
**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 25/09/2023, n°43

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

Les sources utilisées pour cette analyse de risque sont les suivantes : données du **consortium EMERGEN** dont les enquêtes Flash, base de données virologiques internationale « *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* » (**GISAID**), outil d'analyse des données GISAID cov-spectrum.com.

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

Nous remercions Bruno Lina, Etienne Simon-Lorière, Marie-Anne Rameix-Welti, Sylvie van der Werf et les cellules régionales de Santé publique France pour leurs relectures des analyses de risque.

Table des matières

1.	Point-clés de l'analyse de risque en date du 25/09/2023.....	1
2.	Connaissances disponibles sur les variants classés	3
2.1.	Changements apportés au classement des variants.....	3
2.2.	Données disponibles à l'international	3
2.3.	Vaccins adaptés à XBB.1.5	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.....	7
3.3.	Investigation des cas d'infection par BA.2.86	9
4.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt via les données de séquençage	9
5.	Conclusion au 25/09/2023	11
	Références.....	12

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 25/09/2023**Classement des variants (Tableau 1) :**

- Depuis la dernière analyse de risque, le variant BQ.1 a été déclassé en raison de sa circulation très faible en France et dans le monde.
- A ce jour, aucun lignage n'est classé comme VOC, 3 lignages sont classés comme VOI et 6 comme VUM.

Tableau 1 : Classement des variants au 25/09/2023 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) 9%	BA.2.75 (22D)¹ 2%
	XBB.1.16 (23B) 14%	CH.1.1 (22D) Non détecté depuis Flash S32-2023
	EG.5 (22F) 42%	XBB (22F)² 4%
		XBB.1.9 (22F)³ 18%
		XBB.2.3 (22F) 19%
		BA.2.86 (Non défini) < 1%

Mise à jour de l'analyse de risque au 25/09/2023.

Enquête Flash S36-2023 du 04/09/2023 (non consolidée) : 1091 séquences interprétables.

La nomenclature a été adaptée suite aux adaptations du classement OMS au 15/03/2022. La description de ce nouveau système de classement est disponible dans l'[analyse de risque variants du 22/03/2023](#). Chaque lignage classé inclut tous ses sous-lignages ne faisant pas l'objet d'un classement spécifique.

¹ CH.1.1 exclu ² XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.1.9 et XBB.2.3 exclus ³ EG.5 exclu

Circulation des variants classés en France et à l'international

- En France métropolitaine, le variant EG.5 est le variant le plus détecté. Il représentait avec ses sous-lignages 42% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 04/09/2023. Sa détection continue d'augmenter mais à un rythme lent.
- D'autres sous-lignages de XBB circulent en parallèle de EG.5. Les variants XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.1.9 et XBB.2.3 représentaient en France métropolitaine 9%, 14%, 18% et 19% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 04/09/2023, respectivement. Cette co-circulation de sous-lignages de XBB est aussi observée à l'échelle mondiale.
- Le variant BA.2.86 est détecté dans de nombreux pays du monde depuis août, mais sa circulation reste globalement faible. En France, il représentait moins de 1% des enquêtes Flash du 21/08, 28/08 et 04/09/2023. Cette circulation soutenue mais sans dynamique d'augmentation suggère une compétitivité similaire aux autres variants circulant actuellement.
- De nombreuses études *in vitro* dont l'objectif était de déterminer les caractéristiques de BA.2.86 ont été publiées, avec des résultats variables. Une seule d'entre elles était basée sur un virus infectieux isolé à partir d'un prélèvement clinique. Cette étude a observé des propriétés similaires pour BA.2.86 par rapport à XBB.1.5, tant en termes de croissance *in vitro* que d'échappement aux anticorps neutralisants.
- Des vaccins contre la COVID-19 adaptés à XBB.1.5 ont été autorisés ou sont en cours d'étude par les instances européennes. Ils seront utilisés pour la campagne de vaccination qui débutera en France le 2 octobre. D'après les données disponibles, ils seraient plus efficaces que les vaccins précédents contre les variants circulant actuellement, dont BA.2.86.

