
**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 23/10/2023, n°44

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, base de données virologiques internationale « *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* » (GISAID), outil d'analyse des données GISAID cov-spectrum.com.

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, Marie-Anne Rameix-Welti, Sylvie van der Werf et les cellules régionales de Santé publique France pour leurs relectures des analyses de risque.

Table des matières

| | | |
|------|--|----|
| 1. | Point-clés de l'analyse de risque en date du 23/10/2023..... | 1 |
| 2. | Connaissances disponibles sur les variants classés | 3 |
| 2.1. | Changements apportés au classement des variants..... | 3 |
| 2.2. | Données disponibles à l'international | 3 |
| 3. | Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique | 5 |
| 3.1. | En France hexagonale | 5 |
| 3.2. | Dans les DROM..... | 8 |
| 3.3. | Investigation des cas d'infection par BA.2.86 | 9 |
| 4. | Evolution de la détection des mutations d'intérêt via les données de séquençage | 9 |
| 5. | Conclusion au 23/10/2023 | 11 |
| | Références..... | 12 |

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 23/10/2023**Classement des variants (Tableau 1) :**

- Depuis la dernière analyse de risque, le variant CH.1.1 a été déclassé en raison de son absence de circulation en France depuis plusieurs semaines et de sa faible détection dans le monde.
- A ce jour, aucun lignage n'est classé comme VOC, 3 lignages sont classés comme VOI et 5 comme VUM.

Circulation des variants classés en France et à l'international

- En France hexagonale, le variant EG.5 est le variant le plus détecté. Il représentait avec ses sous-lignages 37% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 02/10/2023. Sa détection tend à se stabiliser.

- D'autres sous-lignages de XBB.1.9 circulent en parallèle de EG.5. Parmi ces sous-lignages de XBB.1.9, les lignages FL* (9%) et en particulier FL.1.5.1 (5%), sont les plus détectés au cours de l'enquête Flash du 02/10/2023.
- Les variants XBB.1.5, XBB.1.16 et XBB.2.3 continuent de circuler et représentaient en France hexagonale 13%, 9% et 17% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 02/10/2023, respectivement. Cette co-circulation de sous-lignages de XBB est aussi observée à l'échelle mondiale.
- BA.2.86*, est détecté en France à des niveaux faibles depuis l'enquête Flash du 21/08/2023, mais semble augmenter sur l'enquête Flash du 02/10/2023 : il représentait près de 4% des séquences interprétables de cette enquête, contre 1,3% pour la précédente. L'enquête du 02/10/2023 n'étant pas consolidée, cette tendance devra être confirmée dans les prochaines semaines. Au sein de BA.2.86*, plus de la moitié des séquences des enquêtes Flash du 25/09/2023 et du 02/10/2023 appartiennent aux sous-lignages JN.1* de BA.2.86.
- De nombreuses études *in vitro* dont l'objectif était de déterminer les caractéristiques de BA.2.86 ont été publiées, certains concluant à des différences avec XBB et ses sous-lignages et d'autres non. Parmi ces études, trois étaient basées sur un virus infectieux isolé à partir d'un prélèvement clinique et ont rapporté des propriétés similaires pour BA.2.86 par rapport à XBB.1.5, tant en termes de croissance *in vitro* que d'échappement aux anticorps neutralisants.
- Les variants classés sont retrouvés dans des proportions globalement similaires dans les régions de France hexagonale. Dans les DROM, tous les variants détecté depuis août appartiennent à des sous-lignages de XBB. A noter que les volumes de séquençage à l'échelle régionale sont faibles ce qui limite la précision de ces estimations.

Surveillance de mutations d'intérêt par séquençage

- La dynamique des mutations détectées par séquençage est cohérente avec celle des lignages circulants, avec en particulier une augmentation des mutations F456L et Q52H portées par EG.5* et une diminution d'E180V portée par XBB.1.16.
- La détection des mutations L455F et F456L est en augmentation mais à des niveaux différents : elles étaient présentes dans 28% et 65% des séquences de l'enquête Flash du 02/10/2023, respectivement.

Tableau 1 : Classement des variants au 23/10/2023 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) |
|-----------------------------|------------------------------|--|
| | XBB.1.5 (23A) 13% | BA.2.75 (22D) 2% |
| | XBB.1.16 (23B) 10% | XBB (22F) ¹ 4% |
| | EG.5 (22F) 37% | XBB.1.9 (23D) ² 12% |
| | | XBB.2.3 (23E) 17% |
| | | BA.2.86 (21L) 4% |

Mise à jour de l'analyse de risque au 23/10/2023.

Enquête Flash S40-2023 du 02/10/2023 (non consolidée) : 738 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 dans l'[analyse de risque variants du 22/03/2023](#). Chaque lignage classé inclut tous ses sous-lignages ne faisant pas l'objet d'un classement spécifique.

¹ XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.1.9, XBB.2.3 et EG.5 exclus ² EG.5 exclu

2. Connaissances disponibles sur les variants classés

2.1. Changements apportés au classement des variants

Depuis son émergence, de nombreux sous-lignages de BA.2.75 ont été définis, parmi lesquels 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* qui aurait pu avoir un impact sur la transmissibilité du virus. Ainsi en date du 08/02/2023, l'OMS l'avait classé comme VUM. Ce variant n'a pas circulé en France depuis plusieurs semaines (dernière détection le 03/07/2023), n'a circulé que faiblement dans le monde et ne dispose pas de caractéristiques augmentant son impact sur la santé publique par rapport aux autres variants circulants. CH.1.1 a donc été déclassé et n'est aujourd'hui plus considéré comme un VUM.

Ainsi, au 23/10/2023, aucun lignage n'est classé VOC, trois lignages sont classés VOI et cinq lignages sont classés VUM (tableau 1).¹

2.2. Données disponibles à l'international

La situation mondiale est caractérisée par la dominance d'Omicron à l'échelle globale, la majorité des pays rapportant une circulation exclusive d'Omicron (1). Les caractéristiques majeures d'Omicron et de ses sous-lignages par rapport aux variants antérieurs sont une transmissibilité élevée, un échappement immunitaire et une moindre sévérité (liée en partie à une efficacité vaccinale conservée contre les formes sévères). **Les sous-lignages d'Omicron décrits jusqu'ici partagent ces mêmes caractéristiques, avec des variations de transmissibilité et d'échappement immunitaire.** Des informations 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).

