
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 24/05/2023, n°40

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 All Influenza Data* » (**GISAI**D).

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 leurs relectures des analyses de risque.

Table des matières

1.	Point-clés de l'analyse de risque en date du 24/05/2023.....	1
2.	Connaissances disponibles sur les variants classés	3
2.1.	Situation globale	3
2.2.	Variants en cours d'évaluation (variants under monitoring, VUM)	3
2.3.	Variants à suivre (variants of interest, VOI)	5
3.	Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique	5
3.1.	En France métropolitaine	5
3.2.	Dans les DROM.....	8
4.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt via les données de séquençage	9
5.	Conclusion au 24/05/2023	11
	Références.....	12

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 24/05/2023

Classement des variants (Tableau 1) :

- Depuis la dernière analyse de risque, le lignage XBB.2.3 a été classé VUM à cause de son profil génétique incluant des mutations pouvant affecter ses caractéristiques et en particulier la mutation F486P dans la Spike.
- A ce jour, aucun lignage n'est classé comme VOC, 2 lignages sont classés comme VOI et 7 comme VUM.

Tableau 1 : Classement des variants au 22/05/2023 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) 48%	BQ.1 (22E) 2%
	XBB.1.16 (23B) 3%	BA.2.75 (22D)¹ <1%
		CH.1.1 (22D) 1%
		XBB (22F)² 14%
		XBB.1.9 (22F) 29%
		XBB.2.3 (22F) 3%
		XBF (22F) Non détecté dans Flash S18-2023

Mise à jour de l'analyse de risque au 24/05/2023.

Enquête Flash S18-2023 du 02/05/2023 (non consolidée) : 581 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 inclus tous ses sous-lignages ne faisant pas l'objet d'un classement spécifique. ¹ CH.1.1 exclu ² XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.1.9 et XBB.2.3 exclus

Circulation des variants classés en France et à l'international

- XBB.1.5* est le lignage le plus détecté depuis mars 2023, en France comme à l'échelle mondiale. En France métropolitaine, le recombinant XBB.1.5* reste majoritaire à des niveaux stables avec 48% des séquences interprétables de l'enquête Flash S18-2023 du 02/05/2023.
- Parmi les autres sous-lignages de XBB*, la détection de XBB.1.9 est en légère augmentation : il représentait 29% des séquences interprétables de l'enquête Flash S18-2023. Cette tendance à la hausse est portée particulièrement par son sous-lignage XBB.1.9.1, dont le profil génétique est proche de XBB.1.5 avec lequel il partage la mutation F486P.
- XBB.2.3, nouvellement classé VUM, est détecté en France métropolitaine depuis l'enquête Flash S10 et représentait 3% des séquences interprétables de l'enquête Flash S18.
- La circulation de XBB.1.16 a augmenté rapidement en Inde où il représentait près de 75% des séquences fin avril-début mai. Il circule aujourd'hui dans toutes les régions du monde. En France, XBB.1.16 représentait 3 % des séquences interprétables de l'enquête Flash S18-2023. Ses caractéristiques virologiques sont comparables à celles des autres XBB*, et en particulier XBB.1.5* avec lequel il partage la mutation F486P. Aucun signal clinique préoccupant n'a été associé à XBB.1.16.
- En dehors de XBB*, d'autres sous-lignages d'Omicron continuent à circuler à des niveaux plus faibles. Pour les BA.5*, BQ.1* représentait 2% des séquences interprétables des enquêtes Flash S18-2023. Pour les BA.2*, CH.1.1* représentait 1 % des séquences interprétables de cette dernière enquête Flash.

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 d'une mutation portée par XBB* et ses sous-lignages (G252V) et une diminution des mutations portées par BQ.1* et ses sous-lignages (F486V et K444T).

2. Connaissances disponibles sur les variants classés

2.1. Situation globale

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 (1). 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). Les vaccins bivalents Wuhan/BA.1 ou BA.4-5, utilisés en rappel, semblent procurer une augmentation modeste de la protection contre l'infection et l'hospitalisation par rapport aux vaccins monovalents (2). **Les sous-lignages d'Omicron décrits jusqu'ici partagent les 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).

Au 22/05/2023, **les recombinants XBB* sont les variants les plus détectés à l'échelle mondiale avec 70%** (20 558 / 29 332) des séquences déposées sur GISAID entre le 23/04 et le 22/05/2023, contre 83% (93 060 / 112 657) entre le 23/03 et le 22/04/2023 (données [cov-spectrum](#) au 22/05/2023). La détection de BA.5* (tous ses sous-lignages inclus), qui était majoritaire fin 2022, a diminué jusqu'à 2% (517 / 29 332) des séquences déposées sur GISAID entre le 23/04 et le 22/05/2023, contre 6% (7 205 / 112 657) entre le 23/03 et le 22/04/2023. Les sous-lignages de BA.2*, portés majoritairement par CH.1.1*, sont en baisse avec 2% (609 / 29 332) des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 23/04 et le 22/05/2023, contre 4% (4 656 / 112 657) entre le 23/03 et le 22/04/2023. **La diversification génétique se poursuit au sein des sous-lignages circulants.**

Au 22/05/2023, aucun lignage n'est classé VOC, deux lignages sont classés VOI et sept lignages sont classés VUM (tableau 1). Ils sont détaillés ci-dessous.