Surveillance de mutations d'intérêt par séquençage

- La dynamique des mutations détectées par séquençage est cohérente avec celle des lignages circulants, avec en particulier une augmentation des mutations F456L et Q52H portées par EG.5* et une diminution d'E180V portée par XBB.1.16.
- Les mutations L455F et F456L sont en augmentation mais à des niveaux différents : elles étaient présentes dans 6% et 38% des séquences de l'enquête Flash du 04/09/2023, respectivement.

2. Connaissances disponibles sur les variants classés

2.1. Changements apportés au classement des variants

Le variant BQ.1 a circulé largement dans le monde, et particulièrement en Europe, à la fin de l'année 2022. En France, il a été le variant le plus détecté de novembre 2022 à février 2023 avant d'être remplacé par XBB.1.5. BQ.1 est aujourd'hui très peu détecté dans le monde, avec moins de 0,1% des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID au cours des trois derniers mois. En France, une seule séquence de BQ.1 a été détectée au cours des enquêtes Flash depuis le 19/06/2023 (séquence identifiée lors de l'enquête Flash S30 du 24/07/2023). Suite à sa circulation très faible en France et dans le monde et l'absence de caractéristiques augmentant son impact sur la santé publique par rapport aux autres variants circulants, **BQ.1 est aujourd'hui déclassé et n'est plus considéré comme un VUM.**

Ainsi, au 25/09/2023, aucun lignage n'est classé VOC, trois lignages sont classés VOI et six lignages sont classés VUM (tableau 1).

2.2. Données disponibles à l'international

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 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).

EG.5

Au 25/09/2023, **EG.5* est le lignage le plus détecté à l'échelle mondiale avec 38%** (11 170 / 20 931) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 26/08 et le 25/09/2023, contre 28% (17 918 / 61 720) entre le 26/07 et le 25/08/2023 (données [cov-spectrum](#) au 25/09/2023). L'ECDC a quant à lui décidé de ne pas classer EG.5 en tant que lignage mais de l'englober dans une catégorie plus large de « XBB.1.5-like + F456L », qui représentent aujourd'hui la majorité des séquences à l'échelle mondiale (57% entre le 26/08 et le 25/09/2023 vs 44% entre le 26/07 et le 25/08/2023, données [cov-spectrum](#) au 25/09/2023). Parmi les variants de cette catégorie, certains sous-lignages (dont HL.3, GK*, DV.7.1, certains XBB.1.5 et XBB.1.16) portent **deux mutations successives sur leur protéine Spike : L455F et F456L**. La détection de cette combinaison de mutations est en augmentation à l'échelle mondiale : 11% (2 361 / 20 931) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 26/08 et le 25/09/2023, contre 6% (3 607 / 61 720) entre le 26/07 et le 25/09/2023 (données [cov-spectrum](#) au 25/09/2023). A ce stade, cette augmentation n'est pas portée par un sous-lignage en particulier, soulevant la possibilité que la combinaison L455F/F456L confère un avantage de compétitivité dans différents contextes génétiques.

Une étude publiée en préprint (non relue par des pairs) s'est intéressée aux caractéristiques d'une souche de EG.5.1 isolée à partir d'un prélèvement clinique (2). *In vitro*, la neutralisation de EG.5.1 par des sérums de personne vaccinées avec plusieurs doses d'un vaccin à ARN messager et précédemment infectées par Omicron était très légèrement inférieure à celle de XBB.1.5 et XBB.1.9.2. Chez le hamster, EG.5.1 avait une pathogénicité similaire à XBB.1.5 (tous deux étant moins pathogènes que Delta) mais était légèrement plus transmissible. Ces données sont cohérentes avec la large diffusion d'EG.5.1 sans qu'il soit associé à un signal préoccupant en termes de sévérité.

BA.2.86

Le sous-lignage BA.2.86 est détecté un peu partout dans le monde, mais à des niveaux qui restent très faibles : il représentait moins de 1% (120 / 20 931) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 26/08 et le 25/09/2023 (données [cov-spectrum](#) au [25/09/2023](#)). La majorité des séquences proviennent du Royaume-Uni (52 séquences déposées sur GISAID à ce jour), du Danemark (27), des Etats-Unis (20), d'Afrique du Sud (19) et de Suède (18). A noter que les données du Royaume-Uni et d'Afrique du Sud sont surestimées, par l'investigation d'un cluster au Royaume-Uni et par une recherche active de BA.2.86 en Afrique du Sud. Il n'y a à ce stade aucun signal suggérant un remplacement d'EG.5* par BA.2.86.

