

## 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 15/02/2023, n°37

Santé publique France et le Centre National de Référence Virus des infections respiratoires réalisent conjointement et de façon régulière une analyse de risque sur les différents variants du SARS-CoV-2 identifiés en France et à l'international, sur la base des informations disponibles concernant leur diffusion.

Les sources utilisées pour cette analyse de risque sont les suivantes : données du [consortium EMERGEN](#) dont les enquêtes Flash (cf. [Dashboard InfoCovidFrance](#)), résultats des RT-PCR de criblage, base de données virologiques internationale « *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data* » ([GISAI](#)). Pour plus d'informations sur la définition des catégories de variants, se référer à l'[analyse de risque du 28/07/2021](#).

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

### Table des matières

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.   | Point-clés de l'analyse de risque en date du 15/02/2023.....   | 2  |
| 2.   | Connaissances disponibles sur le VOC Omicron .....   | 3  |
| 2.1. | Situation épidémiologique internationale.....  | 3  |
| 2.2. | Caractéristiques du VOC Omicron .....  | 3  |
| 2.3. | Sous-lignages du VOC Omicron .....   | 3  |
| 3.   | Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique ..... | 5  |
| 3.1. | En France métropolitaine .....   | 5  |
| 3.2. | Dans les DROM.....   | 7  |
| 4.   | Evolution de la détection des mutations d'intérêt via les données de séquençage .....                    | 7  |
| 5.   | Conclusion au 15/02/2023 .....   | 9  |
|      | Références.....  | 10 |

## **1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 15/02/2023**

### **Classement des variants (Tableau 1) :**

- A ce jour, 1 variant est classé comme VOC circulant et 4 comme VOC non-circulants.

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

- Les données de séquençage confirment la circulation exclusive du VOC Omicron (B.1.1.529, BA.\*) dans toutes les régions de France métropolitaine et en Outre-mer. En France métropolitaine, il représentait 100% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 23/01/2023.
- Au sein du variant Omicron, le sous-lignage BA.5\* reste majoritaire mais tend à diminuer : il représentait (tous ses sous-lignages inclus) 74% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 23/01/2023. BA.5 est aussi majoritaire à l'échelle internationale.
- La diminution de BA.5\* et ses sous-lignages observée depuis janvier 2023 est associée à une augmentation du recombinant XBB\* (14% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 23/01/2023) et, dans une moindre mesure, des sous-lignages de BA.2\* (11%).
- Une diversification génétique est observée au sein d'Omicron et plus particulièrement au sein de BA.5\* et de BA.2\*, et de nombreux sous-lignages circulent aujourd'hui en parallèle.
- Parmi les sous-lignages de BA.5\*, le sous-lignage BQ.1.1\* reste majoritaire en France métropolitaine malgré une diminution de sa détection lors des dernières enquêtes Flash (59% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 23/01/2023).
- Le sous-lignage de BA.2\* le plus détecté aujourd'hui est CH.1.1\* dont la circulation semble se stabiliser avec 4% des séquences interprétables lors de l'enquête Flash du 23/01/2023. Des analyses réalisées au Royaume-Uni, où CH.1.1 circule largement, n'ont pas montré de sévérité accrue par rapport à BQ.1\*.
- L'augmentation de la détection du recombinant XBB\* est portée par son sous-lignage XBB.1.5 qui représentait 11% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 23/01/2023. Comme les autres XBB\*, XBB.1.5 échappe fortement aux anticorps post-vaccinaux, post-infectieux et monoclonaux thérapeutiques. La surveillance réalisée aux Etats-Unis où il circule à des niveaux élevés montre qu'il n'a provoqué de vague épidémique particulièrement préoccupante.

### **Surveillance de mutations d'intérêt par séquençage**

- La dynamique des mutations détectées par séquençage est cohérente avec celles des lignages circulants, avec en particulier une augmentation des mutations portées par XBB\* et ses sous-lignages (V83A, H146Q, Q183E, V213E, L368I et V445P).
- La mutation S486P, caractérisant initialement XBB.1.5 mais détectée depuis chez d'autres sous-lignages de XBB et de BA.2\*, est aussi en augmentation.

