
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 26/04/2023, n°39

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* » (**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 26/04/2023.....	1
2.	Connaissances disponibles sur les variants classés	3
2.1.	Situation globale	3
2.2.	Variants en cours d'investigation (variants under monitoring, VUM)	3
2.3.	Variants à suivre (variants of interest, VOI)	4
3.	Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique	6
3.1.	En France métropolitaine	6
3.2.	Dans les DROM.....	8
4.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt via les données de séquençage	9
5.	Conclusion au 26/04/2023	12
	Références.....	13

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 26/04/2023

Classement des variants (Tableau 1) :

- Depuis la dernière analyse de risque, le lignage XBB.1.16 a été classé VOI suite à la présence de mutations pouvant affecter ses caractéristiques et à sa détection en augmentation dans plusieurs pays aux contextes épidémiques très différents. XBB.1.9 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 présente chez XBB.1.9.1 et XBB.1.9.2.
- A ce jour, aucun lignage n'est classé comme VOC, 2 lignages sont classés comme VOI et 6 comme VUM.

Tableau 1 : Classement des variants au 24/04/2023 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) 58%	BQ.1 (22E) 4%
	XBB.1.16 (23B) 0,3%	BA.2.75 (22D)¹ 0,8%
		CH.1.1 (22D) 3%
		XBB (22F)² 6%
		XBB.1.9 (22F) 28%
		XBF 0,4%

Mise à jour de l'analyse de risque au 24/04/2023.

Enquête Flash S14-2023 du 03/04/2023 (non consolidée) : 1 048 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.1.9 et XBB.1.16 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 58% des séquences interprétables de l'enquête Flash S14-2023 du 03/04/2023.
- Parmi les autres sous-lignages de XBB*, la détection de XBB.1.9 continue d'augmenter : il représentait 28% des séquences interprétables de l'enquête Flash S14-2023. Cette augmentation 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.
- La circulation de XBB.1.16 a augmenté rapidement en Inde où il représentait près de 50% des séquences début mars. En Europe, il reste détecté à des niveaux faibles. En France, XBB.1.16 représentait 0,3% des séquences interprétables de l'enquête Flash S14-2023. 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 4 % des séquences interprétables des enquêtes Flash S14-2023. Pour les BA.2*, CH.1.1* représentait 3 % 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 des mutations portées par XBB* et ses sous-lignages (V83A, H146Q, Q183E, V213E, L368I et V445P).
- La mutation F486P, caractérisant initialement XBB.1.5 mais détectée depuis chez XBB.1.9.1, XBB.1.9.2 et XBB.1.16, continue d'augmenter.

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 24/04/2023, **les recombinants XBB* sont les variants les plus détectés à l'échelle mondiale avec 80%** (32 121 / 40 361) des séquences déposées sur GISAID entre le 25/03 et le 24/04/2023, contre 70% (98 010 / 139 383) entre le 25/02 et le 24/03/2023 (données [cov-spectrum](#) au 24/04/2023). La détection de BA.5* (tous ses sous-lignages inclus), qui était majoritaire fin 2022, a diminué jusqu'à 7% (2 817 / 40 361) des séquences déposées sur GISAID entre le 25/03 et le 24/04/2023, contre 15% (21 001 / 139 383) entre le 25/02 et le 24/03/2023. Les sous-lignages de BA.2*, portés majoritairement par CH.1.1*, sont en baisse avec 7% (2 639 / 40 361) des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 25/03 et le 24/04/2023, contre 12% (16 181 / 139 383) entre le 25/02 et le 24/03/2023. **La diversification génétique se poursuit au sein des sous-lignages circulants.**

Depuis la dernière analyse de risque, **le lignage XBB.1.16 a été classé VOI et le lignage XBB.1.9 a été classé VUM.** Au 24/04/2023, aucun lignage n'est classé VOC, deux lignages sont classés VOI et six lignages sont classés VUM (tableau 1). Ils sont détaillés ci-dessous.

2.2. 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 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 4% des séquences déposées sur GISAID entre le 25/03 et le 24/04/2023** (1 642 / 40 361), contre 7 % entre le 25/02 et le 24/03/2023 (14 120 / 139 383) d'après les données [cov-spectrum](#) au 24/04/2023. Au sein de BQ.1*, BQ.1.1 est le sous-lignage majoritaire (37% des séquences de BQ.1* sur GISAID), suivi de BQ.1 (11%). La détection de BQ.1* diminue dans toutes les régions du monde.