2.2. Variants en cours d'évaluation (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 accrue d'échappement 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 thérapeutiques est la plus faible, mais le sotrovimab reste efficace contre BQ.1.1 chez un modèle primate (3, 4).

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 environ 1% des séquences déposées sur GISAID entre le 23/04 et le 22/05/2023** (285 / 29 332), contre 4 % entre le 23/03 et le 22/04/2023 (4 290 / 112 657) d'après les données [cov-spectrum](#) au 22/05/2023.

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 (notamment en Corée du Sud). 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 également portée par BA.5* et pouvant augmenter la transmissibilité du virus.** On observe aujourd'hui une diminution de la détection de CH.1.1* au niveau mondial, avec 2% des séquences déposées sur GISAID entre le 23/04 et le 22/05/2023 (609 / 29 332), contre 4% entre le 23/03 et le 22/04/2023 (4 656 /

112 657, d'après les données [cov-spectrum](#) au 22/05/2023). Cette diminution est observée dans tous les pays d'Europe, mis à part le Danemark où CH.1.1* reste détecté à plus de 15%.

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 dans le monde entre le 23/04 et le 22/05/2023 sont : XBB.1.5 (36%), XBB.1.9.1 (5%) et XBB.1.16 (5%).** 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. Aucun signal de sévérité n'a été associé à XBB qui conserve la sévérité moindre des sous-lignages d'Omicron. Ce sont aujourd'hui des sous-lignages de XBB*, dont XBB.1.5, XBB.1.9 et XBB.1.16, qui font l'objet d'un suivi particulier. Ces sous-lignages ont été classés à part et son détaillés ci-dessous.

XBB.1.9

XBB.1.9 a émergé en Indonésie où les premières séquences datent de fin septembre 2022. **Il est détecté aujourd'hui assez largement dans le monde et est globalement en augmentation**, avec 18% des séquences déposées sur GISAID entre le 23/04 et le 22/05/2023 (5 897 / 29 332), contre 16% entre le 23/03 et le 22/04/2023 (18 254 / 112 657, d'après les données [cov-spectrum](#) au 22/05/2023). La détection de XBB.1.9.1 augmente en Europe et en Asie, en particulier au Royaume-Uni, en Allemagne, en France et en Corée du Sud (données [cov-spectrum](#) au 22/05/2023).

Deux de ses sous-lignages, XBB.1.9.1 (sous-lignage majoritaire de XBB.1.9*) et XBB.1.9.2, ont acquis la mutation F486P, qui pourrait conférer un avantage de transmissibilité et justifie le classement de XBB.1.9* en VUM. Une étude réalisée à Singapour a analysé la sévérité (en rapportant les hospitalisations et leur association à une forme non-sévère ou sévère) des sous-lignages de XBB circulant actuellement dans le pays (5). Dans cette étude, les risques d'hospitalisation et de formes sévères étaient comparables pour XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16, XBB.2.3 et les autres sous-lignages de XBB*.

XBB.2.3

Le recombinant XBB.2.3, sous-lignage de XBB*, a commencé à être détecté dans le monde début mai 2023, avec environ 2 360 séquences déposées sur GISAID au 22/05/2023. La grande majorité de ces séquences proviennent d'Inde, d'Espagne et des Etats-Unis. Durant le mois de mai, l'OMS a décidé de classer ce recombinant parmi les variants en cours d'évaluation (VUM), en particulier car il a acquis la mutation F486P dans sa protéine Spike, présente également chez XBB.1.5, XBB.1.9 et XBB.1.16.

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 présente 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, XBB.1.9, XBB.1.16). XBF a assez peu circulé dans le monde, avec environ 12 000 séquences déposées sur GISAID à ce jour dont environ la moitié provenant d'Australie. **En Australie, XBF a atteint plus de 30% des séquences fin janvier avant de diminuer jusqu'à moins de 1% début mai.** Il est aussi détecté à des niveaux plus faibles dans le reste du monde. Au vu de sa circulation faible, l'OMS a décidé de retirer ce recombinant du classement des variants en cours d'évaluation (VUM).

2.3. Variants à suivre (variants of interest, VOI)

XBB.1.5

Le sous-lignage XBB.1.5* est devenu majoritaire dans le monde début 2023. Le remplacement par XBB.1.5* des sous-lignages d'Omicron circulant précédemment peut être lié à la mutation F486P de la protéine Spike qui pourrait augmenter sa transmissibilité (6, 7). 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 ou monoclonaux thérapeutiques (8-10). D'après des études au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, XBB.1.5* a une sévérité similaire aux autres sous-lignages d'Omicron (11, 12).

