séquences déposées sur GISAID entre le 21/02 et le 20/03/2023, contre 38% (65 329 / 170 915) entre le 21/01 et le 20/02/2023. Le sous-lignage BA.4\* a quasiment disparu au niveau mondial : il représentait (tous sous-lignages inclus) moins de 0,1% (10 / 50 718) des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 21/02 et le 20/03/2023. Les sous-lignages de BA.2\* et en particulier ceux de BA.2.75\* sont en baisse, avec 8% (3 943 / 50 718) des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 21/02 et le 20/03/2023, contre 15% (25 982 / 170 915) entre le 21/01 et le 20/02/2023. **La diversification génétique se poursuit au sein des sous-lignages circulants.**

Au 22/03/2023, aucun lignage n'est classé VOC, un lignage est classé VOI et cinq lignages sont classés VUM (tableau 1). Ils sont détaillés ci-dessous.

#### **3.2. Variants en cours d'investigation (variants under monitoring, VUM)**

##### **BQ.1\* et BQ.1.1\***

BQ.1\* et son sous-lignage BQ.1.1\*, sont des sous-lignages d'Omicron BA.5. Ils se caractérisent par une capacité d'échappement accrue à la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux, post-infection et monoclonaux thérapeutiques. Ils font partie des sous-lignages pour lesquels l'efficacité des anticorps

monoclonaux thérapeutique est la plus faible, mais le sotrovimab reste efficace contre BQ.1.1 chez un modèle primate (6, 10).

Parmi les sous-lignages de BA.5\* circulant aujourd'hui, les plus fréquents restent BQ.1\* et ses sous-lignages. Au niveau mondial, **BQ.1\* est en baisse avec 9% des séquences déposées sur GISAID entre le 21/02 et le 20/03/2023** (4 639 / 50 718), contre 27 % entre le 21 /01 et le 20/02/2023 ( 46 225/ 170 915) d'après les données [cov-spectrum](#) au [20/03/2023](#). Au sein de BQ.1\*, BQ.1.1\* représentait 7% des séquences mondiales déposées sur GISAID entre le 21/02 et le 20/03/2023 (3 324 / 50 718) contre 19% entre le 21/01 et le 20/02/2023. La détection de BQ.1\* diminue dans toutes les régions du monde. La majorité des séquences disponibles ont été produites en Europe.

### BA.2.75 et CH.1.1

Si BA.2\* a été globalement remplacé par BA.5\* mi-2022, BA.2.75\* et ses sous-lignages ont continué de circuler en particulier en Asie. De nombreux sous-lignages de BA.2.75 ont depuis été définis, dont CH.1.1. **Par rapport à son sous-lignage parental CH.1, CH.1.1 a acquis la mutation L452R, mutation portée par BA.5\* et pouvant avoir un impact sur la transmissibilité du virus.** On observe aujourd'hui une diminution de la détection de CH.1.1\* au niveau mondial, avec 6% des séquences déposées sur GISAID entre le 21/02 et le 20/03/2023 (2 991 / 50 718), contre 8% entre le 21/01 et le 20/02/2023 (13 277 / 170 915, d'après les données [cov-spectrum](#) au [20/03/2023](#)). Cette diminution est observée dans plusieurs pays d'Europe (Autriche, Belgique, Pays Bas, Royaume-Uni) mais pas en Allemagne où il continu d'augmenter.

L'agence de santé publique du Royaume-Uni, UKHSA, indique dans son dernier rapport que CH.1.1 possède un avantage de croissance de 16% par rapport aux autres lignages circulants au Royaume-Uni, avantage qui reste plus faible que celui de XBB.1.5 (25%) (11). L'analyse de sévérité qu'ils ont conduite n'a pas montré d'augmentation du risque d'hospitalisation suite à une infection par CH.1.1\* par rapport à BQ.1\*. Une nouvelle étude de séroneutralisation a montré une reconnaissance croisée de CH.1.1\* par les anticorps de personnes précédemment infectées par BA.5 ou BF.7, et ce jusqu'à 4 mois après l'infection (12).

### XBB\*

Le recombinant XBB est 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). Les sous lignages majoritaires de XBB\* détectés entre le 20/02 et le 20/03/2023 sont : XBB.1.5 (68%), XBB.1.11.1 (8%) et XBB.1.9.1 (6%). Le plus grand nombre de séquences XBB.1.9.1 disponibles sur la base de données GISAID provient du Royaume Uni (données [cov-spectrum](#) au [20/03/2023](#)). XBB et ses sous-lignages se caractérisent par une capacité d'échappement accrue à la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux, post-infection et monoclonaux thérapeutiques. Une étude réalisée chez des individus vaccinés et précédemment infectés par BA.2 réalisée à Singapour, où XBB\* a circulé peu après son émergence, a montré une protection plus faible contre l'infection par XBB par rapport à BA.4/BA.5 (51% vs 78%) (13). Une autre étude réalisée chez des professionnels de santé américains a montré qu'une dose de rappel avec un vaccin bivalent Wuhan/BA.4-5, comparativement au vaccin monovalent, diminuait le risque d'infection symptomatique sur les périodes de circulation de BA.5, BQ.1 mais pas de XBB (14). Aucun signal de sévérité n'a été associé à XBB\*, et une étude récente réalisée en Inde a observé des présentations cliniques similaires entre les cas de XBB\* et les autres sous-lignages d'Omicron circulants (15).