EG.5

Au 23/10/2023, **EG.5* est le lignage le plus détecté à l'échelle mondiale avec 44%** (12 129 / 27 427) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 24/09 et le 23/10/2023, contre 38% (34 122 / 89 653) entre le 24/08 et le 23/09/2023 (données [cov-spectrum](#) au 23/10/2023). L'ECDC a quant à lui décidé de ne pas classer EG.5 en tant que lignage mais de l'englober dans une catégorie plus large de « XBB.1.5-like + F456L » qui représentent aujourd'hui la majorité des séquences à l'échelle mondiale (65% entre le 24/09 et le 23/10/2023 vs 57% entre le 24/08 et le 23/09/2023, données [cov-spectrum](#) au 23/10/2023). Parmi les variants de cette catégorie, certains sous-lignages (dont HL.3, GK*, DV.7.1, certains XBB.1.5 et XBB.1.16) portent **deux mutations successives sur leur protéine Spike : L455F et F456L**. La détection de cette combinaison de mutations est en augmentation à l'échelle mondiale : 22% (5 713 / 26 361) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 24/09 et le 23/10/2023, contre 13% (11 181 / 88 562) entre le 24/08 et le 23/09/2023 (données [cov-spectrum](#) au 23/10/2023). A ce stade, cette augmentation n'est pas portée par un sous-lignage en particulier, soulevant la possibilité que la combinaison L455F/F456L confère un avantage de compétitivité dans différents contextes génétiques.

Dans une précédente étude, la neutralisation de EG.5.1 par des sérums de personnes vaccinées avec plusieurs doses d'un vaccin à ARN messager et précédemment infectées par Omicron était très légèrement inférieure à celles observées pour XBB.1.5 et XBB.1.9.2 (2). Cependant, une nouvelle étude a montré que les

¹ Entre l'écriture et la publication de cette analyse de risque, l'OMS a mis à jour sa liste de VUM, déclassant BA.2.75* et classant DV.7*. Comme l'ensemble des séquences BA.2.75* identifiés en France sur les enquêtes Flash les plus récentes correspondent à DV.7.1, ce changement ne modifiait pas les interprétations incluses dans cette analyse de risque. Le classement au 23/10/2023 a donc été conservé et sera mis à jour à la prochaine analyse de risque.

sérums d'individus ayant reçu un vaccin à ARNm bivalent et/ou ayant été infectés pendant les vagues BA.4/5 ou XBB.1.5, neutralisaient moins efficacement le variant EG.5.1. L'augmentation de l'échappement à la neutralisation de EG.5.1 semblait être dû à sa mutation F456L(3). De plus, des travaux de modélisation de la dynamique phylogénétique épidémique suggèrent que la mutation F456L serait un facteur majeur de compétitivité pour EG.5.1(4). Chez le hamster, EG.5.1 avait une pathogénicité similaire à XBB.1.5 (tous deux étant moins pathogènes que Delta) mais était légèrement plus transmissible (2). Ces données sont cohérentes avec la large diffusion d'EG.5.1 sans qu'il soit associé à un signal préoccupant en termes de sévérité.

BA.2.86

Le sous-lignage BA.2.86 est détecté un peu partout dans le monde, mais à des niveaux qui restent très faibles : il représentait 1% (409 / 27 427) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 24/09 et le 23/10/2023, contre 0,5% (462 / 89 653) entre le 24/08 et le 23/09/2023 (données [cov-spectrum](#) au 23/10/2023). A ce stade, aucun signal ne suggère un remplacement d'EG.5* par BA.2.86.

Suite à sa circulation, six sous-lignages de BA.2.86 ont été définis : BA.2.86.1, BA.2.86.2, BA.2.86.3, JN.1, JN.2, JN.3 et JQ.1. Parmi les pays ayant détecté le sous-lignage JN.1, la France est celui qui en rapporte le plus : sur les 72 séquences de JN.1 présentes sur la base de données GISAID au 23/10/2023, 30 proviennent de France, 10 du Royaume-Uni et 10 des Etats-Unis. A cette date, **JN.1 représente moins de 8% des séquences de BA.2.86 disponibles sur GISAID**. Sa détection à l'échelle mondiale n'a pas dépassé 0,4% et ne montre pas à ce stade d'augmentation franche. Par rapport à son sous-lignage parental BA.2.86.1, JN.1 présente trois mutations d'acides aminés dont une seule dans la protéine Spike (L455S). La mutation L455S est située dans domaine d'interaction de la protéine Spike avec son récepteur, mais elle n'a été détectée jusqu'ici qu'à des niveaux faibles et on ne dispose pas de données précises sur son potentiel impact en santé publique.

La dernière analyse de risque en date du 25/09/2023 inclue les données épidémiologiques et *in vitro* disponibles à date. Une part importante de ces études, basées sur des pseudovirus (vecteurs viraux portant uniquement la protéine Spike du SARS-CoV-2) présentaient des conclusions contradictoires. Cependant, aucune n'a montré de différence majeure entre BA.2.86 et les autres sous-lignages d'Omicron récents en terme de transmissibilité *in vitro* et d'échappement aux anticorps, et ce malgré son nombre important de mutations dont certaines dans des sites clés dans la protéine Spike. Une nouvelle étude chinoise sur le potentiel d'évasion immunitaire de BA.2.86 a été réalisée avec des sérums humains et de souris. Les résultats ont montré que BA.2.86 présentait un échappement immunitaire plus important par rapport à BA.2 mais similaire par rapport aux XBB*. De plus, cette étude a montré, chez les souris, que des vaccins sous-unitaires à base d'homodimère ou d'hétérodimère du RBD issu des variants BQ.1.1 et XBB.1.5 induisaient des réponses neutralisantes plus élevées contre les variants XBB* et BA.2.86 par rapport au même vaccin issu de la souche ancestrale, ce qui pourrait informer les stratégies vaccinales futures (5).