Tableau 1 : Classement des variants au 15/02/2023 et détection en France entière (métropole et DROM) au cours des enquêtes Flash

| Variants préoccupants (VOC)  |   | Variants à suivre (VOI) | Variants en cours d'évaluation (VUM) |
|--|---|-------------------------|--------------------------------------|
| Circulant  | Non-circulant   |                         |                                      |
| <b>Omicron 21K-M/22A-D (B.1.1.529/BA.*)</b><br>100% des séquences (Flash S04-2023) | <b>Alpha 20I (B.1.1.7/Q.*)</b><br>Non détecté depuis Flash S47 (22/11/2021)             |                         |                                      |
|  | <b>Beta 20H (B.1.351*)</b><br>Non détecté depuis Flash #24 (07/09/2021) <sup>#</sup>    |                         |                                      |
|  | <b>Gamma 20J (P.1*)</b><br>Non détecté depuis Flash #25 (21/09/2021)                    |                         |                                      |
|  | <b>Delta 21A/I/J (B.1.617.2/AY.*)</b><br>Non détecté depuis Flash S36-2022 (05/09/2022) |                         |                                      |

Mise à jour de l'analyse de risque au 15/02/2023.

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

Enquête Flash S04-2023 réalisée le 23/01/2023 : données sur 731 séquences interprétables.

<sup>#</sup> une séquence du variant Beta a été détectée au cours de Flash S32-2022 et correspond à une infection prolongée chez un patient immunodéprimé

## 2. Connaissances disponibles sur le VOC Omicron

### 2.1. Situation épidémiologique internationale

La situation mondiale est aujourd'hui caractérisée par la **dominance du VOC Omicron à l'échelle globale**, la majorité des pays rapportant une circulation quasi exclusive d'Omicron (1). Ce variant représentait plus de 99% (35 402 / 35 405) des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID entre le 14/01 et le 13/02/2023 (données **cov-spectrum** au 13/02/2023). Ces données doivent cependant être interprétées à la lumière des différences entre les systèmes de surveillance, en particulier des capacités de séquençage, des différentes stratégies de séquençage (représentatif et/ou ciblé), des délais de soumission et des biais de sélection des échantillons, dans un contexte où de nombreux pays ajustent leur stratégie de séquençage et diminuent les volumes de séquences produites.

### 2.2. Caractéristiques du VOC Omicron

Les trois caractéristiques majeures d'Omicron sont sa transmissibilité élevée, son échappement immunitaire et sa moindre sévérité (liée en partie à une efficacité vaccinale conservée contre les formes sévères). Des informations plus détaillées sur les caractéristiques d'Omicron peuvent être retrouvées dans **les précédentes analyses de risque** et, en anglais, dans les rapports épidémiologiques de l'OMS (1).

### 2.3. Sous-lignages du VOC Omicron

#### **Sous-lignages majoritaires**

Au 13/02/2023, le **sous-lignage BA.5\*** (tous ses sous-lignages inclus) **reste le plus détecté à l'échelle mondiale avec 80%** (28 172 / 35 405) des séquences déposées sur GISAID entre le 14/01 et le 13/02/2023, contre 84% (189 896 / 225 831) entre le 14/12/2022 et le 13/01/2023 (données **cov-spectrum** au 13/02/2023). Le sous-lignage BA.4 a quasiment disparu au niveau mondial : il représentait (tous sous-lignages inclus) moins

de 0,5% (102 / 35 405) des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 14/01 et le 13/02/2023. Les sous-lignages de BA.2\* et en particulier ceux de BA.2.75\* sont en augmentation, avec 19% (6 706 / 35 405) des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 14/01 et le 13/02/2023, contre 14% (32 333 / 225 831) entre le 14/12/2022 et le 13/01/2023. **La situation actuelle est caractérisée par une diversification génétique importante et rapide au sein du variant Omicron et de ses sous-lignages circulants. Ces différents sous-lignages circulent à différents niveaux selon les régions du monde.**

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

Parmi les sous-lignages de BA.5\*, les plus détectés restent BQ.1\*. Au niveau mondial **BQ.1\* représentait 59% des séquences déposées sur GISAID entre le 14/01 et le 13/02/2023** (20 977 / 35 405 d'après les données [cov-spectrum](#) au [13/02/2023](#)). Au sein de BQ.1\*, BQ.1.1\* reste majoritaire avec 44% des séquences mondiales déposées sur GISAID entre le 14/01 et le 13/02/2023 (15 415 / 35 405). La détection de BQ.1\* continue d'augmenter en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud mais diminue en Amérique du Nord, en Océanie et en Europe, la majorité des séquences disponibles ayant été produites en Europe.