### XBF

XBF est un recombinant entre les sous-lignages d'Omicron BA.5.2.3 et CJ.1 (sous-lignage de BA.2.75). Par rapport à BA.5, sa protéine Spike porte entre autres les mutations K147E (aussi chez certains sous-lignages de BQ.1.10, BA.2.75 et BA.4), R346T (BQ.1, XBB, CH.1.1) et F486P (XBB.1.5). XBF a assez peu circulé dans le monde, avec environ 8000 séquences déposées sur GISAID dont la moitié provenant d'Australie. **En Australie, XBF a atteint plus de 30% des séquences fin janvier avant de commencer à diminuer.** Il circule aussi en Nouvelle-Zélande et est détecté à des niveaux plus faibles dans le reste du monde.



### 3.3. Variants à suivre (variants of interest, VOI)

La circulation de XBB a mené à une diversification génétique et à la définition de nouveaux sous-lignages. Parmi eux, le sous-lignage XBB.1.5 a augmenté rapidement aux Etats-Unis fin décembre 2022/début janvier 2023 avant de se diffuser dans le reste du monde. XBB.1.5 possède un taux de croissance supérieur aux autres sous-lignages circulants, de 20 et 30% au Royaume-Uni (16). Cet avantage de croissance dans plusieurs régions du monde justifie son classement en VOI. Dans le reste du monde, **la détection de XBB.1.5 (ses sous-lignages inclus) est en augmentation** avec 39% des séquences déposées sur GISAID entre le 21/02 et le 20/03/2023 (19 666/ 50 718), contre 33% entre le 21/11 et le 20/02/2023 (56 577/ 170 915, d'après les données [cov-spectrum](#) au [20/03/2023](#)). Cette augmentation de XBB.1.5 est observée dans toutes les régions du monde, avec les niveaux de détection les plus élevés en Amérique du Nord (plus de 80% aux Etats-Unis fin février d'après les données du CDC).

L'avantage de croissance de XBB.1.5 peut être lié à une affinité plus forte de la Spike de XBB.1.5 pour son récepteur ACE2 (via la mutation 486P), ce qui pourrait affecter sa transmissibilité (17, 18). Si XBB.1.5 présente un échappement important à la réponse immunitaire, comme observé pour l'ensemble des recombinants XBB\*, il ne semble pas avoir *in vitro* d'échappement supplémentaire aux anticorps post-vaccinaux (19-21). Une étude de séroneutralisation chinoise conclue qu'une précédente infection par BA.5 ou BF.7 protégerait contre XBB.1.5 jusqu'à 4 mois (12). Une étude américaine, réalisée sur la période d'émergence de XBB.1.5 dans le pays, a observé une efficacité vaccinale supérieure de 10 à 25% (selon les doses) contre une infection par XBB ou XBB.1.5 par rapport aux autres lignages circulant sur la même période (22).

Aucun signal de sévérité n'a été associé à XBB.1.5 dans les pays où il circule et en particulier aux Etats-Unis (23). Au Royaume-Uni, une analyse de sévérité comparant XBB.1.5, CH.1.1 et BQ.1 a montré des taux d'hospitalisations similaires pour les trois sous-lignages d'Omicron (16). De plus, une étude récente a montré que les antiviraux disponibles (remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir et ensitrelvir) restaient efficaces contre XBB.1.5 *in vitro*, alors que l'activité de neutralisation des anticorps monoclonaux (imdevimab-casirivimab, tixagevimab-cilgavimab, sotrovimab et bebtelovimab) vis-à-vis de ce variant était faible (24).

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

### 4.1. En France métropolitaine

En France métropolitaine, le variant majoritaire est aujourd'hui XBB.1.5, classé VOI (Tableau 2 et Figure 1). **XBB.1.5 augmente depuis début janvier 2023 et il représentait 26%, 36%, 45% et 56% des séquences interprétables au cours des enquêtes Flash S06, S07, S8 et S09-2023, respectivement.** XBB.1.5 et ses sous-lignages mis à part, le recombinant XBB\* représentait plus de 15% des séquences interprétables de l'enquête Flash S09-2023, parmi lesquelles 10% correspondaient à XBB.1.9.1 (Figure 2).

BA.5\*, qui était majoritaire depuis l'été 2022, a été remplacé par le recombinant XBB.1.5 (Figure 2). On a observé au cours des dernières semaines une diminution de la détection de BA.5\* : lors des enquêtes Flash S06, S07, S08 et S09-2023, il représentait 55%, 45%, 36% et 20% des séquences interprétables, respectivement (données EMERGEN au [20/03/2023](#)). Au sein de BA.5\*, la détection de BQ.1.1\* est aussi en baisse sur les dernières enquêtes Flash : 36%, 31% et 16% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S07, S08 et S09-2023, respectivement.