Dans une étude sud-africaine discutée dans la dernière analyse de risque, les propriétés *in vitro* (vitesse de multiplication, effet cytopathogène...) d'une **souche de BA.2.86 isolée à partir d'un prélèvement clinique** s'étaient révélées similaires à celles de XBB.1.5 (6). Les sérums de personnes précédemment infectées par BA.1, BA.4, BA.5 et/ou XBB utilisés dans cette étude n'ont pas montré de différence de neutralisation entre BA.2.86 et XBB.1.5. Une nouvelle étude réalisée au Danemark, en utilisant une souche de BA.2.86 isolée à partir d'un prélèvement clinique et des sérums de personnes précédemment infectées par XBB.1.5, a montré que la neutralisation de BA.2.86 par les anticorps induits par infection par XBB.1.5 ou BA.4/5 ou le vaccin BA.4/5 était comparable à celle de XBB* (7). Une étude similaire réalisée au Royaume-Uni montra que la neutralisation de BA.2.86 par des sérums de personnes vaccinées avec trois doses de vaccin monovalent puis un rappel bivalent Wuhan/BA.1 était similaire à XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3 et EG.5.1.1. Lors de tests similaires, les sérums de hamster infectés par XBB.1.5 ou XBB.1.16 neutralisaient efficacement BA.2.86, mais

pas ceux issus de hamsters infectés par BA.5.2.1 (8). Ces résultats, utilisant un virus infectieux, sont en faveur de propriétés similaires pour BA.2.86 par rapport à XBB et ses sous-lignages dont XBB.1.5.

En terme de présentation clinique et de sévérité, **aucun signal atypique ou préoccupant n'a été rapporté à ce jour**. Des chercheurs d'Arabie Saoudite ont compilé toutes les informations disponibles sur des cas d'infection par BA.2.86 (9). Ces 264 provenant de 23 pays étaient plus fréquemment des femmes et principalement des personnes âgées (plus de 60 ans). Aucun décès n'a été signalé et les symptômes de ces patients étaient semblables à ceux retrouvés avec des souches antérieures de COVID-19. Cependant, cette étude purement descriptive n'a pas vocation à donner une image exhaustive de l'infection par BA.2.86 par rapport à d'autres variants. BA.2.86 semble suffisamment compétitif pour circuler largement mais pas assez pour s'imposer rapidement face aux autres variants circulant à cette période. Les données publiées par Moderna sur son vaccin adapté à XBB.1.5 sont en faveur d'une efficacité similaire contre BA.2.86 par rapport à XBB.1.5 (10). Une étude allemande publiée en préprint a montré que la vaccination par le vaccin Pfizer adapté à XBB.1.5 (BNT162b2), qui est déjà utilisé en rappel, induit une production importante d'anticorps neutralisant efficacement les variants XBB*, y compris EG.5.1 et BA.2.86 (11). **Cependant, il est possible que BA.2.86 acquière des mutations supplémentaires qui pourraient lui conférer un avantage de croissance**, c'est pourquoi il continue de faire l'objet d'une surveillance à l'échelle nationale et internationale.

Autres variants circulants

Sur le dernier mois, XBB* est représenté majoritairement par ses sous-lignages XBB.1.16* (17% ; 4 247 / 24 865) et XBB.1.5* (8% ; 2 055 / 24 865). La circulation de XBB.2.3* est stable autour de 9% depuis juillet 2023 (données [cov-spectrum](#) au [23/10/2023](#)). Parmi les sous-lignages de BA.2.75, on retrouve majoritairement son sous-lignage DV.7.1 : sur les 582 séquences de BA.2.75 ayant une date de prélèvement entre le 24/09 et le 23/10, 90% (523) correspondaient à DV.7.1 (données [cov-spectrum](#) au [23/10/2023](#)). DV.7.1 porte les mutations L455F et F456L dans sa protéine Spike, mutations qui sont suivies de près par la communauté internationale et dont l'association à des sous-lignages de XBB* a été détaillée plus haut. Au niveau mondial, DV.7* circule encore à des niveaux relativement faibles : il représentait 1,9% (523 / 27 427) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 24/09 et le 23/10/2023, contre 1,5% (1 326 / 89 653) entre le 24/08 et le 23/09/2023 (données [cov-spectrum](#) au [23/10/2023](#)).

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

3.1. En France hexagonale

En France hexagonale, le variant classé majoritaire reste EG.5* (Figure 1 et Tableau 2). **La détection d'EG.5* tend à se stabiliser entre 35 et 40%** : il représentait entre 37% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S39 et S40-2023. EG.5* mis à part, d'autres sous-lignages de XBB.1.9* continuent de circuler largement, avec 12% des séquences interprétables de l'enquête Flash S40. Parmi ces sous-lignages de XBB.1.9, les lignages FL* sont les plus détectés (9% pour Flash S40-2023), et en particulier FL.1.5.1 (5%).

XBB.1.5* semble augmenter légèrement sur les dernières enquêtes Flash, jusqu'à 13% des séquences interprétables de Flash S40-2023. Son sous-lignage JD.1.1 est en augmentation : il représentait 2%, 3%, 3%, 5% et 7% des séquences interprétables des enquêtes Flash S36 à S40-2023 (Figure 2). XBB.1.16* continue à diminuer lentement et représentait en S40-2023 10% des séquences interprétables de l'enquête Flash.

La détection de XBB.2.3*, classé VUM, tend à se stabiliser au cours des dernières semaines : il représentait respectivement 18%, 20%, 21%, 20% et 17% des séquences interprétables des enquêtes Flash S36 à S40. Le sous-lignage GS.4.1 représente une part importante des XBB.2.3* détectés, avec 9% au cours de Flash

S40-2023 (Figure 2). D'autres sous-lignages de XBB* circulent à des niveaux plus faibles, entre 3% et 6% des enquêtes Flash S36 à S40-2023. Au sein de BA.2.75*, les sous-lignages DV.7.1* continuent de circuler à des niveaux faibles, avec 2% des séquences interprétables de Flash S40-2023.