Lors de son identification, le grand nombre de mutations de BA.2.86, dont une partie importante dans la protéine Spike, a été source de préoccupations sur son échappement immunitaire potentiel et sur l'efficacité des vaccins. Pour évaluer l'impact des mutations de BA.2.86 sur l'efficacité des anticorps, plusieurs équipes ont réalisé des tests *in vitro* de séroneutralisation avec des pseudovirus, soit des vecteurs viraux portant uniquement la protéine Spike d'un variant du SARS-CoV-2. Si ces modèles peuvent souligner un possible échappement immunitaire, ils doivent être interprétés avec précaution car ils ne prennent en compte ni la complexité du virus ni celle du système immunitaire. Pour ce qui est de BA.2.86, ces études ont donné des résultats variables. Une étude chinoise et une étude japonaise ont observé une diminution de la neutralisation de BA.2.86 par les anticorps de personnes vaccinées et/ou précédemment infectées par XBB par rapport à XBB.1.5 et EG.5 (3, 4). Dans l'étude chinoise, la diminution de la neutralisation était liée aux mutations N450D, K356T, L452W, A484K, V483- et E554K. Les données de séroneutralisation publiées par des équipes suédoises, britanniques, américaines et chinoises montrent des résultats similaires pour BA.2.86 et XBB.1.5, l'étude suédoise concluant aussi à des niveaux de neutralisations relativement importants par des sérums récoltés en août 2023 (5-7). Dans trois études américaines, la neutralisation de BA.2.86 était comparable voire plus importante que celle d'autres lignages circulant actuellement dont XBB.1.5, EG.5.1, XBB.1.16, EG.5, FL.1.5.1 et CH.1.1 (8-11). Dans toutes ces études, l'amplitude des différences éventuelles restait faible. L'étude japonaise a aussi montré un échappement à trois anticorps monoclonaux actifs contre BA.2 (absence de neutralisation pour le Bebtelovimab et Cilgavimab, diminution de l'efficacité de neutralisation pour Sotrovimab mais possible activité résiduelle).

Ces modèles de pseudovirus ont aussi été utilisés pour évaluer certaines caractéristiques *in vitro* de BA.2.86 pouvant affecter sa transmissibilité. Deux études ont observé une diminution importante de l'infectivité de BA.2.86 par rapport à XBB.1.5 dans deux modèles cellulaires différents (3, 4). Cependant, une troisième étude a observé une augmentation de la fusogénicité et de l'infectivité dans un troisième modèle cellulaire, les cellules CaLu-3, plus proches des cellules des voies respiratoires (9).

Une seule étude, provenant d'Afrique du Sud, se base sur une souche de BA.2.86 isolée à partir d'un prélèvement clinique (12). Dans cette étude, les propriétés de BA.2.86 *in vitro* (vitesse de multiplication, effet cytopathogène...) étaient similaires à XBB.1.5. Les sérums de personnes précédemment infectées par BA.1, BA.4, BA.5 et/ou XBB utilisés dans cette étude n'ont pas montré de différence de neutralisation entre BA.2.86 et XBB.1.5. Ces résultats, les premiers utilisant un virus infectieux, sont en faveur de propriétés similaires pour BA.2.86 par rapport à XBB.1.5.

Les données épidémiologiques et *in vitro* suggèrent donc que BA.2.86, malgré son nombre important de mutations dont certaines dans des sites clés dans la protéine Spike, conserve une compétitivité et un échappement aux anticorps similaire aux autres sous-lignages d'Omicron. En terme de présentation clinique et de sévérité, aucun signal atypique ou préoccupant n'a été décrit à ce jour. BA.2.86 semble suffisamment compétitif pour circuler largement mais pas assez pour s'imposer rapidement face aux autres variants circulant actuellement. **Il est cependant possible que BA.2.86 acquière des mutations supplémentaires lui conférant un avantage**, c'est pourquoi il continue de faire l'objet d'une surveillance à l'échelle nationale et internationale.