En parallèle de la diminution des sous-lignages BA.5\*, une légère tendance à la baisse de la part du sous-lignage de BA.2 est observée. BA.2\* représentait respectivement 10%, 9%, 8% et 6% des séquences interprétables des enquêtes Flash S06, S07, S08 et S09-2023 (données EMERGEN au [20/03/2023](#)). Le sous-lignage de BA.2 le plus détecté aujourd'hui est CH.1.1\* dont la circulation semble se stabiliser : il représentait 5 à 6% des séquences interprétables des enquêtes Flash S05 à S09-2023 (Tableau 2).

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S05-2023 à Flash S09-2023, France métropolitaine.

Variant	Classement	Flash S05 (26/12/2022)		Flash S06 (02/01/2023)		Flash S07 (09/01/2023)		Flash S08 (16/01/2023)		Flash S09# (23/01/2023)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>XBB.1.5 (23A)</b>	<b>VOI</b>	126	19,7	136	26,4	209	36,3	265	44,7	294	55,8
<b>BQ.1 (22E)</b>	<b>VUM</b>	373	58,4	251	48,6	246	42,7	203	34,2	100	19,0
<b>BA.2.75 (22D) – CH.1.1 exclu</b>	<b>VUM</b>	20	3,1	18	3,5	17	3,0	8	1,3	6	1,1
<b>CH.1.1 (22D)</b>	<b>VUM</b>	33	5,2	32	6,2	31	5,4	37	6,2	26	4,9
<b>XBB (22F) – XBB.1.5 exclu</b>	<b>VUM</b>	34	5,3	38	7,4	52	9,0	57	9,6	80	15,2
<b>XBF</b>	<b>VUM</b>	7	1,1	3	0,6	6	1,0	7	1,2	16	3,0
<b>Autres</b>		46	7,2	38	7,4	15	2,6	16	2,7	5	0,9

Nombre de séquences interprétables : Flash S05 : 639 ; Flash S06 : 516 ; Flash S07 : 576 ; Flash S08 : 593 ; Flash S09 : 527.