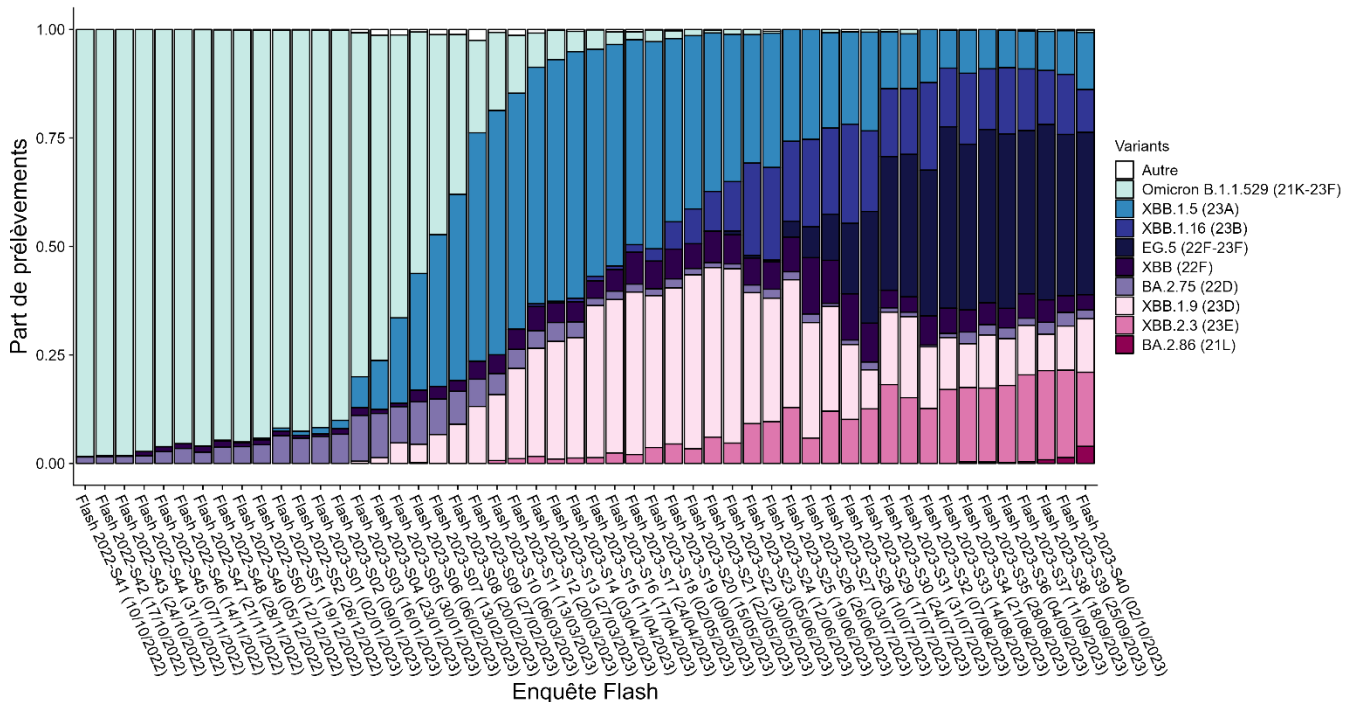


Figure 1 : Détection des variants classés au cours des enquêtes Flash, en France hexagonale (source : EMERGEN, au 23/10/2023). * Données de l'enquête Flash S40-2023 non consolidées.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S36-2023 à Flash S40-2023, France hexagonale.

| Variant | Classement | Flash S36 (04/09/2023) | | Flash S37 (11/09/2023) | | Flash S38 (18/09/2023) | | Flash S39 (25/09/2023) | | Flash S40 (02/10/2023) | | Tendance |
|-----------------------------|------------|---------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------|------|----------|
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| XBB.1.5 (23A) | VOI | 112 | 8,6 | 111 | 8,7 | 118 | 9,0 | 112 | 10,1 | 97 | 13,1 | ↗ |
| XBB.1.16 (23B) | VOI | 198 | 15,3 | 182 | 14,2 | 163 | 12,4 | 154 | 13,8 | 73 | 9,9 | ↘ |
| EG.5 (22F-23F) ² | VOI | 521 | 40,2 | 481 | 37,6 | 531 | 40,4 | 413 | 37,1 | 276 | 37,4 | → |
| BA.2.75 (22D) | VUM | 32 | 2,5 | 21 | 1,6 | 36 | 2,7 | 35 | 3,1 | 15 | 2,0 | → |
| XBB (22F) ¹ | VUM | 58 | 4,5 | 72 | 5,6 | 68 | 5,2 | 43 | 3,9 | 26 | 3,5 | ↘ |
| XBB.1.9 (22F) | VUM | 140 | 10,8 | 146 | 11,4 | 110 | 8,4 | 113 | 10,2 | 91 | 12,3 | → |
| XBB.2.3 (22F) | VUM | 230 | 17,7 | 256 | 20,0 | 270 | 20,6 | 224 | 20,1 | 126 | 17,1 | → |
| BA.2.86 (21L) | VUM | 3 | 0,2 | 5 | 0,4 | 11 | 0,8 | 15 | 1,3 | 29 | 3,9 | ↗ |
| Autres | 0 | 2 | 0,2 | 5 | 0,4 | 6 | 0,5 | 3 | 0,3 | 5 | 0,6 | → |

Nombre de séquences interprétables : Nombre de séquences interprétables : Flash S36 : 1296 ; Flash S37 : 1279 ; Flash S38 : 1313 ; Flash S39 : 1112 ; Flash S40 : 738. Chaque lignage classé inclut tous ses sous-lignages ne faisant pas l'objet d'un classement spécifique. ¹ XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16, XBB.2.3 et EG.5 exclus ² EG.5 exclu