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 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 4% des séquences déposées sur GISAID entre le 25/03 et le 24/04/2023 (1 804/ 40 361), contre 7% entre le 25/02 et le 24/03/2023 (9 196 / 139 383, d'après les données [cov-spectrum](#) au 24/04/2023). Cette diminution est observée dans tous les pays d'Europe, mis à part le Danemark où CH.1.1* s'est stabilisé autour de 20%.

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 25/03 et le 24/04/2023 sont : XBB.1.5 (37%), XBB.1.9.1 (8%) et XBB.1.16 (6%).**

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 sont 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 11% des séquences déposées sur GISAID entre le 25/03 et le 24/04/2023 (4 433 / 40 361), contre 8% entre le 25/02 et le 24/03/2023 (11 778 / 139 383, d'après les données [cov-spectrum](#) au 24/04/2023). Deux sous-lignages de XBB.1.9, 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. La détection de XBB.1.9.1 augmente en Europe, en particulier en Allemagne et en France (données [cov-spectrum](#) au 24/04/2023).

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 9 000 séquences déposées sur GISAID à ce jour dont la moitié provenant d'Australie. **En Australie, XBF a atteint plus de 30% des séquences fin janvier avant de diminuer jusqu'à moins de 5% début avril.** Il circule aussi en Nouvelle-Zélande et est détecté à des niveaux plus faibles dans le reste du monde.

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

XBB.1.5

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. **La détection de XBB.1.5* (ses sous-lignages inclus) commence à se stabiliser** avec 53% des séquences déposées sur GISAID entre le 25/03 et le 24/04/2023 (21 588/ 40 361), contre 56% entre le 25/02 et le 24/03/2023 (55 715/ 139 383, d'après les données [cov-spectrum](#) au 24/04/2023). Cette tendance à la stabilisation 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 80% aux Etats-Unis et au Canada, fin mars-début avril 2023 d'après les données de [cov-spectrum](#)).

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 F486P), ce qui pourrait affecter sa transmissibilité (5, 6). 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 (7-9).

Aucun signal de sévérité n'a été associé à XBB.1.5 dans les pays où il circule et en particulier aux Etats-Unis et le Royaume-Uni (10, 11). Les antiviraux disponibles (remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir et ensitrelvir) restaient efficaces contre XBB.1.5 *in vitro*. Néanmoins, ce variant était résistant à la neutralisation par la plupart des anticorps monoclonaux thérapeutiques (imdevimab-casirivimab, tixagevimab-cilgavimab, et bebtelovimab) alors que l'activité de neutralisation par le sotrovimab restait détectable à un niveau faible (12, 13).

XBB.1.16

Détecté pour la première fois le 9 janvier 2023, XBB.1.16 a été classé comme variant en cours d'investigation (VUM) le 22 mars 2023, puis classé comme variant d'intérêt (VOI) le 17 avril 2023 par l'OMS (14). Ce variant présente des caractéristiques génétiques similaires à celles de XBB.1.5, classé comme variant d'intérêt, mais présente également des mutations d'acides aminés supplémentaires (E180V et K478R) par rapport à son sous-lignage parental XBB.1. Des séquences de XBB.1.16 ont été détectées dans 33 pays, principalement en Inde, où il représentait près de 50% des séquences début mars. Au 24 avril 2023, 4 090 séquences de ce variant sont disponibles sur GISAID. Aux États-Unis, il est rapidement devenu le deuxième variant majoritaire après XBB.1.5, avec 10% de séquences interprétables au 22 avril 2023 selon les données du CDC.

En se basant sur les données GISAID, le taux de croissance de XBB.1.16 en Inde était de 27% par semaine par rapport à XBB.1 et de 17% par semaine par rapport à XBB.1.5, illustrant la diffusion de XBB.1.16 dans le pays. Cependant, le taux de croissance est fortement affecté par le contexte épidémiologique dans lequel un variant circule et ne peut pas être directement traduit comme un avantage de transmissibilité. Une étude japonaise de caractérisation *in vitro* de XBB.1.16 a été publiée en preprint (non relue par les pairs) (15). *In vitro*, XBB.1.16 avait une infectivité identique 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. Des tests de séroneutralisation réalisés avec des pseudovirus ont donné des résultats très similaires pour XBB.1.16 et les autres sous-lignages de XBB*, que ce soit avec des anticorps de personnes précédemment infectées par BA.2 ou BA.5, des anticorps de hamster précédemment infectés par XBB.1 ou des anticorps monoclonaux thérapeutiques.