Autres variants circulants

Sur le dernier mois, XBB* est représenté majoritairement par ses sous-lignages XBB.1.16* (20% ; 5 862 / 29 304) et XBB.1.5* (9% ; 2 725 / 20 931). La circulation de XBB.2.3* est stable autour de 10% depuis juillet 2023. BA.2.75* (son sous-lignage CH.1.1* inclus) est détecté à des niveaux très faibles : il représentait moins de 1% (17 / 29 304) des séquences déposées sur GISAID entre le 26/08 et le 25/09/2023 (données [cov-spectrum](#) au 25/09/2023).

2.3. Vaccins adaptés à XBB.1.5

La diversification génétique constante du SARS-CoV-2 et l'échappement vaccinal qui pourrait en résulter a justifié à l'automne 2022 la génération de nouveaux vaccins adaptés aux lignages circulants. Cette évolution se poursuivant, ces mises à jour peuvent être faites régulièrement. Ainsi, en juin 2023, l'EMA (European Medical Agency) et l'ECDC ont recommandé le développement de vaccins incluant des sous-lignages de XBB pour s'adapter aux souches circulantes actuellement (13).

Plusieurs vaccins adaptés à XBB.1.5 ont été développés. Celui de Pfizer (Comirnaty Omicron XBB.1.5) a déjà reçu l'autorisation de mise sur le marché de l'EMA et une demande a été déposée pour ceux de Moderna (Spikevax XBB.1.5) et Novavax. D'autres vaccins (comme le vaccin tétravalent SCTV01E ou le vaccin à protéine Zifivax) sont en phase d'étude clinique.

Les études déjà publiées en préprint par Moderna et Novavax ont montré que leurs vaccins basés sur XBB.1.5 induisent la production d'anticorps neutralisant plus efficacement que les versions précédentes les variants circulant actuellement, en particulier EG.5.1 (14, 15). Pfizer n'a pas rendu publiques ces données mais a publié un [communiqué de presse](#) allant dans ce sens. En raison de son profil génétique différent de XBB.1.5, BA.2.86 pourrait potentiellement échapper à ces nouveaux vaccins. Cependant, les études complémentaires ont montré que les anticorps des patients vaccinés avec les vaccins XBB.1.5 avaient une capacité de neutralisation de BA.2.86 comparable à celle contre XBB.1.5 ou EG.5.1.

En France, la campagne automnale de vaccination contre la COVID-19 a été avancée de deux semaines (avec un début le 2 octobre) suite à un avis du COVARS publié le 15 septembre. L'objectif de cette modification de calendrier est d'assurer des niveaux de protections plus élevés, en particulier chez les plus fragiles mais aussi en population générale, dans le contexte d'augmentation progressive de la circulation virale observée depuis la fin de l'été.

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 EG.5*, classé VOI (Figure 1 et Tableau 2). **EG.5* continue d'augmenter mais avec une tendance à la stabilisation** : il représentait entre 38% et 42% des séquences interprétables au cours des enquêtes Flash S33 à S36-2023. XBB.1.5*, qui était majoritaire depuis mars 2023, a diminué et oscille à présent entre 9% et 11% des séquences interprétables des enquêtes Flash S33 à S36. La détection de XBB.1.9* (hors EG.5*) tend à se stabiliser autour de 11% sur les dernières semaines (Tableau 2). **La détection du VOI XBB.1.16* a diminué et tend à se stabiliser autour de 14%** des séquences interprétables des enquêtes Flash S33 à S36-2023.