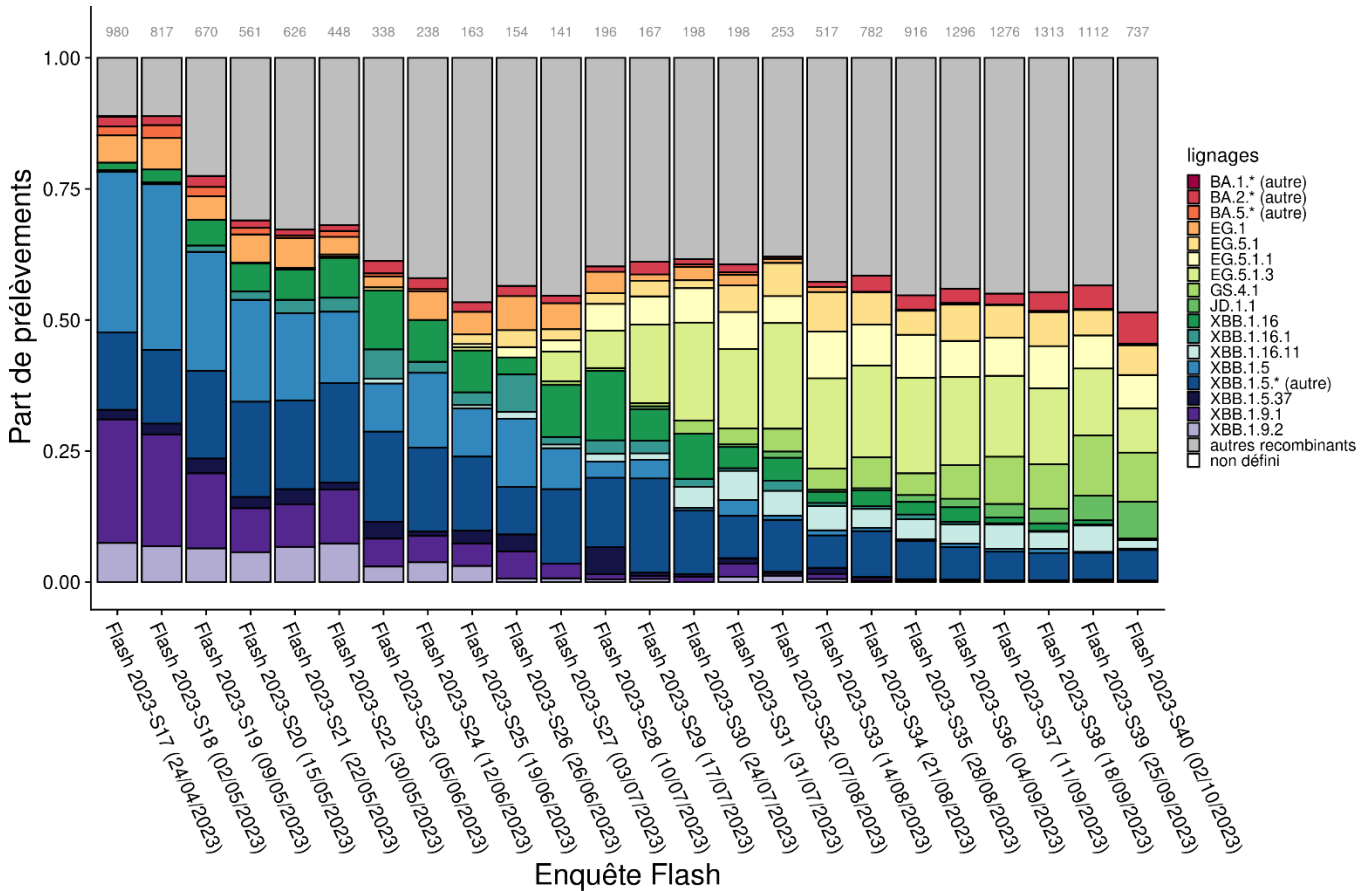


Figure 2 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash, en France hexagonale (source : EMERGEN, au 23/10/2023). Les sous-lignages de BA.1, BA.2, BA.4, BA.5, XBB.1.5 et les autres recombinants qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « (autres) » ou « autres recombinants ». Le nombre total de séquences interprétables par enquête Flash est indiqué en gris en haut du graphe. * Données de l'enquête Flash S40-2023 non consolidées.

Pour tous ces variants classés issus de XBB, on observe une co-circulations de nombreux sous-lignages ayant chacun des proportions faibles mais qui, en s'additionnant font que ces variants circulent largement. Ces nombreux sous-lignages détectés à des niveaux faibles sont illustrés dans la figure 2 par la catégorie « autres recombinants », regroupant tous les lignages issus de XBB détectés à moins de 5% dans toutes les enquêtes Flash considérées.

Le variant BA.2.86*, qui est détecté en France à des niveaux faibles depuis l'enquête Flash S34-2023, semble augmenter sur l'enquête Flash S40-2023 : il représentait près de 4% des séquences interprétables de cette enquête, contre 1,3% pour la précédente. L'enquête Flash S40-2023 n'étant pas consolidée, cette tendance devra être confirmée dans les prochaines semaines. Au sein de BA.2.86*, plus de la moitié des séquences des enquêtes Flash S39 et S40-2023 appartient à ses sous-lignage JN.1. Bien que JN.1 suive la tendance récente à la hausse de BA.2.86, il demeure à des niveaux relativement faibles : il représentait 2% des séquences interprétables de l'enquête Flash S40-2023 (comparativement à 0,7% pour Flash S39).

3.2. Dans les DROM

Les données de séquençage régionales et notamment en Outre-Mer doivent être interprétées avec précaution, car peu de séquences sont disponibles compte tenu du faible nombre de cas à cette échelle. L'ensemble des lignages détectés dans les DROM depuis fin juin 2023 correspondent essentiellement aux recombinant XBB et à ses sous-lignages.

En Guadeloupe, 4 séquences interprétables ont été obtenues depuis la semaine 32, toutes dans le cadre des enquêtes Flash. Deux d'entre elles correspondaient au variant XBB.1.16*, une à XBB.1.5 et une à EG.5*.

En Martinique, depuis l'enquête Flash S36-2023, 16 séquences interprétables ont été obtenues. Dix d'entre elles appartenaient au recombinant XBB.1.14.1, qui n'a pas été détecté en métropole au cours des enquêtes Flash. Les autres séquences appartenaient aux variants EG.5*, XBB.1.5* (sous-lignage GK), XBB.1.5 (sous-lignage FL.1.5.1) et XBB.2.3* (sous-lignage GS).