La détection de XBB.1.5* (sous-lignages inclus) semble commencer à diminuer avec 36% des séquences déposées sur GISAID entre le 23/04 et le 22/05/2023 (10 456/ 29 332), contre 52% entre le 23/03 et le 22/04/2023 (58 789/ 112 657, d'après les données [cov-spectrum](#) au [22/05/2023](#)). Cette tendance à la diminution de XBB.1.5 est observée dans toutes les régions du monde, avec les niveaux de détection les plus élevés en Amérique du Nord (à environ plus de 65-70% aux Etats-Unis et au Canada, fin avril-début mai 2023 d'après les données de [cov-spectrum](#)).

XBB.1.16

Détecté pour la première fois le 9 janvier 2023, XBB.1.16 présente des caractéristiques génétiques similaires à celles de XBB.1.5, mais également des mutations supplémentaires (E180V et K478R). Détecté initialement en Inde, XBB.1.16 y est devenu majoritaire avant de se stabiliser avec 79% des séquences déposées sur GISAID entre le 23/04 et le 22/05/2023 (359 / 455), contre 75% entre le 23/03 et le 22/04/2023 (4 839 / 6 419, d'après les données [cov-spectrum](#) d'Inde au [22/05/2023](#)). **La détection de XBB.1.16 est en augmentation au niveau mondial**, avec 11% des séquences déposées sur GISAID entre le 23/04 et le 22/05/2023 (3 237 / 29 332), contre 8% entre le 23/03 et le 22/04/2023 (8 726/ 112 657, d'après les données [cov-spectrum](#) au [22/05/2023](#)).

Une étude *in vitro* japonaise réalisée avec des pseudovirus a montré une infectivité de XBB.1.16 similaire à XBB.1.5 et légèrement supérieure à celle de XBB.1, ce qui pourrait être lié aux propriétés de la mutation F486P portée par ces deux sous-lignages (13). Les tests de séroneutralisation de cette étude réalisée avec des pseudovirus ont donné des résultats très similaires pour XBB.1.16 et les autres sous-lignages de XBB*.

Aucun signal préoccupant en termes de sévérité n'a été associé à XBB.1.16 dans les pays où il circule. Dans une étude indienne récente, 276 cas d'infection par XBB.1.16* confirmés par séquençage avaient un profil clinique similaire aux autres variants circulant sur la même période (XBB.2.3 et XBB.1.5, majoritairement) (14). Fièvre, toux et écoulement nasal étaient les symptômes les plus fréquents, sept décès ont été recensés et la grande majorité des personnes décédées présentait des facteurs de risque (âge et/ou comorbidités). Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Singapour mentionnée plus haut, qui a observé une sévérité comparable pour XBB.1.16 et les autres sous-lignages de XBB* (5).

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

3.1. En France métropolitaine

En France métropolitaine, le variant majoritaire est aujourd'hui XBB.1.5*, classé VOI (Tableau 2 et Figure 1). On observe une **circulation stable de XBB.1.5* avec une tendance à la diminution au cours des dernières semaines**. Il représentait 52%, 51%, 47% et 48% des séquences interprétables au cours des enquêtes Flash S15 à S18-2023. Le recombinant XBB.2.3, nouvellement classé VUM, a été détecté initialement lors de l'enquête Flash S10 et sa détection reste en dessous de 3% jusqu'à l'enquête Flash S18. Parmi les autres

sous-lignages du recombinant XBB*, une légère augmentation des sous lignages XBB.1.9.1 et XBB.1.9.2 est observée ; ils représentaient respectivement 22% et 7% des séquences interprétables de l'enquête Flash S18-2023 (Figure 3). Pour le sous-lignage XBB.1.16, classé VOI, on observe une légère tendance à l'augmentation depuis l'enquête Flash S13-2013 (Tableau 2). Il reste pour l'instant détecté à un faible niveau avec 3% des séquences interprétables de l'enquête Flash S18-2023 (Figure 2).