Aucun signal préoccupant en terme de sévérité n'a été associé à XBB.1.16 dans les pays où il circule. En Inde et en Indonésie, les hospitalisations sont en augmentation mais à des niveaux bien inférieurs aux vagues précédentes (14). Une étude indienne publiée en preprint a analysé la présentation clinique de patients d'un hôpital pédiatrique du Nord de l'Inde (16). Sur la période d'étude (début avril 2023), les auteurs supposent que la majorité des cas correspondent à XBB.1.16, mais ils ne l'ont pas vérifié par génotypage. Parmi les 90 cas testés pour le SARS-CoV-2, 25 étaient positifs et aucun n'a présenté de signes sévères. Ces cas pédiatriques présentaient majoritairement des symptômes respiratoires légers et de la fièvre. Parmi les 22 cas confirmés ayant moins de 5 ans, 9 patients présentaient une conjonctivite, soit 41%. Si les auteurs font un lien entre XBB.1.16 et l'identification de conjonctivites, les données de l'étude ne permettent pas de conclure à une telle association. En effet, rien ne prouve que les 25 cas d'infection par le SARS-CoV-2 étaient en effet dus à XBB.1.16. Ensuite, l'étude inclut peu de cas provenant tous d'un même lieu. Enfin, les conjonctivites n'ont été observées que chez une seule des classes d'âges définies par les auteurs. Si le fait qu'un variant du SARS-CoV-2 soit associé à des symptômes atypiques est possible, rien ne permet à ce jour d'affirmer que cela est le cas pour XBB.1.16.

Bien que XBB.1.16 présente des propriétés d'échappement immunitaire et un avantage de croissance dans certains pays, le risque pour la santé publique est actuellement considéré comme faible par l'OMS. Il est cependant possible qu'il devienne dominant dans certains pays et soit associé à une augmentation des cas. L'OMS recommande donc aux États membres de mener des études pour mieux comprendre les caractéristiques de ce variant. Le risque associé à XBB.1.16 sera régulièrement réévalué à mesure que de nouvelles données deviendront disponibles. A noter que cette analyse est dépendante du contexte épidémiologique global et local dans lequel ce variant circule, ainsi que des pratiques de test et de recours au soin qui ont beaucoup évolué au cours de la pandémie.

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). **XBB.1.5* semble se stabiliser depuis maintenant plusieurs semaines.** Il représentait entre 56% et 58% des séquences interprétables au cours des enquêtes Flash S11à S14-2023. Parmi les autres sous-lignages du recombinant XBB*, une augmentation des sous lignages XBB.1.9.1 et XBB.1.9.2 est observée ; ils représentaient respectivement 19% et 8% des séquences interprétables de l'enquête Flash S14-2023 (Figure 3). Le sous-lignage XBB.1.16, classé VOI, est quant à lui détecté à un faible niveau avec moins de 0,3% depuis sa première détection au cours de Flash S12-2023 (Figure 2).