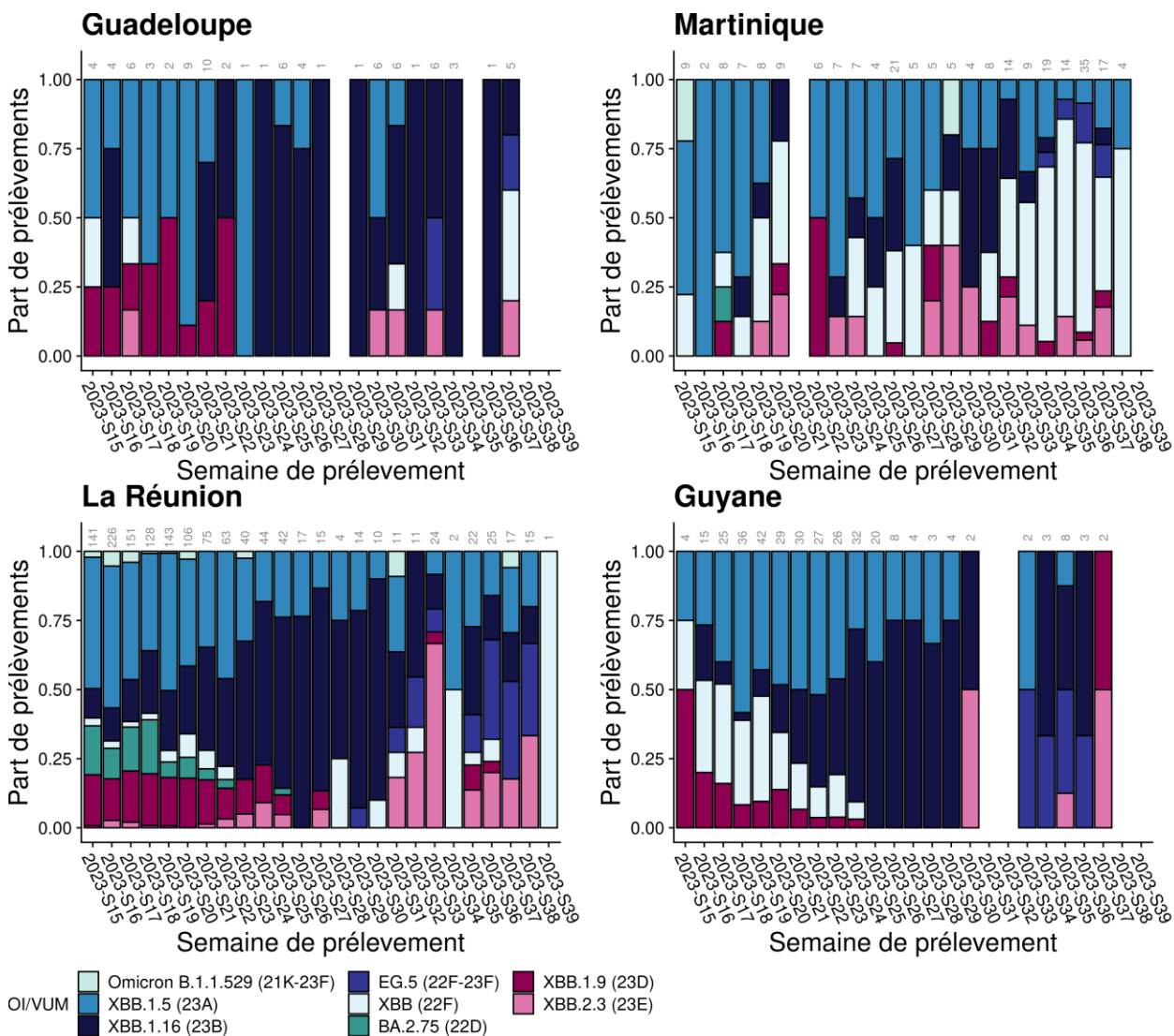


Figure 3 : Détection des variants classés, toutes indications de séquençage confondues, par DROM (source : EMERGEN, au 23/10/2023).

En Guyane, 3 séquences interprétables ont été obtenues depuis la semaine 32, toutes dans le cadre des enquêtes Flash. Les variants identifiés sont des sous-lignages de XBB.1.9, avec deux séquences EG.5.1.3 et une séquence EG.6.1.

A La Réunion, les 7 séquences interprétables obtenues depuis la semaine 32 correspondaient aux variants EG.5* (2 séquences des sous-lignages EG.5.1.3 et HV.1), XBB.1.16 (2 séquences XBB.1.16 et XBB.1.16.11), XBB.1.9 (une séquence EG.1.1) et le sous-lignage XBB.1.42.2 de XBB* (une séquence).

A Mayotte, les séquences obtenues en 2023 correspondent toutes à des sous-lignages de XBB* : XBB.1.16, XBB.1.5, XBB.1.5.15, XBB.1.9.2, XBB.2 et XBB.8.

3.3. Investigation des cas d'infection par BA.2.86

Au 23/10/2023, 91 cas de BA.2.86* ont été identifiés en France, tous dans l'Hexagone, et **37 ont été investigués par les cellules régionales de Santé publique France**. Les autres sont toujours en cours d'investigation. Les 37 cas investigués ont des profils variables en termes de sexe et d'âge.

Parmi les cas soumis à investigation, cinq d'entre eux ont été hospitalisés pendant la période de leur infection, bien que trois de ces hospitalisations étaient liées à des motifs autres que la COVID-19. Les symptômes rapportés parmi les cas étudiés comprennent la fièvre, les céphalées, l'asthénie, les myalgies/courbatures, la toux, le mal de gorge, l'écoulement nasal, l'essoufflement, l'anosmie, l'agueusie, les nausées/vomissements et la diarrhée.

De plus, parmi les 37 cas investigués en France, trois cas revenaient de voyages en Europe (Irlande, Espagne et Portugal), tandis qu'un cas était survenu au retour d'Afrique du Sud. Cette observation souligne la diffusion des variants BA.2.86* dans différentes régions du monde.