Le sous-lignage d'Omicron BQ.1.1\* se caractérise par une capacité d'échappement accrue à la neutralisation par les anticorps post-vaccinaux, post-infection et monoclonaux thérapeutiques. Cependant, deux nouvelles études ont montré qu'une quatrième dose administrée avec un vaccin bivalent augmentait la neutralisation de BQ.1 et BQ.1.1 (2, 3). Ces sous-lignages ont largement circulé dans différentes régions du monde et, si des vagues épidémiques leurs ont été associées, ils n'ont pas eu d'impact particulier par rapport aux précédents sous-lignages d'Omicron.

Les sous-lignages BQ\* (dont BQ.1.1\*) font partie des sous-lignages pour lesquels l'efficacité des anticorps monoclonaux thérapeutiques est la plus faible (4, 5). Des travaux sont en cours pour développer de nouveaux anticorps monoclonaux neutralisant efficacement les sous-lignages actuels (6, 7).

### **XBB\* et XBB.1.5**

Le recombinant XBB est un recombinant 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). Il a circulé très largement en Inde et à Singapour avant de diffuser dans d'autres pays d'Asie et d'Amérique latine principalement. Les sous-lignages d'Omicron XBB\* 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\*, et une étude récente réalisée en Inde a observé des présentations cliniques similaires entre les cas de XBB\* et les autres sous-lignages d'Omicron circulants (8).

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. Dans ce pays, XBB.1.5 représentait 43% des séquences de la semaine du 21/01/2023 et plus de 95% pour les Etats de la côte Nord-Est. Cependant, XBB.1.5 n'y a pas été associé à une vague épidémique préoccupante.

Dans le reste du monde, **la détection de XBB.1.5 augmente** avec 35% des séquences déposées sur GISAID entre le 14/01 et le 13/02/2023 (12 519 / 35 405) contre 3% entre le 14/12/2022 et le 13/01/2023 (14 710 / 225 831, d'après les données [cov-spectrum](#) au [13/02/2023](#)). Si XBB.1.5 n'est encore détecté qu'à des niveaux faibles en Afrique, en Asie et en Océanie, il augmente rapidement en Europe et en Amérique. Si cette augmentation est rapportée par la majorité des pays européens, et en particulier au Royaume-Uni (16% des séquences du 23 au 29/01/2023), la situation épidémique diffère (baisse, stabilisation à des niveaux bas ou tendance à l'augmentation).

Par rapport aux autres sous-lignages de XBB\*, XBB.1.5 ne semble pas avoir *in vitro* d'échappement supplémentaire aux anticorps post-vaccinaux (5, 9, 10). Une étude a cependant montré sur un nombre faible de personnes que, si XBB.1.5 échappait fortement aux anticorps neutralisants induits par un rappel avec un vaccin bivalent (à des niveaux similaires aux autres XBB\*), il était reconnu par la réponse T post-vaccinale mesurée *in vitro* à des niveaux comparables aux autres variants (11). XBB.1.5 a cependant montré une affinité pour son récepteur ACE2 supérieure à XBB.1, ce qui pourrait affecter sa transmissibilité (12).

### CH.1.1\*

Si BA.2 a été globalement remplacé par BA.5 mi-2022, BA.2.75 et ses sous-lignages ont continué de circuler en particulier en Asie. De nombreux sous-lignages de BA.2.75 ont depuis été définis dont CH.1.1. **Par rapport à son sous-lignage parental CH.1, CH.1.1 a acquis la mutation L452R, mutation portée par BA.5\* et pouvant avoir un impact sur la transmissibilité du virus.** On observe aujourd'hui une augmentation de la détection de CH.1.1\* au niveau mondial, avec 10% des séquences déposées sur GISAID entre le 14/01 et le 13/02/2023 (3 676 / 35 405) contre 5% entre le 14/12/2022 et le 13/01/2023 (11 331 / 225 831, d'après les données [cov-spectrum](#) au 13/02/2023). Cette augmentation est portée par sa détection en Europe, où de nombreux pays rapportent une tendance à l'augmentation (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, Irlande, Pays-Bas, Suède). CH.1.1\* est particulièrement détecté au Royaume-Uni, où il représentait 30% des séquences de la semaine du 23 au 29 janvier. L'agence de santé publique du Royaume-Uni UKHSA indique dans son dernier rapport que CH.1.1 possède un avantage de croissance de 16% par rapport aux autres lignages circulants au Royaume-Uni, un avantage qui reste plus faible que celui de XBB.1.5 (25%) (13). L'analyse de sévérité qu'ils ont conduite n'a pas montré d'augmentation du risque d'hospitalisation suite à une infection par CH.1.1\* par rapport à BQ.1\*. Peu de données *in vitro* sont actuellement disponibles sur le sous-lignage CH.1.1\*. A ce jour, la seule étude de séroneutralisation montrait un échappement quasi-total de CH.1.1\* aux anticorps neutralisants post-vaccinaux stimulés par trois doses de vaccins monovalent (10). Toutefois, l'utilisation d'un vaccin bivalent permet de rétablir des niveaux de séroneutralisation détectables.