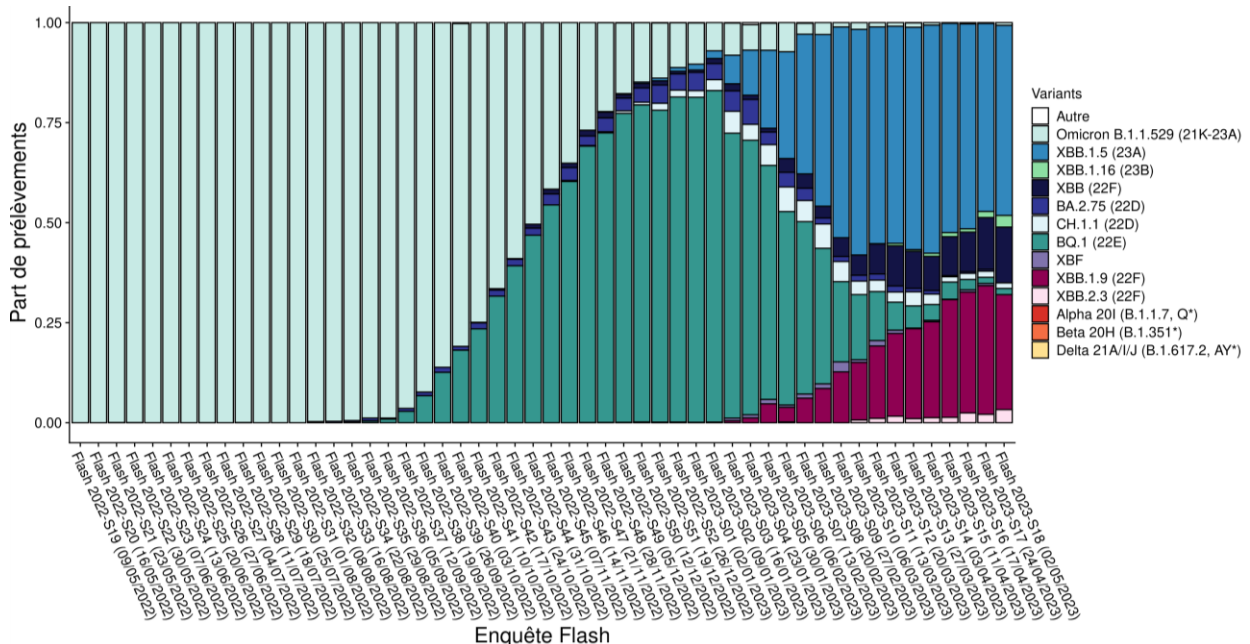


Figure 1 : Détection des variants classés au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 22/05/2023).

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S14-2023 à Flash S18-2023, France métropolitaine.

Variant	Classement	Flash S14 (03/04/2023)		Flash S15 (11/04/2023)		Flash S16 (17/04/2023)		Flash S17 (24/04/2023)		Flash S18# (02/05/2023)		Tendance
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
XBB.1.5 (23A)	VOI	635	57,0	549	52,3	631	51,2	428	47	276	47,5	↘
XBB.1.16 (23B)	VOI	9	0,8	11	1,0	10	0,8	14	1,5	17	2,9	↗
BQ.1 (22E)	VUM	44	3,9	45	4,3	32	2,6	14	1,5	9	1,5	↘
BA.2.75 (22D) ¹	VUM	10	0,9	3	0,3	5	0,4	4	0,4	-	-	→
CH.1.1 (22D)	VUM	29	2,6	14	1,3	19	1,5	14	1,5	8	1,4	→
XBB (22F) ²	VUM	96	8,6	106	10,0	128	10,4	122	13,4	81	13,9	↗
XBB.1.9 (22F)	VUM	267	24,0	309	29,4	372	30,2	293	32,2	167	28,7	↗
XBB.2.3	VUM	13	1,2	10	1,0	24	1,9	15	1,6	19	3,3	↗
XBF	VUM	4	0,4	1	0,1	7	0,6	5	0,5	-	-	→
Autres		7	0,6	2	0,2	4	0,3	2	0,2	4	0,7	

Nombre de séquences interprétables : Flash S14 : 1 114 ; Flash S15 : 1 050 ; Flash S16 : 1 232 ; Flash S17 : 911 ; Flash S18 : 581. Chaque lignage classé inclus tous ses sous-lignages ne faisant pas l'objet d'un classement spécifique.

¹. CH.1.1 exclu ². XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16 et XBB.2.3 exclus