# Les données de Flash S09 sont préliminaires

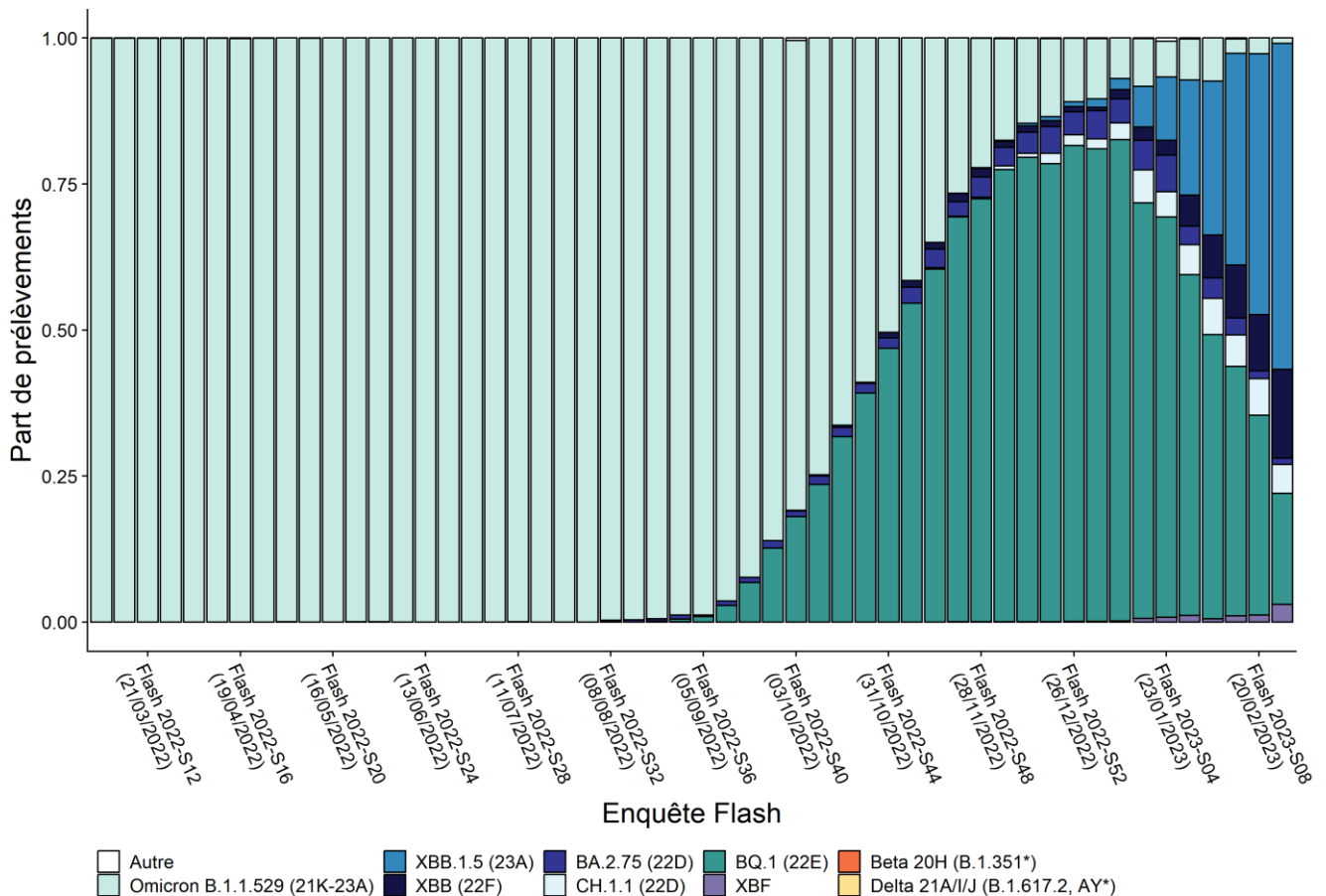


Figure 1 : Détection des variants classés au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 20/03/2023). Les données de Flash S09-2023 sont préliminaires.

Le recombinant XBF est détecté en France métropolitaine depuis Flash S47-2022 (21/11/2022) et reste depuis à des niveaux faibles (Figure 1). Une légère augmentation semble être observée dans les données de Flash S09, mais cette enquête Flash n'est pas encore consolidée et ces estimations peuvent évoluer.