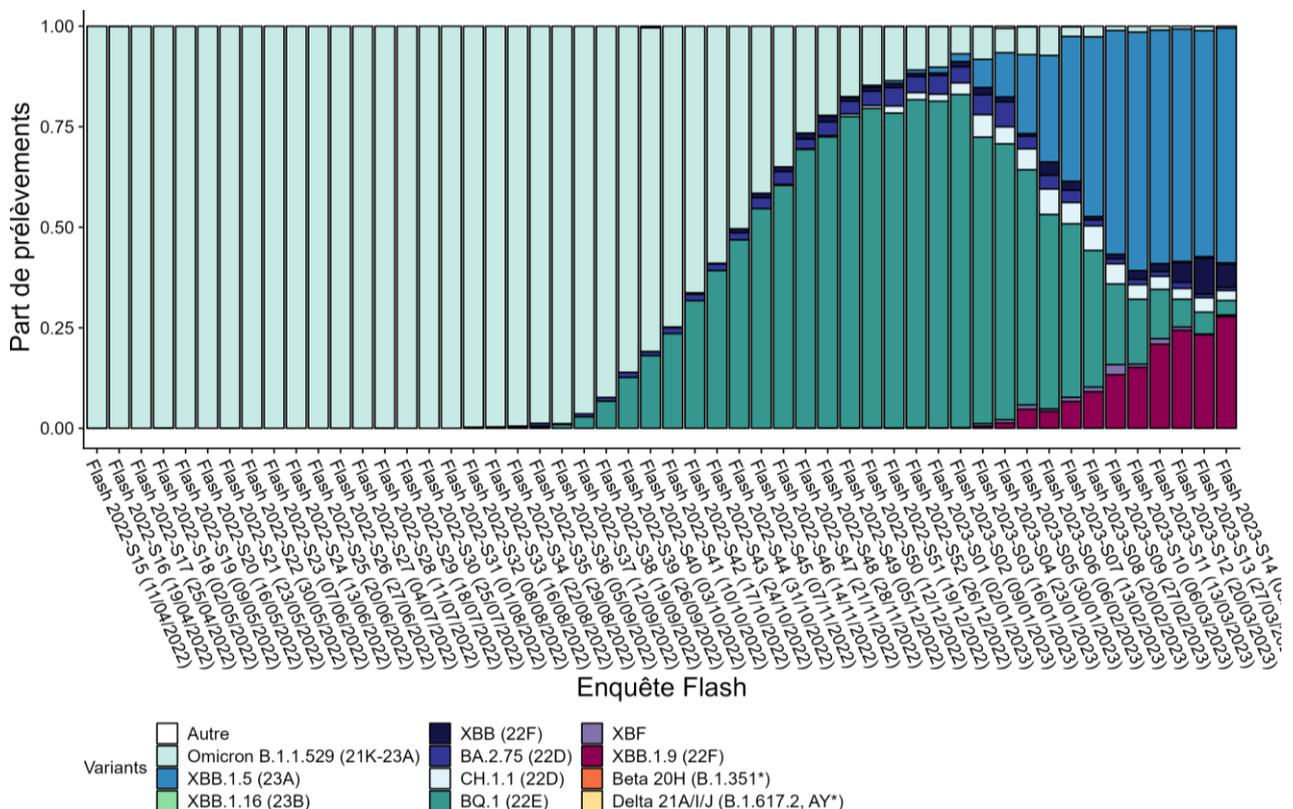


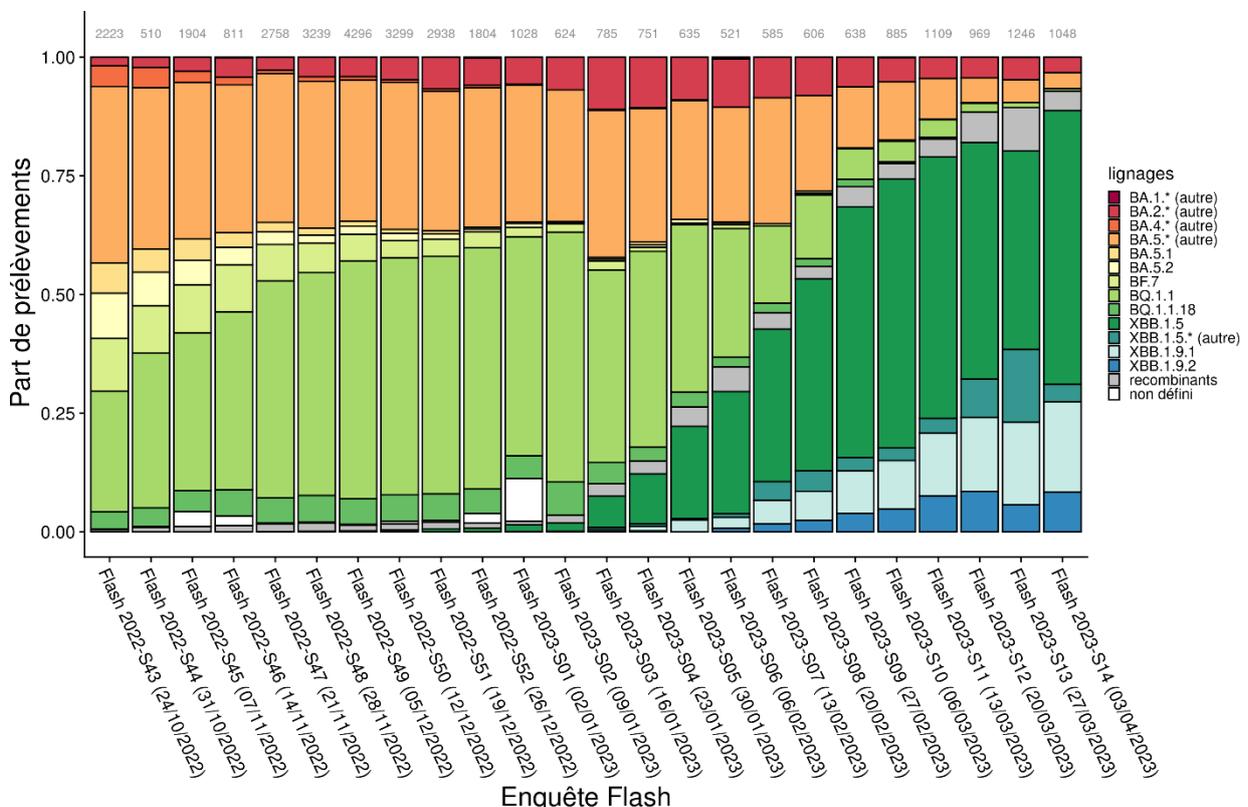
Figure 1 : Détection des variants classés au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 24/04/2023).