Les données de Flash S18 sont préliminaires

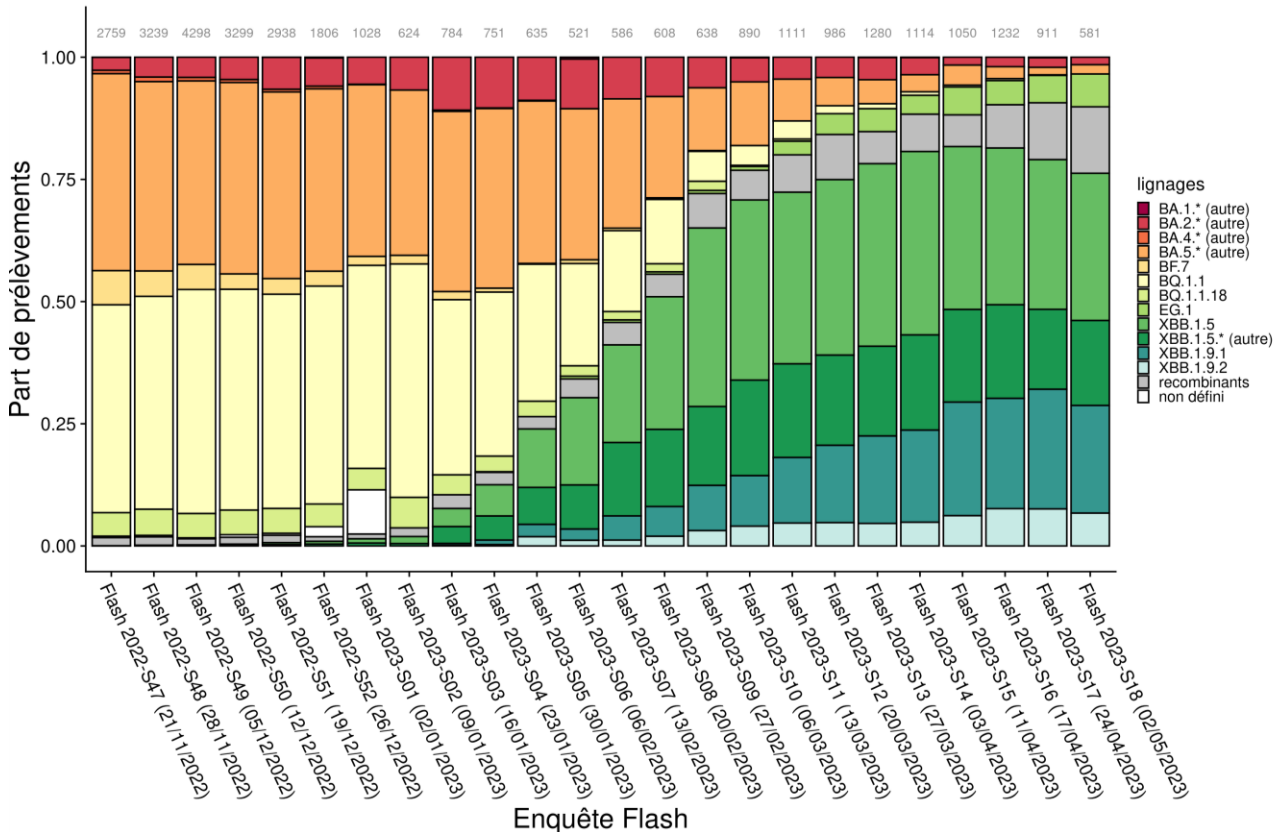


Figure 2 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 22/05/2023). Les sous-lignages de BA.1, BA.2, BA.4, BA.5, XBB.1.5 et les autres recombinants qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « (autres) » ou « recombinants ». Le nombre total de séquences interprétables par enquête Flash est indiqué en gris en haut du graphe. Les données Flash S18-2023 sont préliminaires.

BA.5* (incluant les sous-lignages BQ.1*), qui était majoritaire sur le second semestre de 2022, a été remplacé par le recombinant XBB.1.5* (Figure 2). Au cours des dernières semaines, la détection de BA.5* continue de diminuer : lors des enquêtes Flash S15, S16, S17 et S18-2023, il représentait 5%, 3%, 2% et 2% des séquences interprétables, respectivement (données EMERGEN au 22/05/2023). Au sein de BA.5*, la détection de BQ.1* est également en baisse sur les dernières enquêtes Flash : 4%, 3%, 2% et 2% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S15, S16, S17 et S18-2023, respectivement.

En parallèle de la diminution des sous-lignages de BA.5, une tendance à la stabilisation de la part des sous-lignages de BA.2 (en excluant les recombinants dont XBB, qui sont analysés à part) est observée. BA.2* représentait 2% des séquences interprétables des enquêtes Flash S15 à S18-2023 (données EMERGEN au 22/05/2023). Le sous-lignage de BA.2 le plus détecté aujourd'hui est CH.1.1* dont la circulation semble se stabiliser : il représentait 1 à 2% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S15 à S18-2023 (Tableau 2).

Le recombinant XBF est détecté en France métropolitaine depuis Flash S47-2022 (21/11/2022) et reste depuis à un niveau faible (Figure 1). Il représentait moins de 1% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S15 à S18-2023 (données EMERGEN au 22/05/2023).

3.2. 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 **Martinique**, les dernières données de séquençages disponibles remontent à début février 2023. Toutes indications de séquençage confondues, BQ.1* était majoritaire en janvier 2023.
- En **Guadeloupe**, six séquences interprétables ont été détectées entre Flash S15 et Flash S18. Trois d'entre elles correspondaient au variant XBB.1.5*, deux au recombinant XBB.1.9* et une à XBB.2.3.
- En **Guyane**, toutes les séquences détectées depuis le début de l'année 2023 appartiennent au recombinant XBB*. La majorité correspondait à XBB.1.5*, avec 12 séquences dénombrées à ce jour, 2 séquences de XBB.1.9.1 et 1 séquence de XBB.1.9.2.
- A La **Réunion**, le recombinant XBB* est majoritaire depuis plusieurs mois (principalement XBB.1.5*) avec une circulation également des sous-lignages CH.1.1, BQ.1 et BQ.2.75.
- A **Mayotte**, de Flash S46 à la Flash S48-2022, les 8 séquences réalisées correspondent toutes à XBB.1*. Peu de données de séquençage étaient disponibles depuis à cause du faible niveau de circulation virale, mais de nouvelles données de séquençage sont disponibles pour la S10 à la S15 (8 séquences interprétables). Il s'agit exclusivement du recombinant XBB : 4 séquences de XBB.2, 2 séquences de XBB.1.5 et 2 séquences de XBB.8.