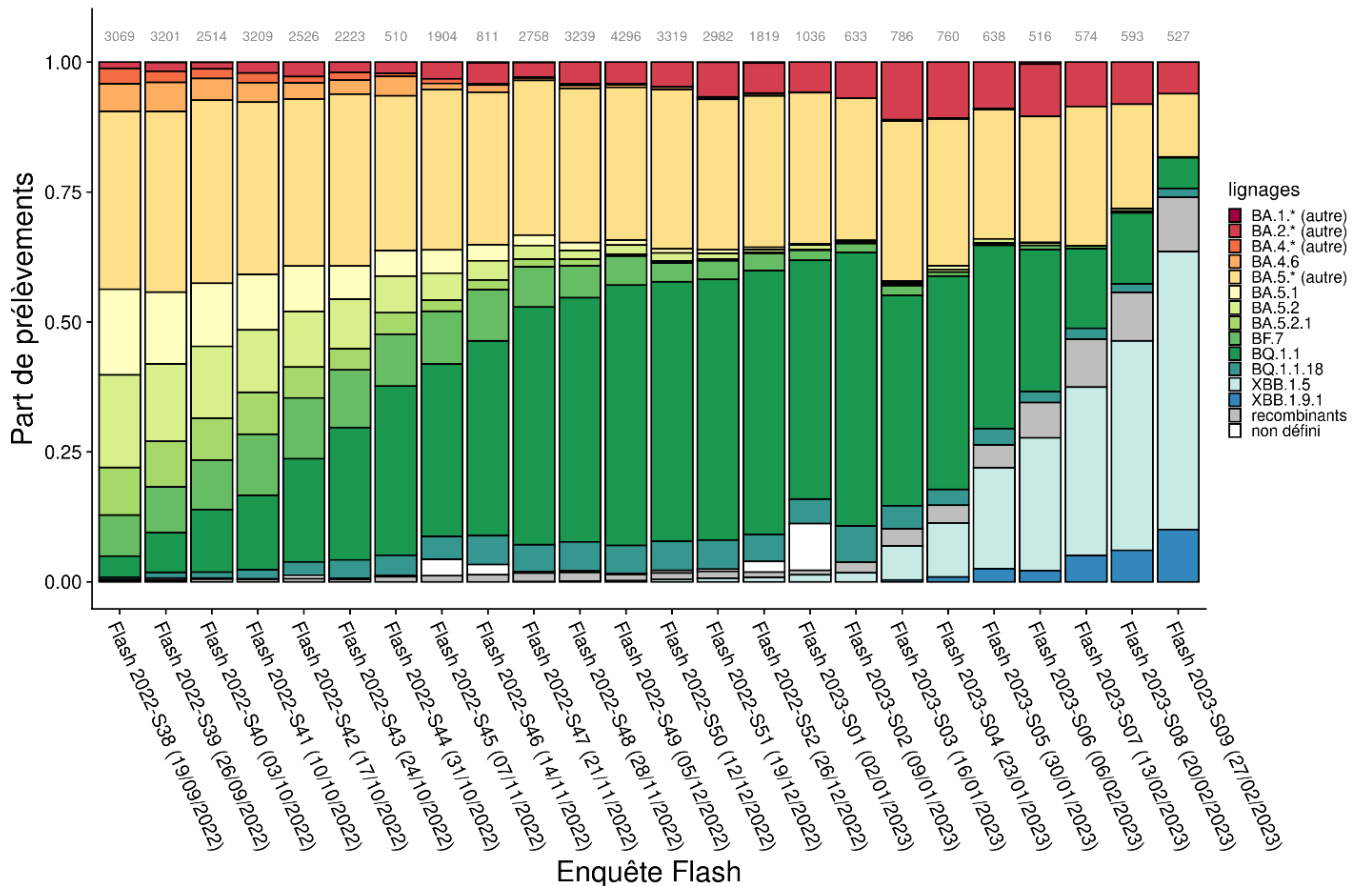


Figure 2 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 20/03/2023). Les sous-lignages de BA.1, BA.2, BA.4 et BA.5 et les recombinants qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « (autres) » ou « recombinants ». Le nombre total de séquences interprétables par enquête Flash est indiqué en gris en haut du graphe. Les données de Flash S09-2023 sont préliminaires.

#### 4.2. Dans les DROM

Les données de séquençage des DROM doivent être interprétées avec précaution, car peu de séquences sont actuellement disponibles compte tenu du faible nombre de cas dans ces territoires ultra-marins. En termes de variants circulants, la situation dans les DROM est marquée en général par la détection sporadique de variants à suivre (VOI) et en cours d'évaluation (VUM) circulant en métropole, mais à des niveaux qui peuvent être différents :

- En **Martinique**, seules deux séquences interprétables étaient disponibles pour l'enquête Flash S05, une appartenant au recombinant XBB.1.5 et l'autre au VUM BQ.1. Toutes indications de séquençage confondues, BQ.1\* était majoritaire en janvier 2023.
- En **Guadeloupe**, le variant BQ.1 est détecté exclusivement depuis l'enquête Flash S02 avec un total de 13 séquences interprétables jusqu'à Flash S07. Hors Flash, XBB.1.5 a été détecté en semaine 6.



- En **Guyane**, le recombinant XBB.1.5 est le seul variant détecté dans le cadre d'enquêtes Flash depuis le début de l'année 2023, et toutes indications confondues depuis la semaine 3.
- A La **Réunion**, peu de données sont disponibles depuis février 2023. Sur début janvier 2023, le sous lignage majoritaire est le variant BQ.1 avec 20 séquences interprétables lors de l'enquête Flash S03. On note également au cours de la même enquête une détection sporadique des sous lignages BA.2.75, CH.1.1 et des recombinants XBB et XBB.1.5.
- A **Mayotte**, le nombre de prélèvements séquencés dans le cadre d'enquêtes Flash est faible, le recombinant XBB y est majoritaire depuis l'enquête Flash S45-2022. De Flash S46 à la Flash S48-2022, les 8 séquences réalisées à Mayotte correspondent toutes à XBB.1. Le niveau de circulation virale étant trop faible depuis, il n'y a pas de nouvelles données de séquençage.