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S10-2023 à Flash S14-2023, France métropolitaine.

Variant	Classement	Flash S10 (06/03/2023)		Flash S11 (13/03/2023)		Flash S12 (20/03/2023)		Flash S13 (27/03/2023)		Flash S14# (03/04/2023)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
XBB.1.5 (23A)	VOI	525	59,3	644	58,1	560	57,8	701	56,2	612	58,4
XBB.1.16 (23B)	VOI	0	-	0	-	3	0,3	4	0,3	3	0,3
BQ.1 (22E)	VUM	143	16,2	136	12,3	67	6,9	68	5,5	38	3,6
BA.2.75 (22D) ¹	VUM	12	1,4	13	1,2	17	1,8	14	1,1	8	0,8
CH.1.1 (22D)	VUM	32	3,6	36	3,2	24	2,5	42	3,4	26	2,5
XBB (22F) ²	VUM	19	2,1	22	2	47	4,9	112	9	61	5,8
XBB.1.9 (22F)	VUM	134	15,1	232	20,9	236	24,4	290	23,3	291	27,8
XBF	VUM	7	0,8	15	1,4	8	0,8	2	0,2	4	0,4
Autres		13	1,5	11	1	7	0,7	14	1,1	5	0,5

Nombre de séquences interprétables : Flash S10 : 885 ; Flash S11 : 1 109 ; Flash S12 : 969 ; Flash S13 : 1 246 ; Flash S14 : 1 048.
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 et XBB.1.16 exclus # Les données de Flash S14 sont préliminaires



BA.5*, qui était majoritaire depuis l'été 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 S11, S12, S13 et S14-2023, il représentait 13%, 7%, 6% et 4% des séquences interprétables, respectivement (données EMERGEN au 24/04/2023). Au sein de BA.5*, la détection de BQ.1* est aussi en baisse sur les dernières enquêtes Flash : 12%, 7%, 6% et 4% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S11, S12, S13 et S14-2023, 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 respectivement 5%, 4%, 5% et 3% des séquences interprétables des enquêtes Flash S11, S12, S13 et S14-2023 (données EMERGEN au 24/04/2023). Le sous-lignage de BA.2 le plus détecté aujourd'hui est CH.1.1* dont la circulation semble se stabiliser : il représentait 2 à 4% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S11 à S14-2023 (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 S12 à S14-2023 (données EMERGEN au 24/04/2023).

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**, depuis l'enquête Flash S09-2023, 6 séquences interprétables au total ont été obtenues, dont 4 appartenant au recombinant XBB.1.5*. Les deux autres correspondaient aux variants BQ.1* et BA.2.75*.
- En **Guyane**, toutes les séquences détectées depuis le début de l'année 2023 appartiennent au recombinant XBB*. Ainsi, nous avons dénombré 5 séquences de XBB.1.5, 1 séquence de XBB.1.16 et 1 séquence de XBB.1.9.2.
- A La **Réunion**, depuis deux mois, les sous lignages majoritaires sont le variant XBB.1.5* suivi de BQ.1.1*, avec une circulation également du sous-lignage CH.1.1* depuis la S12.
- A **Mayotte**, de Flash S46 à la Flash S48-2022, les 8 séquences réalisées correspondent toutes à XBB.1*. Le niveau de circulation virale étant trop faible depuis, il n'y a pas de nouvelles données de séquençage.