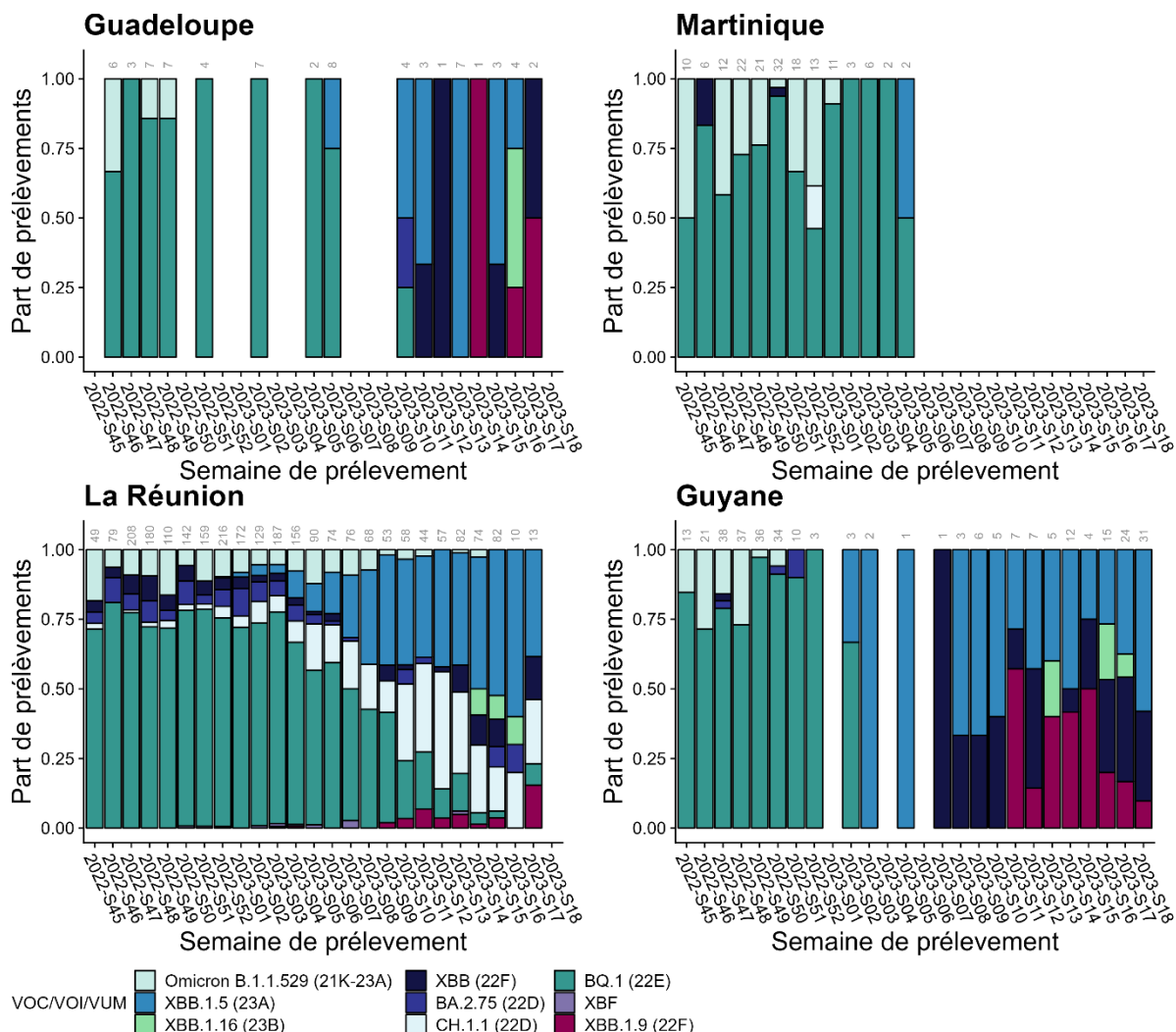


Figure 3 : Détection des variants classés, toutes indications de séquençage confondues, par DROM (source : EMERGEN, au 22/05/2023).

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 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 importante de la détection de la mutation G252V (33% à 89%) associée **au recombinant XBB* et à ses sous-lignages** a été observée entre l'enquête Flash S07-2023 et l'enquête Flash S18-2023. Ce résultat est cohérent avec la hausse de la détection de XBB*. A contrario, la mutation F486V, qui est détectée chez BQ.1, a diminué de 46% à 2% entre Flash S07-2022 et Flash S18-2023. La mutation K444T, détectée chez BQ.1.1, a diminué de 50% à 3% sur la même période. Ces dynamiques illustrent bien le remplacement de BQ.1.1 par XBB.1.5* observé en France début 2023.

Outre les mutations mentionnées précédemment, la délétion en position 69 et 70 ($\Delta 69/70$) était détecté à des niveaux élevés début janvier puis a diminué fortement avec 2% des séquences interprétables de l'enquête Flash S18-2023 contre 44-45% pour Flash S07-2023. Cette délétion, qui était présente chez le variant Alpha (B.1.1.7) et chez les sous-lignages BA.1.1 d'Omicron, pourrait agir comme une mutation permissive qui permettrait l'acquisition de mutations d'échappement immunitaire (15).