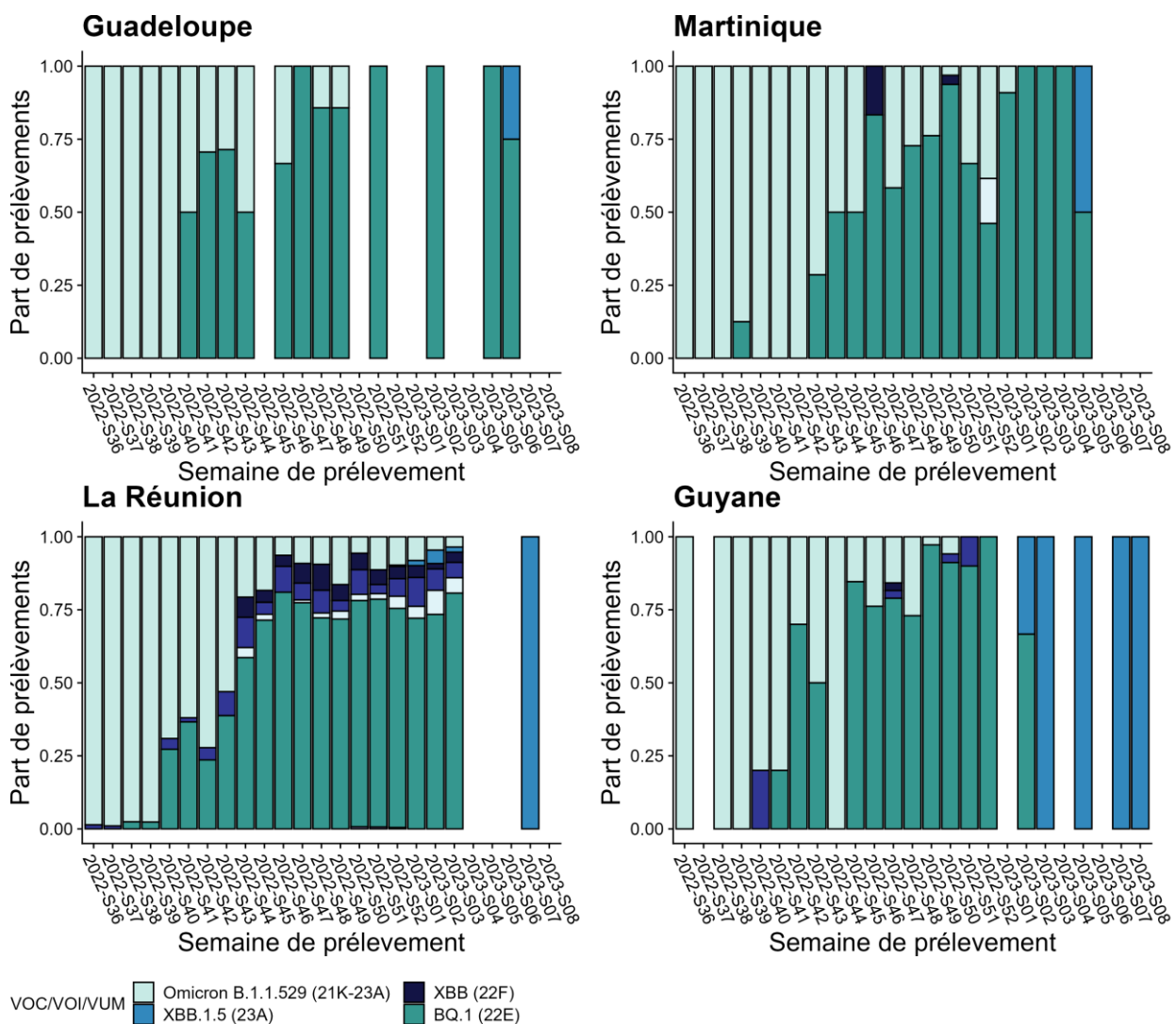


Figure 3 : Détection des variants classés, toutes indications de séquençage confondues, par DROM (source : EMERGEN, au 20/03/2023).

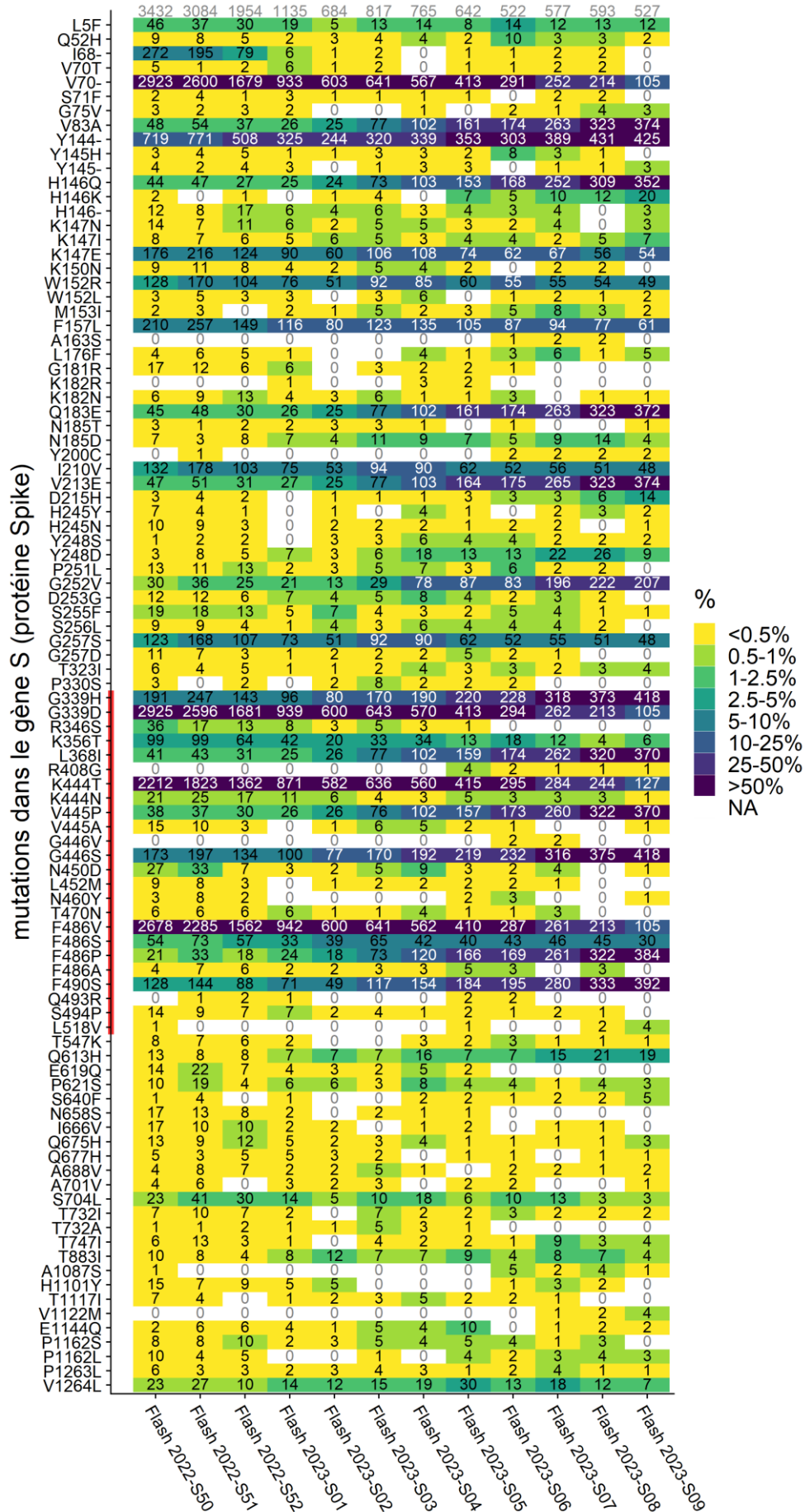
## 5. Evolution de la détection des mutations d'intérêt via les données de séquençage