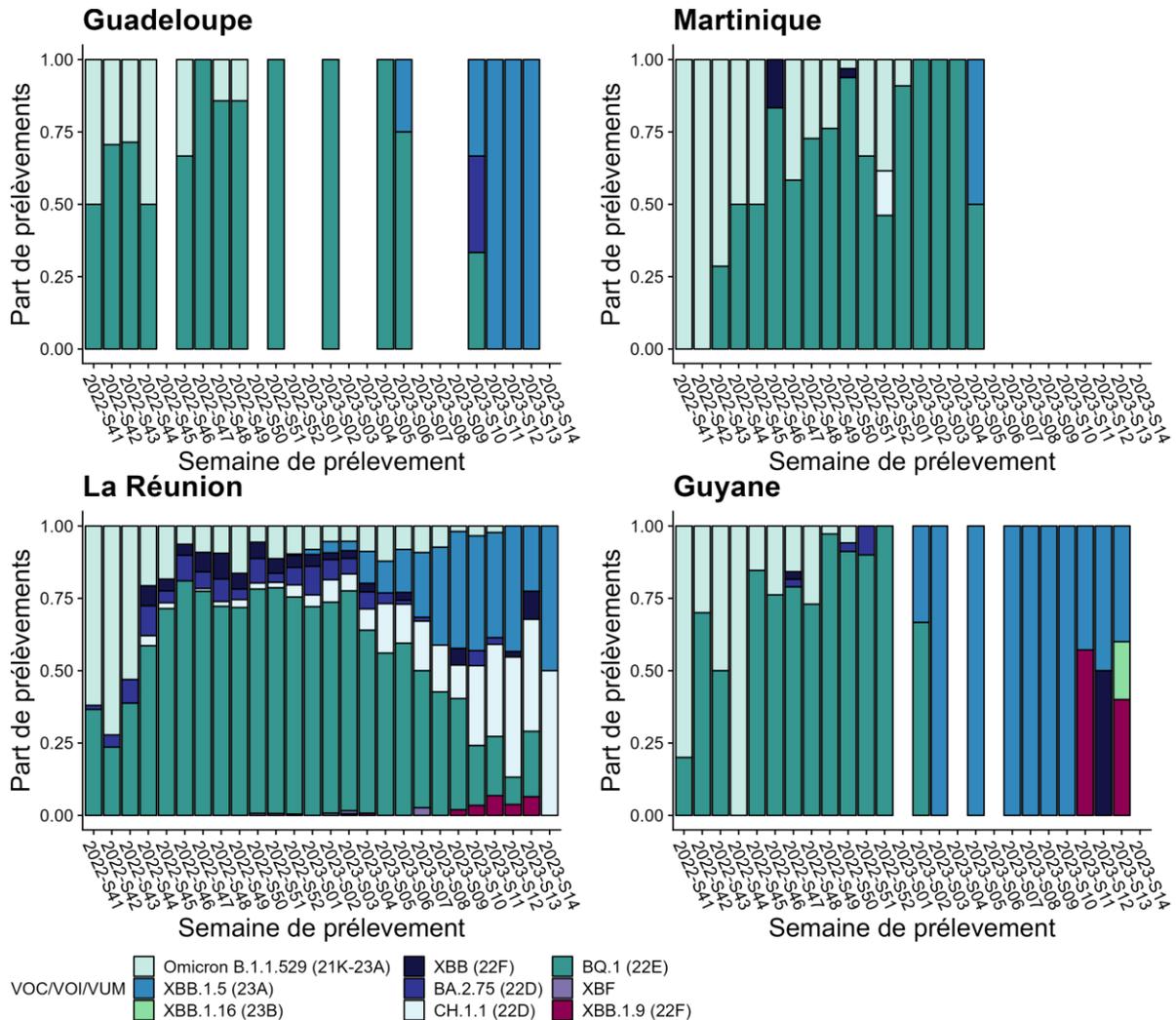


Figure 3 : Détection des variants classés, toutes indications de séquençage confondues, par DROM (source : EMERGEN, au 24/04/2023).