La mutation K147E a été détectée dans 12% des séquences interprétables de l'enquête Flash S07-2023, puis a diminué jusqu'à 2% pour Flash S18-2023. Cette mutation est présente chez le recombinant XBF mais aussi, à des fréquences plus faibles, chez certains sous-lignages de BQ.1.10*, BA.2.75* et BA.4*. La circulation de tous ces lignages diminue depuis fin janvier et est actuellement à des niveaux faibles.

Les mutations W152R, I210V et G257S ont été détectées dans 10% des séquences interprétables de l'enquête Flash S07-2023, puis ont diminué jusqu'à 1-2% pour Flash S18-2023. De même pour les mutations F157L, L452R et V213G, qui ont été détectées respectivement dans 17%, 52% et 56% des séquences interprétables de l'enquête Flash S07-2023, puis ont diminué jusqu'à 3% pour Flash S18-2023. Ces mutations sont présentes chez le variant CH.1.1. La mutation G339D a été détectée dans 46% des séquences interprétables de l'enquête Flash S07-2023, puis a diminué jusqu'à 2% pour Flash S18-2023. Cette mutation était présente chez le variant BA.2 et ses sous-lignages. La circulation des variants BA.2* et CH.1.1 a diminué avant de se stabiliser autour de 1-2% des séquences interprétables de l'enquête Flash S18-2023.

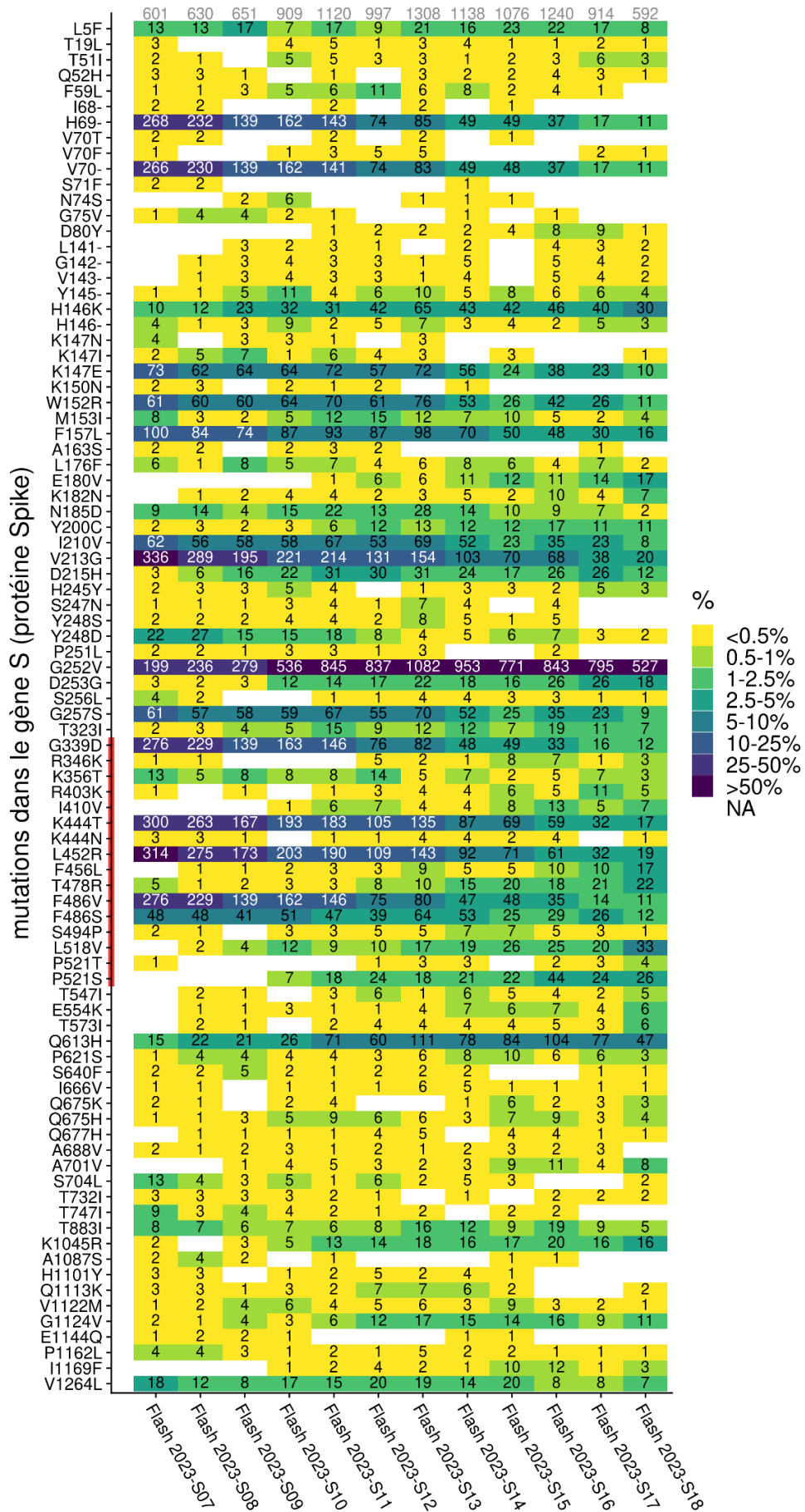


Figure 4 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 22/05/2023). Les nombres sur le graphique correspondent au nombre de séquences portant cette mutation et le gradient de couleur le pourcentage des séquences interprétables. 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 S18-2023 sont préliminaires.