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

### 3.1. En France métropolitaine

Le **VOC Omicron** est actuellement dominant en France. Depuis début 2022, il représente plus de 99% des prélèvements séquencés dans le cadre des enquêtes Flash (Tableau 2). D'après l'enquête Flash S04-2023 (23/01), il représentait 99,7% des séquences interprétables en France métropolitaine (sur 731 séquences interprétables, données non consolidées de la base EMERGEN au 13/02/2023).

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S52-2022 à Flash S04-2023, France métropolitaine.

| Variant                                  | Classement    | Flash S52<br>(26/12/2022) |     | Flash S01<br>(02/01/2023) |      | Flash S02<br>(09/01/2023) |       | Flash S03*<br>(16/01/2023) |      | Flash S04*<br>(23/01/2023) |      |
|--|---------------|---------------------------|-----|---------------------------|------|---------------------------|-------|----------------------------|------|----------------------------|------|
|  |               | N                         | %   | N                         | %    | N                         | %     | N                          | %    | N                          | %    |
| Omicron 21K-M/22A-D<br>(B.1.1.529, BA.*) | VOC circulant | 1783                      | 100 | 951                       | 99,9 | 627                       | 100,0 | 936                        | 99,9 | 727                        | 99,7 |
| Autre                                    |               | 0                         | 0   | 1                         | 0,1  | 0                         | 0     | 1                          | 0,1  | 4                          | 0,3  |

Nombre de séquences interprétables : Flash S52 : 1 783 ; Flash S01 : 952 ; Flash S02 : 627 ; Flash S03 : 937 ; Flash S04 : 731. # Les données de Flash S04 sont préliminaires \* indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.



Au sein du VOC Omicron, **BA.5\* reste majoritaire mais sa fréquence de détection diminue** (Figure 1). Au cours de l'enquête Flash S04-2023 (23/01), BA.5\* (tous ses sous-lignages inclus) représentait 74% des séquences interprétables contre 78% pour l'enquête Flash S03-2023 (données EMERGEN au 13/02/2023). A ce jour, plus d'une centaine de sous-lignages au sein de BA.5\* sont dénombrés, dont les plus détectés appartiennent à BQ.1\* et en particulier à son sous-lignage BQ.1.1\*. BQ.1.1\* reste majoritaire en France métropolitaine malgré une diminution de sa détection sur les dernières enquêtes Flash : 73%, 60% et 59% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S02, S03 et S04-2023, respectivement. Les autres sous-lignages de BA.5\* détectés aujourd'hui sont majoritairement BA.5.2 et BA.5.2.6. BA.4\* ne circule plus qu'à des niveaux très faibles, avec moins de 0,5% des séquences interprétables depuis Flash S01-2023.

En parallèle de la diminution des sous-lignages BA.5\*, une augmentation de la part des sous-lignages de BA.2\* et des recombinaux XBB\* est observée. BA.2\* représentait 11% des séquences interprétables des enquêtes Flash S03 et S04-2023, contre 6% des enquêtes Flash S01 et S02 (données EMERGEN au 13/02/2023). Le sous-lignage de BA.2 le plus détecté aujourd'hui est CH.1.1\* dont la circulation semble se stabiliser : il représentait 2%, 3%, 5% et 4% des séquences interprétables des enquêtes Flash S01, S02, S03 et S04-2022. **Une augmentation de la détection des recombinaux XBB\* est observée depuis début janvier 2023, jusqu'à 14% des séquences interprétables de Flash S04-2023** (données EMERGEN au 13/02/2023). Cette augmentation est portée par son sous-lignage XBB.1.5 qui représentait 1,5%, 2%, 7% et 11% des séquences interprétables des enquêtes Flash S01, S02, S03 et S04-2023.