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 séquençage 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. Une description poussée des mutations suivies, des sous-lignages qui les portent et de leurs propriétés est disponible dans l'[analyse de risque variants du 11/01/2023](#). La présente analyse de risque reprend uniquement les nouvelles données sur ces mutations et les nouvelles mutations suivies.

Parmi le panel de mutations analysées, une augmentation de la détection de **mutations associées au recombinant XBB\* et à ses sous-lignages** a été observée entre l'enquête Flash S50-2022 et l'enquête Flash S09-2023. Il s'agit des mutations suivantes : V83A, Q183E, V213E, L368I, V445P (1% à 70-71%); H146Q (1% à 69%) ; G252V (1% à 39%) ; F490S (4% à 74%). Ces résultats sont cohérents avec la hausse de la détection de XBB\*. La mutation 486P était, à l'émergence de XBB.1.5, la mutation le caractérisant par rapport aux autres sous-lignages de XBB\*. Elle est aujourd'hui aussi détectée chez XBB.1.9.1, XBB.1.9.2, XBB.6.1 et d'autres sous-lignages d'Omicron (BM.1.1.1, CJ.1, XAY, XBF, ...). La mutation 486P a fortement augmenté entre Flash S50-2022 et Flash S09-2023, de 1% à 73%. A contrario, la mutation 486V, qui est détectée chez BQ.1, a diminué de 78% à 20% durant la même période. Cette dynamique illustre le remplacement de BQ.1.1 par XBB.1.5 observé en France.

Outre les mutations mentionnées précédemment, la détection d'une délétion en position 144 (Y144-) continue d'augmenter, de 21% des séquences interprétables de l'enquête Flash S50-2022 à 81% pour Flash S09-2023. Cette délétion était présente chez le variant Alpha et chez les sous-lignages BA.1 d'Omicron. Y144- est détectée majoritairement chez BQ.1.1\* et chez XBB\*.

*Figure 4 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 20/03/2023). 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 S09-2023 sont préliminaires.*



## 6. Conclusion au 22/03/2023

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. Pour mieux refléter cette situation, le système de classification des variants a été adapté, par l'Organisation Mondiale de la Santé et dans cette analyse de risque. **Ce nouveau système évalue de manière indépendante les sous-lignages d'Omicron en VUM, VOI ou VOC, sachant qu'un lignage classé VOC se verrait attribuer une nouvelle lettre grecque**. Ces changements ne signifient pas qu'Omicron n'a plus d'impact en santé publique ou que les sous-lignages classés ne sont plus issus d'Omicron. Le nouveau classement ne comporte aujourd'hui aucun VOC et un seul VOI, XBB.1.5, classé ainsi en raison de son avantage de croissance à travers le monde. Cinq VUM ont été définis : BA.2.75, CH.1.1, BQ.1, XBB et XBF.

En France métropolitaine, **l'augmentation de XBB.1.5 observée depuis début 2023 s'est poursuivie et ce lignage est aujourd'hui majoritaire**. La croissance de XBB.1.5 s'est faite au détriment de BA.5, et en particulier de son sous-lignage BQ.1.1, majoritaire depuis novembre 2022. La diffusion de XBB.1.5 en France et à l'international peut reposer sur deux facteurs : un échappement important à la réponse immunitaire (commun à tous les XBB) et une augmentation de transmissibilité liée à une meilleure interaction de la protéine Spike avec son récepteur (via la mutation 486P). En revanche, les dernières données ne sont pas en faveur d'une sévérité accrue de XBB.1.5 par rapport aux précédents sous-lignages d'Omicron. Ainsi, si les caractéristiques de XBB.1.5 peuvent favoriser une reprise de la circulation virale, son impact hospitalier ne devrait pas être accru par rapport aux précédentes vagues. Les sous-lignages de BA.2.75, dont la détection au cours des enquêtes Flash s'était stabilisée, semblent commencer à décroître avec 6% pour l'enquête Flash du 27/02/2023 contre 8% la semaine précédente.

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 alors une circulation très importante du virus, pourrait mener à une recrudescence des formes sévères, en particulier chez les personnes fragiles**. L'émergence d'un nouveau variant plus sévère ne peut pas non plus être exclue, et une surveillance constante est maintenue à l'échelle nationale et internationale pour détecter un tel variant aussi rapidement que possible. Le SARS-CoV-2 semble circuler aujourd'hui à des niveaux faibles en France, malgré une tendance à la hausse. 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. 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 circulant actuellement.