5. Conclusion au 24/05/2023

Depuis son émergence fin 2021, le variant Omicron continue de circuler de manière prédominante en France et à l'international et les autres lignages ont progressivement cessé d'être détectés. Différents sous-lignages d'Omicron se succèdent, avec des dynamiques variables selon les pays. **Il est important de surveiller attentivement tous les lignages circulants**, car s'il devait émerger un nouveau variant préoccupant, il serait probablement issu d'Omicron. À l'échelle internationale, les sous-lignages de XBB* restent majoritaires, bien que des sous-lignages de BA.2* et BA.5* continuent d'être détectés.

En France métropolitaine, le sous-lignage XBB.1.5* demeure majoritaire mais sa circulation tend à diminuer au cours des dernières semaines. Il coexiste avec d'autres sous-lignages de XBB*, dont XBB.1.9* dont la détection est en légère augmentation. Parmi les sous-lignages de XBB*, XBB.1.16, classé VOI, représente aujourd'hui la majorité des séquences retrouvées en Inde et est en légère hausse en France. XBB.1.16 porte la mutation F486P, associée à une meilleure interaction de la protéine Spike avec son récepteur, pouvant augmenter la transmissibilité du virus. Les données *in vitro* suggèrent des caractéristiques similaires à XBB.1.5 en termes d'échappement aux anticorps post-infection ou monoclonaux thérapeutiques, ainsi que d'infectivité. Toutefois, **XBB.1.16 n'a pas été associé à un signal préoccupant en termes de sévérité, ce qui est confirmé par des études récentes**. Durant le mois de mai, l'OMS a décidé de rajouter le recombinant XBB.2.3 au classement des variants en cours d'évaluation (VUM) en raison de l'acquisition de la mutation F486P sur sa protéine Spike, aussi présente chez XBB.1.5, XBB.1.9 et XBB.1.16. XBB.2.3 est largement détectée en Inde, en Espagne et aux États-Unis, d'où proviennent la grande majorité des séquences disponibles. En France, il circule depuis mars 2023 mais à des niveaux qui restent faibles. Le risque pour la santé publique des sous-lignages porteurs de la mutation F486P n'a pas été démontré jusqu'ici et est donc considéré comme faible. Parallèlement à la circulation de XBB*, les sous-lignages BQ.1*, CH.1.1* et d'autres BA.2.75* se poursuit en France, mais à des niveaux plus faibles.

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. Cependant, il est important de souligner que toute 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. L'émergence d'un nouveau variant plus sévère ne peut pas non plus être exclue, ce qui souligne la **nécessité de maintenir une surveillance constante à l'échelle nationale et internationale** afin de détecter rapidement de telles mutations. Il reste essentiel de se protéger et de protéger les autres en respectant les gestes barrières et les recommandations en cas d'infection ou de contact étroit avec un cas confirmé. L'administration d'une dose de rappel vaccinal, lorsque nécessaire, réduit efficacement le risque de forme grave de COVID-19, et ce même contre les sous-lignages circulant actuellement. La stratégie vaccinale s'organise en 2023 autour d'une campagne de vaccination à l'automne pour la population générale, sur le modèle de la vaccination antigrippale, et une campagne de printemps supplémentaire pour les plus fragiles.

Références

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
2. Schepisi MS. Early real world evidence on the relative SARS-COV-2 vaccine effectiveness of bivalent COVID-19 booster doses: a rapid review. medRxiv. 2023:2023.03.28.23287762.
3. 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.
4. 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.
5. Pung R, Kong XP, Cui L, Chae S-R, Chen MI-C, Lee VJ, et al. Severity of SARS-CoV-2 Omicron XBB subvariants in Singapore. medRxiv. 2023:2023.05.04.23289510.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Luoma E, Rohrer R, Parton H, Hughes S, Omoregie 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.
12. 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.
13. Yamasoba D, Uriu K, Plianachaisuk A, Kosugi Y, Pan L, Zahradnik J, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.16 variant. The Lancet Infectious Diseases. 2023;23(6):655-6.
14. Karyakarte RP, Das R, Rajmane MV, Dudhate S, Agarasen J, Pillai P, et al. Chasing SARS-CoV-2 XBB.1.16 Recombinant Lineage in India and the Clinical Profile of XBB.1.16 cases in Maharashtra, India. medRxiv. 2023:2023.04.22.23288965.
15. Meng B, Kemp SA, Papa G, Datir R, Ferreira I, Marelli S, et al. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7. Cell Rep. 2021;35(13):109292.