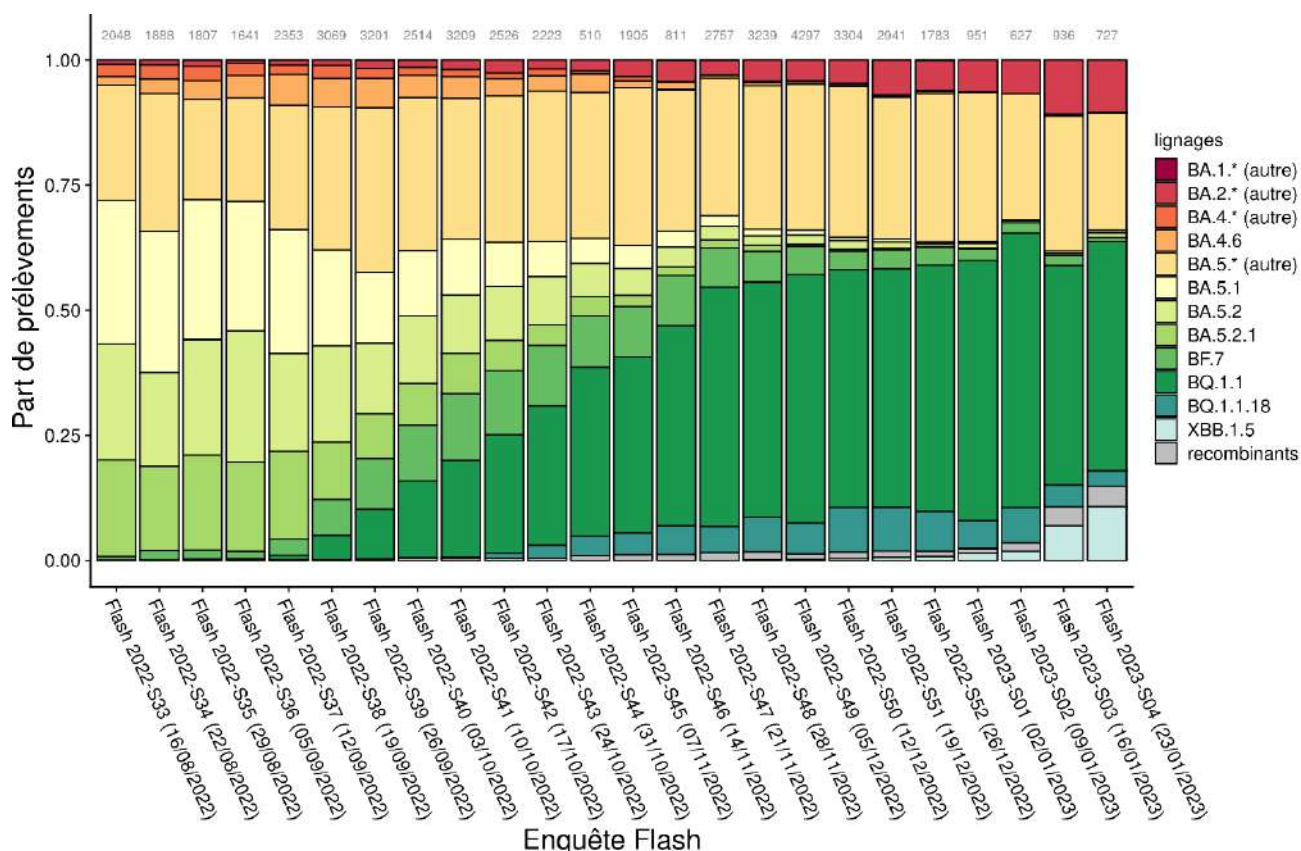


Figure 1 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 13/02/2023). Les sous-lignages de BA.1, BA.2, BA.4 et BA.5 et les recombinaux qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « (autres) » ou « recombinaux ». Le nombre total de séquences interprétables par enquête Flash est indiqué en gris en haut du graphe. Les données de Flash S04-2023 sont préliminaires.