Une étude réalisée au Royaume-Uni sur un cluster de BA.2.86 dans un EPAHD a montré que, sur les 38 résidents testés, 33 étaient positifs, 19 d'entre eux étaient symptomatiques et un seul patient a été hospitalisé (12). Parmi les 66 membres du personnel, les 11 membres symptomatiques et un membre asymptomatique ont été testés positifs. Sur les 33 cas parmi des résidents, 29 avaient été vaccinés 4 mois plus tôt avec un vaccin VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur). De plus, 24 jours après le début de l'épidémie, plus aucun de ces patients n'était symptomatique. Ces données sont en faveur d'une sévérité similaire de BA.2.86 par rapport aux autres variants circulants actuellement.

4. 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 fréquence de 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.

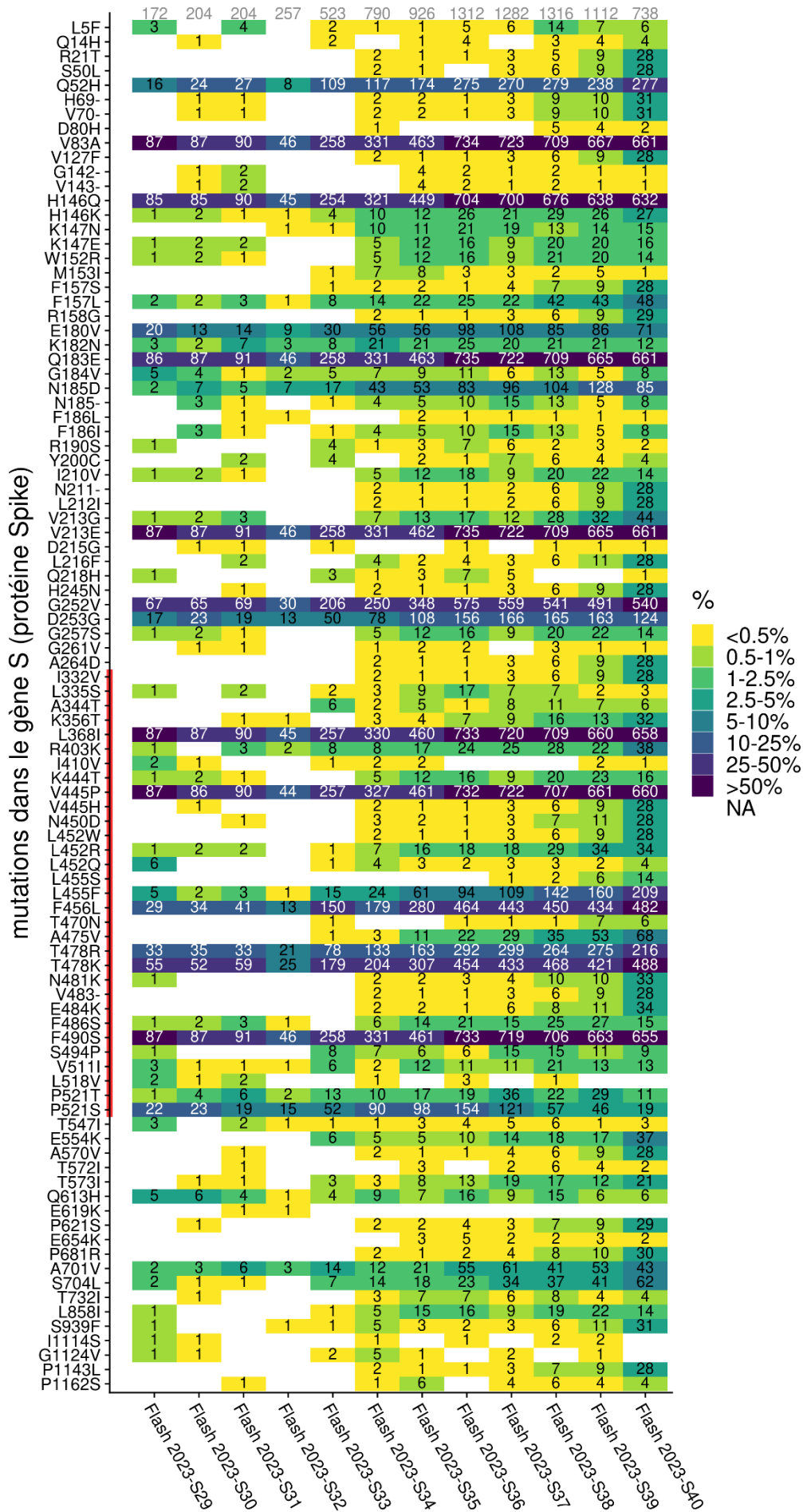


Figure 4 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 23/10/2023). Les nombres sur le graphique correspondent au nombre de séquences portant cette mutation et le gradient de couleur le pourcentage des séquences interprétables. 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.

Entre les enquêtes Flash S35-2023 et S40-2023, on observe une légère augmentation de la détection des mutations N969K, D796Y, N764K, H655Y et Q954H, qui sont passés de 57% pour Flash S35 à 61% lors de l'enquête Flash S40-2023. Les mutations F456L et Q52H, qui ont été détectées respectivement à 30% et 19% au cours de Flash S35, sont passées à 65% et 38% lors de l'enquête Flash S40-2023. Ces mutations étant retrouvées chez les variants EG.5.1* et XBB.1.16*, cette augmentation est cohérente avec le niveau de détection de ces sous lignages durant ces dernières semaines. F456L est aussi détectée chez FL.1.5.1, XBB.1.16.6. L455F, qui est associée à F456L chez certains variants, est en augmentation, de 7% des séquences interprétables de Flash-S35 à 28% lors de Flash-S40 2023.

En outre, il est à noter qu'entre les enquêtes Flash S35-2023 et S36-2023, il y a eu une augmentation de la détection des mutations F490S, F486P et V83A. Cette détection, située entre 25% et 50% au cours de l'enquête Flash S35-2023, est passé à plus de 50% lors de l'enquête Flash S36-2023. Ces mutations étant identifiées chez XBB.1.5 et ses sous-lignages, ces résultats sont en accord avec la tendance de circulation de ce variant au cours de cette période.

La mutation E180V est toujours détectée mais à un niveau bas. Cette mutation représentait moins de 10% des séquences interprétables des enquêtes Flash S35 à S40-2023. Cette mutation est principalement associée au recombinant XBB.1.16*.