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.

mutations dans le gène S (protéine Spike)

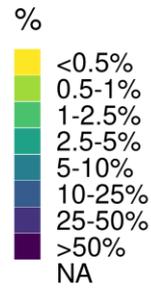
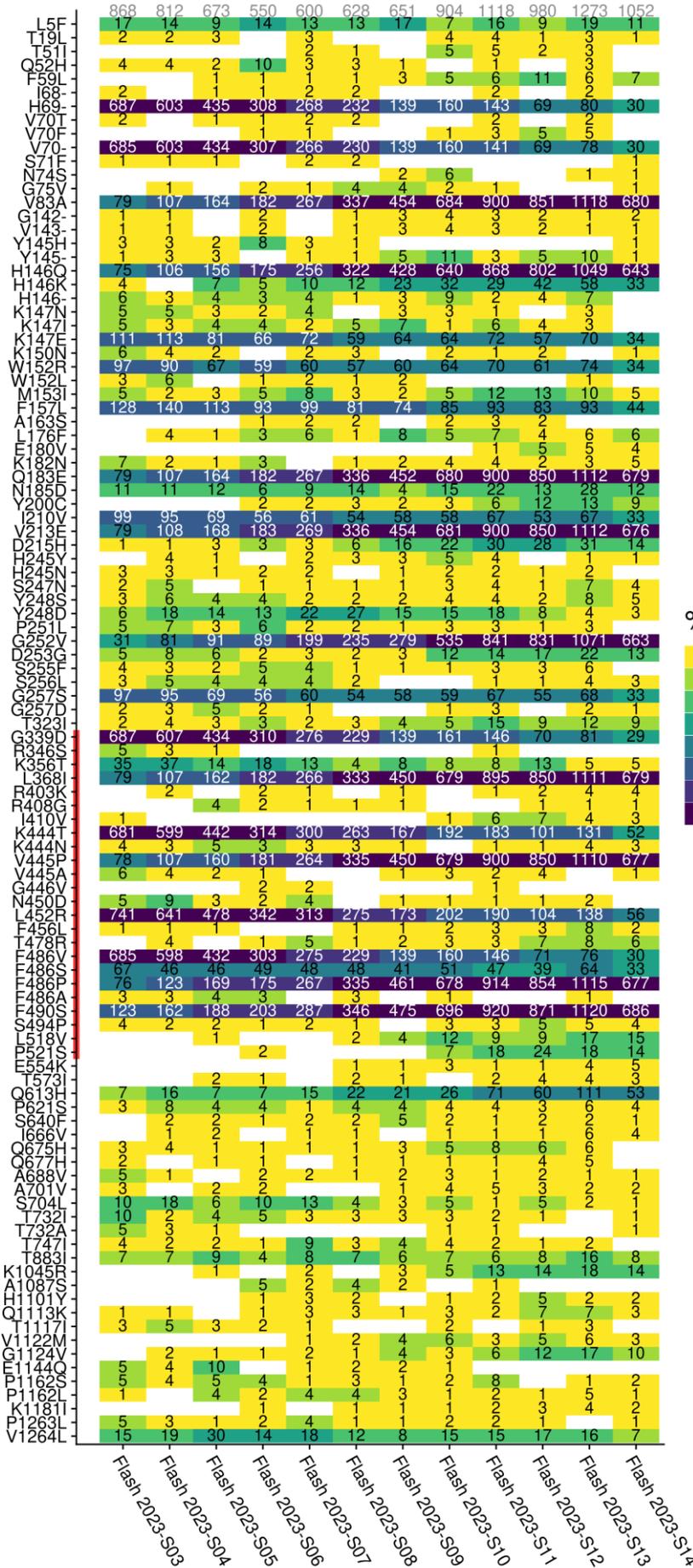


Figure 4 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 24/04/2023). Les nombres sur le graphique correspondent au nombre de séquences portant cette mutation et le gradient de couleur le pourcentage des séquences interprétables. 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 S14-2023 sont préliminaires.

Parmi le panel de mutations analysées, une augmentation importante de la détection de mutations associées **au recombinant XBB* et à ses sous-lignages** a été observée entre l'enquête Flash S03-2023 et l'enquête Flash S14-2023, avec un maximum en semaine 13. Il s'agit des mutations suivantes : V83A, Q183E, V213E, L368I et V445P (9% à 64-65%) ; H146Q (9% à 61%) ; G252V (4% à 63%) ; F490S (14% à 65%). Ces résultats sont cohérents avec la hausse de la détection de XBB*. La mutation F486P 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, XBB.1.16 et d'autres sous-lignages d'Omicron (BM.1.1.1, CJ.1, XAY, XBF, ...). La mutation F486P a fortement augmenté entre Flash S03-2022 et Flash S14-2023, de 9% à 64%. A contrario, la mutation F486V, qui est détectée chez BQ.1, a diminué de 79% à 3% durant la même période. De même la mutation K444T qui est détectée chez BQ.1.1, a diminué de 78% à 5% sur la même période. Ces dynamiques illustrent bien le remplacement de BQ.1.1 par XBB.1.5 observé en France.