### 3.2. Dans les DROM

On retrouve toujours la **prédominance d'Omicron, avec BA.5 et ses sous-lignages majoritaires dans tous les DROM** :

- En **Martinique**, Omicron représente 100% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S04-2022 (sur un total de 986 séquences interprétables). Le sous-lignage d'Omicron BA.5\* circule de manière quasi exclusive depuis août 2022. BQ.1.1\* y est majoritaire, mais depuis la semaine 48 ont aussi été détectés BF.7, CH.1.1 et XBB.1.
- En **Guadeloupe**, seul Omicron BA.5 a été détecté depuis septembre 2022. BQ.1.1 est le sous-lignage majoritaire, avec 88% des 25 séquences obtenues depuis la semaine 48-2022.
- En **Guyane**, Omicron est le seul variant détecté dans le cadre d'enquêtes Flash en 2022 et 2023, BA.5 restant majoritaire depuis octobre 2022. BQ.1.1\* y est majoritaire, avec 69% des 125 séquences produites depuis la semaine 48-2022. Des séquences correspondant à XBB.1.5 y ont été obtenues en 2023.
- A **La Réunion**, Omicron est le seul variant détecté au cours d'enquêtes Flash depuis Flash S06-2022. Le sous-lignage d'Omicron majoritaire est BA.5\*, avec 75% des séquences au cours des dernières enquêtes Flash disponibles. Plus précisément, le sous-lignage BQ.1\* est majoritaire à La Réunion depuis la S44. Depuis la S44-2022, BA.2.75 et le recombinant XBB\* circulent à bas bruit.
- A **Mayotte**, le nombre de prélèvements séquencés dans le cadre d'enquêtes Flash est faible, mais seul Omicron a été détecté depuis Flash S02-2022. De Flash S46 à la Flash S48-2022, les 13 séquences réalisées à Mayotte correspondent toutes à XBB.1. Le niveau de circulation virale étant trop faible depuis, il n'y a pas de nouvelles données de séquençage.

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.

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

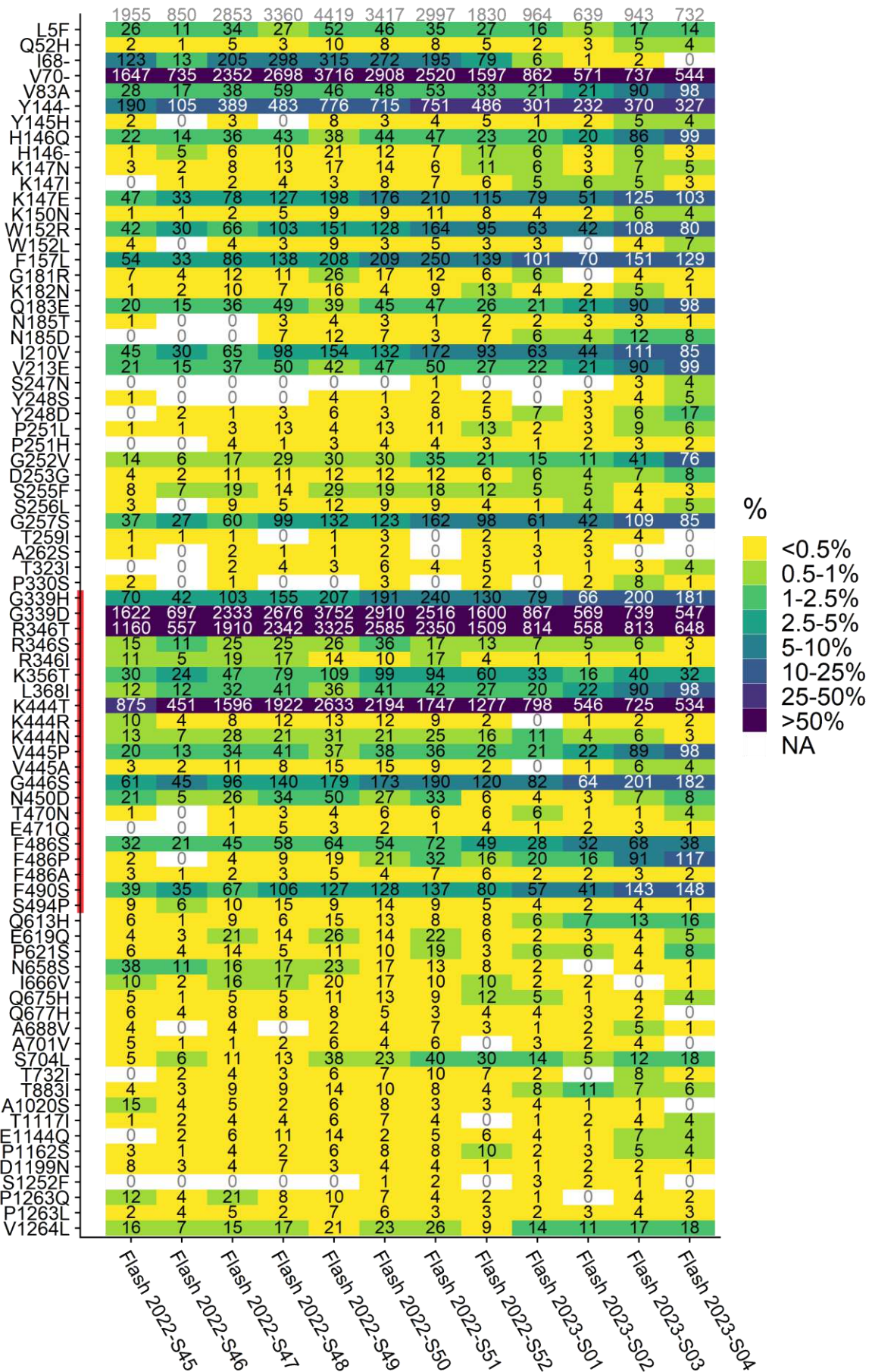
Une analyse des mutations de la protéine Spike identifiées via les données de séquençage réalisée sur les 12 dernières enquêtes Flash est présentée en Figure 2. Cette analyse permet d'identifier les mutations dont la détection est en augmentation et les potentiels phénomènes de convergence évolutive (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, la mutation **R346T** reste détectée à des niveaux élevés entre Flash S45-2022 et Flash S04-2023 : de 59% à 89% d'après les données de la base EMERGEN au 13/02/2023. Cette mutation est portée à la fois par des sous-lignages de BA.5\* (BA.5.2.6, BF.7, BQ.1\*, ...), par des sous-lignages de BA.2\* (BM.1.1.1, BN.1\*, CH.1.1\*...) et par le recombinant XBB\*, illustrant les phénomènes d'évolution convergente. La détection d'une délétion en position 144 (Y144-) continue d'augmenter, de 10% des séquences interprétables de l'enquête Flash S45-2022 à 47% pour Flash S04-2023. Cette délétion était présente chez le variant Alpha et chez les sous-lignages BA.1 d'Omicron. Y144- est détectée majoritairement chez BQ.1.1\* et chez XBB\*