5. Conclusion au 23/10/2023

Depuis début 2023, la majorité des variants circulant en France et à l'international appartiennent aux sous-lignages XBB* d'Omicron. Au sein de XBB*, on observe une **diversification génétique importante avec de nombreux sous-lignages co-circulant à des niveaux variables** selon les pays. Les fréquences de ces différents sous-lignages de XBB* peuvent augmenter et diminuer au cours du temps, mais jusqu'ici aucun n'a eu d'avantage suffisant sur les autres pour devenir hégémonique. A ce jour, tous les variants issus de XBB* ou d'autres sous-lignages d'Omicron ont présenté des caractéristiques similaires.

En France hexagonale, le variant le plus détecté actuellement est EG.5*, dont la proportion semble se stabiliser. Parmi les autres sous-lignages de XBB*, XBB.1.5*, XBB.1.16*, XBB.1.9* et XBB.2.3* continuent de circuler assez largement. **Le variant BA.2.86* reste à des niveaux faibles mais sa détection à l'échelle mondiale tend à augmenter lentement.** En France, une tendance à l'augmentation de BA.2.86* est aussi observée sur l'enquête Flash la plus récente (02/10/2023), mais cette enquête n'est pas encore consolidée et cette tendance doit être confirmée. Les données *in vitro* disponibles n'ont pas montré de différences claires entre BA.2.86 et XBB.1.5 en termes d'infectivité et d'échappement aux anticorps neutralisants, ce qui est cohérent avec sa dynamique épidémique. Comme attendu pour un variant qui circule, même à des niveaux bas, des sous-lignages ont été définis. En particulier, le sous-lignage JN.1 est détecté majoritairement en France. Il est donc suivi par les équipes de Santé publique France, le CNR-VIR et les acteurs du consortium EMERGEN, mais à ce stade rien n'indique qu'il possède des caractéristiques préoccupantes.

Les sous-lignages circulants du variant Omicron continuent d'être caractérisés par des formes cliniques moins sévères, en partie grâce à une efficacité vaccinale préservée contre les formes graves. Il n'est pas exclu qu'un variant suffisamment divergent émerge et puisse circuler et remplacer les variants actuels s'il acquiert à la fois une bonne capacité de transmission, qui peut être lié à un échappement à la réponse immunitaire. Pour pouvoir anticiper au mieux l'impact des variants du SARS-CoV-2, il est nécessaire **de maintenir une surveillance constante à l'échelle nationale et internationale**. Même en l'absence de nouveaux variants, une diminution de la protection conférée par la vaccination ou par une infection antérieure ainsi qu'une circulation soutenue du virus pourrait entraîner une recrudescence des formes sévères, en particulier chez les personnes vulnérables. **Avec l'arrivée de la saison hivernale, la circulation du SARS-CoV-2 et d'autres virus respiratoires, pourrait avoir un effet combiné et peser sur le système hospitalier**. Une vaste adhésion à la campagne de vaccination automnale, chez les personnes fragiles mais aussi plus largement dans la population, permettrait de limiter la survenue de formes sévères et l'impact hospitalier de la COVID-19. Les gestes barrières restent efficaces pour lutter contre la transmission du SARS-CoV-2 mais aussi prévenir celle des autres virus respiratoires hivernaux.

Références

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
2. Uraki R, Kiso M, Iwatsuki-Horimoto K, Yamayoshi S, Ito M, Chiba S, et al. Characterization of an EG.5.1 clinical isolate in vitro and in vivo. *bioRxiv*. 2023:2023.08.31.555819.
3. Faraone JN, Qu P, Goodarzi N, Zheng YM, Carlin C, Saif LJ, et al. Immune Evasion and Membrane Fusion of SARS-CoV-2 XBB Subvariants EG.5.1 and XBB.2.3. *Emerg Microbes Infect*. 2023:2270069.
4. Tsujino S, Deguchi S, Nomai T, Padilla-Blanco M, Plianchaisuk A, Wang L, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron EG.5.1 variant. *bioRxiv*. 2023:2023.10.19.563209.
5. An Y, Zhou X, Tao L, Xie H, Li D, Wang R, et al. SARS-CoV-2 Omicron BA.2.86: less neutralization evasion compared to XBB sub-variants. *bioRxiv*. 2023:2023.09.26.559580.
6. Khan K, Lustig G, Reedoy K, Jule Z, Römer C, Karim F, et al. Evolution and neutralization escape of the SARS-CoV-2 BA.2.86 subvariant. *medRxiv*. 2023:2023.09.08.23295250.
7. Lassaunière R, Polacek C, Baig S, Ellegaard K, Escobar-Herrera LA, Fomsgaard A, et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.86 and EG.5.1 by antibodies induced by earlier infection or vaccination. *bioRxiv*. 2023:2023.10.01.560365.
8. Coombes NS, Bewley KR, Duff YL, Alami-Rahmouni N, Ryan KA, Kempster S, et al. Evaluation of the neutralising antibody response in human and hamster sera against SARS-CoV-2 variants up to and including BA.2.86 using an authentic virus neutralisation assay. *bioRxiv*. 2023:2023.10.21.563398.
9. Meo SA, Meo AS, Klonof DC. Omicron new variant BA.2.86 (Pirola): Epidemiological, biological, and clinical characteristics - a global data-based analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(19):9470-6.
10. Chalkias S, McGhee N, Whatley JL, Essink B, Brosz A, Tomassini JE, et al. Safety and Immunogenicity of XBB.1.5-Containing mRNA Vaccines. *medRxiv*. 2023:2023.08.22.23293434.
11. Stankov MV, Hoffmann M, Jauregui RG, Cossmann A, Ramos GM, Graalmann T, et al. Humoral and cellular immune responses following BNT162b2 XBB.1.5 vaccination. *medRxiv*. 2023:2023.10.04.23296545.
12. Reeve L, Tessier E, Trindall A, Abdul Aziz NIB, Andrews N, Futschik M, et al. High attack rate in a large care home outbreak of SARS-CoV-2 BA.2.86, East of England, August 2023. *Euro Surveill*. 2023;28(39).