## Références

1. Statement on the update of WHO's working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest [press release]. 16/03/2023 2023.
2. WHO. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants 2023 [updated 16/03/2023]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants>.
3. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
4. team C-f. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2023;401(10379):833-42.
5. Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PAB, Vieira AM, Stojanovic J, Sanuade C, et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. The Lancet Respiratory Medicine.

6. 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.
7. de Campos-Mata L, Trinité B, Modrego A, Vaquero ST, Pradenas E, Melero NR, et al. A Novel Monoclonal Antibody Targeting a Large Surface of the Receptor Binding Motif Shows Pan-neutralizing SARS-CoV-2 Activity Including BQ.1.1 Variant. *bioRxiv*. 2023:2023.01.20.524748.
8. Entzminger KC, Fleming JK, Entzminger PD, Espinosa LY, Samadi A, Hiramoto Y, et al. Rapid engineering of SARS-CoV-2 therapeutic antibodies to increase breadth of neutralization including XBB.1.5 and BQ.1.1. *bioRxiv*. 2023:2023.01.25.525589.
9. Shah M, Woo HG. Assessment of neutralization susceptibility of Omicron subvariants XBB.1.5 and BQ.1.1 against broad-spectrum neutralizing antibodies through epitopes mapping. *bioRxiv*. 2023:2023.03.01.530717.
10. Herate C, Marlin R, Touret F, Bosquet ND, Donati F, Relouzat F, et al. Sotrovimab retains activity against SARS-CoV-2 Omicron variant BQ.1.1 in a non-human primate model. *bioRxiv*. 2023:2023.02.15.528538.
11. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 50 - 10/02/2023 2022 [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1135877/variant-technical-briefing-50-10-february-2023.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1135877/variant-technical-briefing-50-10-february-2023.pdf).
12. Chen X, Xu Y, Xie Y, Song W, Hu Y, Yisimayi A, et al. Protective effect of plasma neutralization from prior SARS-CoV-2 Omicron infection against BA.5 subvariant symptomatic reinfection. *bioRxiv*. 2023:2023.02.14.527605.
13. Tan CY, Chiew CJ, Pang D, Lee VJ, Ong B, Lye DC, et al. Protective immunity of SARS-CoV-2 infection and vaccines against medically attended symptomatic omicron BA.4, BA.5, and XBB reinfections in Singapore: a national cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2023.
14. Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, Simon JF, Hagen A, Gordon SM. Effectiveness of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Bivalent Vaccine. *medRxiv*. 2023:2022.12.17.22283625.
15. Karyakarte R, Das R, Dudhate S, Agarasen J, Pillai P, Chandankhede P, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Cases Infected with Omicron subvariants and XBB recombinant variant. *medRxiv*. 2023:2023.01.05.23284211.
16. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 51 - 10/03/2023 2023 [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1141754/variant-technical-briefing-51-10-march-2023.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1141754/variant-technical-briefing-51-10-march-2023.pdf).
17. Yue C, Song W, Wang L, Jian F, Chen X, Gao F, et al. ACE2 binding and antibody evasion in enhanced transmissibility of XBB.1.5. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(3):278-80.
18. Uriu K, Ito J, Zahradnik J, Fujita S, Kosugi Y, Schreiber G, et al. Enhanced transmissibility, infectivity, and immune resistance of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.5 variant. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(3):280-1.
19. Wang X, Jiang S, Jiang S, Li X, Ai J, Lin K, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 BQ.1.1 and XBB.1.5 by Breakthrough Infection Sera from Previous and Current Waves in China. *bioRxiv*. 2023:2023.02.07.527406.
20. Yue C, Song W, Wang L, Jian F, Chen X, Gao F, et al. ACE2 binding and antibody evasion in enhanced transmissibility of XBB.1.5. *Lancet Infect Dis*. 2023.
21. Qu P, Faraone JN, Evans JP, Zheng Y-M, Carlin C, Anghelina M, et al. Extraordinary Evasion of Neutralizing Antibody Response by Omicron XBB.1.5, CH.1.1 and CA.3.1 Variants. *bioRxiv*. 2023:2023.01.16.524244.
22. Lewnard JA, Hong V, Kim JS, Shaw SF, Lewin B, Takhar H, et al. Increased vaccine sensitivity of an emerging SARS-CoV-2 variant. *medRxiv*. 2023:2023.03.11.23287148.
23. Luoma E, Rohrer R, Parton H, Hughes S, Omeregie E, Taki F, et al. Notes from the Field: Epidemiologic Characteristics of SARS-CoV-2 Recombinant Variant XBB.1.5 - New York City, November 1, 2022-January 4, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(8):212-4.
24. Uraki R, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Furusawa Y, et al. Antiviral and bivalent vaccine efficacy against an omicron XBB.1.5 isolate. *Lancet Infect Dis*. 2023.