Plusieurs **mutations présentes chez des sous-lignages de BA.2.75** sont aussi en augmentation entre Flash S45-2022 et Flash S04-2023 : K147E (2% à 14%), W152R (2% à 11%), F157L (3% à 18%), I210V (2% à 12%), G257S (2% à 12%), G339H (4% à 25%), G446S (3% à 25%) et F490S (2% à 20%). Certaines de ces mutations sont aussi portées par les recombinants XBB\* (G339H, G446S et F490S).



mutations dans le gène S (protéine Spike)





*Figure 2 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 13/02/2023). 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 S04-2023 sont préliminaires.*

Outre les mutations mentionnées précédemment, une augmentation de la détection de **mutations associées au recombinant XBB\* et à ses sous-lignages** a été observée, en particulier depuis mi-janvier 2023. Il s'agit des mutations V83A, H146Q, Q183E, V213E, G252V, L368I et V445P, qui ont toutes augmentées de 1% des séquences interprétables de Flash S45-2022 à 13-14% des séquences interprétables de Flash S05-2023. Ces résultats sont cohérents avec la hausse de la détection de XBB\*. La mutation S486P, caractérisant XBB.1.5 par rapport aux autres sous-lignages de XBB\* mais aussi détectée chez XBB.1.9, XBB.6.1 et d'autres sous-lignages d'Omicron (BM.1.1.1, CJ.1, XAY, XBF, ...), a augmenté de 2% à 20% entre Flash S45-2022 et Flash S04-2023.

## 5. Conclusion au 15/02/2023

Depuis son émergence fin 2021, **le VOC Omicron circule de manière hégémonique en France et à l'international**. Des sous-lignages successifs d'Omicron se sont succédé, avec des dynamiques variables dans les différents pays. Cette émergence de nouveaux lignages est une conséquence normale de l'évolution génétique continue du SARS-CoV-2. Les sous-lignages d'Omicron identifiés jusqu'ici ont gardé des caractéristiques très similaires, avec une augmentation progressive de leur échappement aux anticorps post-vaccinaux, post-infection et monoclonaux. Si BA.5\* et ses sous-lignages restent majoritaires, une co-circulation de sous-lignages issus de BA.2.75\* et du recombinant XBB\* est également notée. **Cette situation de co-circulation et de diversification génétique a déjà été observée à plusieurs reprises depuis le début de la pandémie de COVID-19** et n'est pas en soi préoccupante. Elle est cependant surveillée de près pour anticiper au mieux une modification des caractéristiques du virus et un éventuel impact en santé publique.