Outre les mutations mentionnées précédemment, les délétions en position 69 et 70 ($\Delta 69/70$) étaient détectées à des niveaux élevés début janvier (avec 79% des séquences interprétables de l'enquête Flash S03-2023) avant de diminuer pour passer à 3% pour Flash S14-2023. 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 permettraient l'acquisition de mutations d'échappement immunitaire (17).

La mutation K147E a été détectée dans 13% des séquences interprétables de l'enquête Flash S03-2023, puis a diminué jusqu'à 3% pour Flash S14-2023. 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 11% des séquences interprétables de l'enquête Flash S03-2023, puis ont diminué jusqu'à 3% pour Flash S14-2023. De même pour les mutations F157L et L452R, qui ont été détectées respectivement dans 15% et 85% des séquences interprétables de l'enquête Flash S03-2023, puis ont diminué jusqu'à 4-5% pour Flash S14-2023. Ces mutations sont présentes chez le variant CH.1.1. La mutation G339D a été détectée dans 79% des séquences interprétables de l'enquête Flash S03-2023, puis a diminué jusqu'à 3% pour Flash S14-2023. 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 3-4% des séquences interprétables de l'enquête Flash S14-2023.

5. Conclusion au 26/04/2023

Depuis son émergence fin 2021, **le VOC Omicron circule de manière hégémonique en France et à l'international**. Des sous-lignages d'Omicron se sont succédé, avec des dynamiques variables dans les différents pays. Si un nouveau variant préoccupant devait émerger, il est probable qu'il soit issu d'Omicron et il est donc important de continuer à surveiller l'ensemble des lignages circulants. À l'échelle internationale, ce sont aujourd'hui les sous-lignages de XBB* qui sont majoritaires, même si des sous-lignages de BA.2* et BA.5* continuent d'être détectés.

En France métropolitaine, **XBB.1.5* est majoritaire et sa circulation tend à se stabiliser**. XBB.1.5 co-circule avec d'autres sous-lignages de XBB*, parmi lesquels XBB.1.9* dont la détection continue d'augmenter. Parmi les sous-lignages de XBB*, XBB.1.16 a été classé VOI suite à sa croissance en Inde, où il est aujourd'hui majoritaire, ainsi que dans d'autres pays d'Asie et aux Etats-Unis. XBB.1.16 porte la mutation F486P, qui a été associée chez XBB.1.5 à une meilleure interaction de la protéine Spike avec son récepteur pouvant augmenter la transmissibilité du virus. Des données *in vitro* récentes sont en faveur de caractéristiques similaires à XBB.1.5 (en termes d'échappement aux anticorps post-infection ou monoclonaux thérapeutiques et d'infectivité), et XBB.1.16 n'a pas été associé à un signal préoccupant en terme de sévérité. **Le risque pour la santé publique de XBB.1.16 par rapport à XBB.1.5 est donc actuellement jugé faible par l'OMS, mais ce lignage va continuer à être suivi pour réévaluer si besoin cette analyse de risque**. En parallèle de XBB*, la circulation de BQ.1*, CH.1.1* et d'autres BA.2.75* se poursuit en France, mais à des niveaux plus faibles.

Les sous-lignages du variant Omicron circulants restent caractérisés par des formes cliniques moins sévères, mais 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 il est donc nécessaire de maintenir une surveillance constante à l'échelle nationale et internationale pour détecter un tel variant aussi rapidement que possible. Il reste 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. 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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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. The Lancet Infectious Diseases. 2023;23(3):278-80.
14. WHO. XBB.1.16 Initial Risk Assessment, 17 April 2023 2023 [updated 17/04/2023. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/21042023xbb.1.16ra-v2.pdf?sfvrsn=84577350_1.
15. Yamasoba D, Uriu K, Plianchaisuk A, Kosugi Y, Pan L, Zahradnik J, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.16 variant. bioRxiv. 2023:2023.04.06.535883.
16. Vashishtha VM, Kumar P. Preliminary clinical characteristics of Pediatric Covid-19 cases during the ongoing Omicron XBB.1.16 driven surge in a north Indian city. medRxiv. 2023:2023.04.18.23288715.
17. 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.