En France, on observe depuis début 2023 une tendance à la diminution de la détection des sous-lignages de BA.5\* associée à une augmentation de la circulation de XBB\* et, dans une moindre mesure, de sous-lignages de BA.2\*. En particulier, la circulation de XBB.1.5 s'intensifie sur le territoire métropolitain. Les dynamiques relatives entre ces différents sous-lignages peuvent refléter des différences de caractéristiques (transmissibilité et/ou échappement à la réponse immunitaire) mais dépendent aussi fortement du contexte épidémiologique dans lequel ces sous-lignages sont introduits et se propagent. Ainsi, l'émergence d'un nouveau lignage ou sous-lignage peut mais ne va pas forcément affecter la dynamique épidémique, d'autres facteurs jouant un rôle important. **L'augmentation de XBB\* au détriment de BA.5\* observée depuis plusieurs semaines n'a pour l'instant pas été associée à une reprise de la circulation du SARS-CoV-2 en France**. Les sous-lignages d'Omicron circulant actuellement montrent pour la plupart un échappement important à la réponse immunitaire post-vaccinale et/ou post-infection, ainsi qu'aux traitements par anticorps monoclonaux. Cependant, aucun d'entre eux n'a à ce jour été associé à des signaux préoccupants en terme de présentation clinique ou de sévérité.

Si les sous-lignages du variant Omicron circulant actuellement restent caractérisés par des formes cliniques moins sévères, cette moindre sévérité est en partie liée à une efficacité vaccinale conservée contre les formes graves. Une diminution de la protection conférée par la vaccination ou par une précédente infection, ou alors une circulation très importante du virus pourrait mener à un nombre important de formes sévères. **Le SARS-CoV-2 semble circuler aujourd'hui à des niveaux faibles en France, même si la diminution du recours**

**aux tests peut biaiser les données de surveillance.** Il reste donc essentiel de se protéger et de protéger les autres, en particulier les personnes à risque, en respectant les gestes barrières, et les recommandations en cas de diagnostic d'infection ou de contact étroit avec un cas. Les gestes barrières, dont le port du masque, sont aussi efficaces contre d'autres pathogènes respiratoires hivernaux qui, eux, circulent encore à des niveaux élevés. L'administration d'une dose de rappel vaccinal dès que nécessaire réduit efficacement le risque de forme grave de COVID-19, et ce même contre les sous-lignages d'Omicron circulant actuellement.

## **Références**

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
2. Jiang N, Wang L, Hatta M, Feng C, Currier M, Lin X, et al. Bivalent mRNA vaccine improves antibody-mediated neutralization of many SARS-CoV-2 Omicron lineage variants. *bioRxiv*. 2023:2023.01.08.523127.
3. Zou J, Kurhade C, Patel S, Kitchin N, Tompkins K, Cutler M, et al. Neutralization of BA.4–BA.5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2023. doi: 10.1056/NEJMc2214916
4. 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.
5. 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.
6. de Campos-Mata L, Trinité B, Modrego A, Vaquero ST, Pradenas E, Melero NR, et al. A Novel Monoclonal Antibody Targeting a Large Surface of the Receptor Binding Motif Shows Pan-neutralizing SARS-CoV-2 Activity Including BQ.1.1 Variant. *bioRxiv*. 2023:2023.01.20.524748.
7. Entzminger KC, Fleming JK, Entzminger PD, Espinosa LY, Samadi A, Hiramoto Y, et al. Rapid engineering of SARS-CoV-2 therapeutic antibodies to increase breadth of neutralization including XBB.1.5 and BQ.1.1. *bioRxiv*. 2023:2023.01.25.525589.
8. Karyakarte R, Das R, Dudhate S, Agarasen J, Pillai P, Chandankhede P, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Cases Infected with Omicron subvariants and XBB recombinant variant. *medRxiv*. 2023:2023.01.05.23284211.
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. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00010-5
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. Lasrado N, Collier A-rY, Miller J, Hachmann NP, Liu J, Sciacca M, et al. Waning Immunity Against XBB.1.5 Following Bivalent mRNA Boosters. *bioRxiv*. 2023:2023.01.22.525079.
12. 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. *bioRxiv*. 2023:2023.01.16.524178.
13. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 50 - 10/02/2023 2022 [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1135877/variant-technical-briefing-50-10-february-2023.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1135877/variant-technical-briefing-50-10-february-2023.pdf).