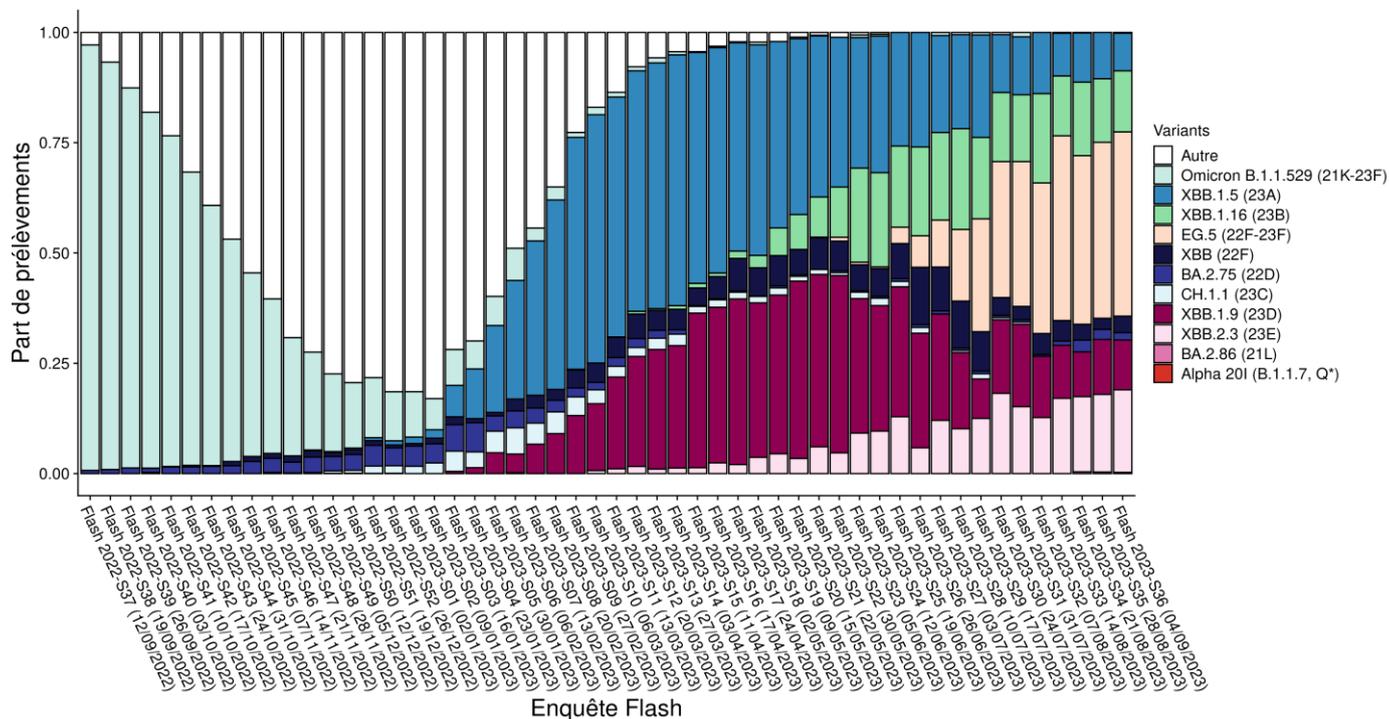


Figure 1 : Détection des variants classés au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 25/09/2023). * Données de l'enquête Flash S36-2023 non consolidées.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S32-2023 à Flash S36-2023, France métropolitaine.

Variant	Classement	Flash S32 (07/08/2023)		Flash S33 (14/08/2023)		Flash S34 (21/08/2023)		Flash S35 (28/08/2023)		Flash S36 (04/09/2023)		Tendance
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
XBB.1.5 (23A)	VOI	35	13,9	50	9,7	87	11,2	92	10,5	93	8,5	↘
XBB.1.16 (23B)	VOI	51	20,2	70	13,6	130	16,7	126	14,4	151	13,9	↘
EG.5 (22F)	VOI	86	34,1	216	41,9	298	38,2	349	39,9	455	41,7	↗
BA.2.75 (22D) ¹	VUM	1	0,4	5	1	21	2,7	20	2,3	18	1,7	→
CH.1.1 (22D)	VUM	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	→
XBB (22F) ²	VUM	12	4,8	24	4,7	28	3,6	22	2,5	41	3,8	↘
XBB.1.9 (22F) ³	VUM	35	13,9	62	12	79	10,1	109	12,5	123	11,7	→
XBB.2.3 (22F)	VUM	32	12,7	88	17,1	133	17,1	154	17,6	204	18,7	→
BA.2.86 (Non défini)	VUM	0	-	0	-	3	0,4	3	0,3	3	0,3	→
Autres		0	-	0	-	1	0,1	0	-	0	-	→

Nombre de séquences interprétables : Flash S32 : 252 ; Flash S33 : 516 ; Flash S34 : 780 ; Flash S35 : 875 ; Flash S36 : 1090.

Chaque lignage classé inclut 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 ³ EG.5 exclu

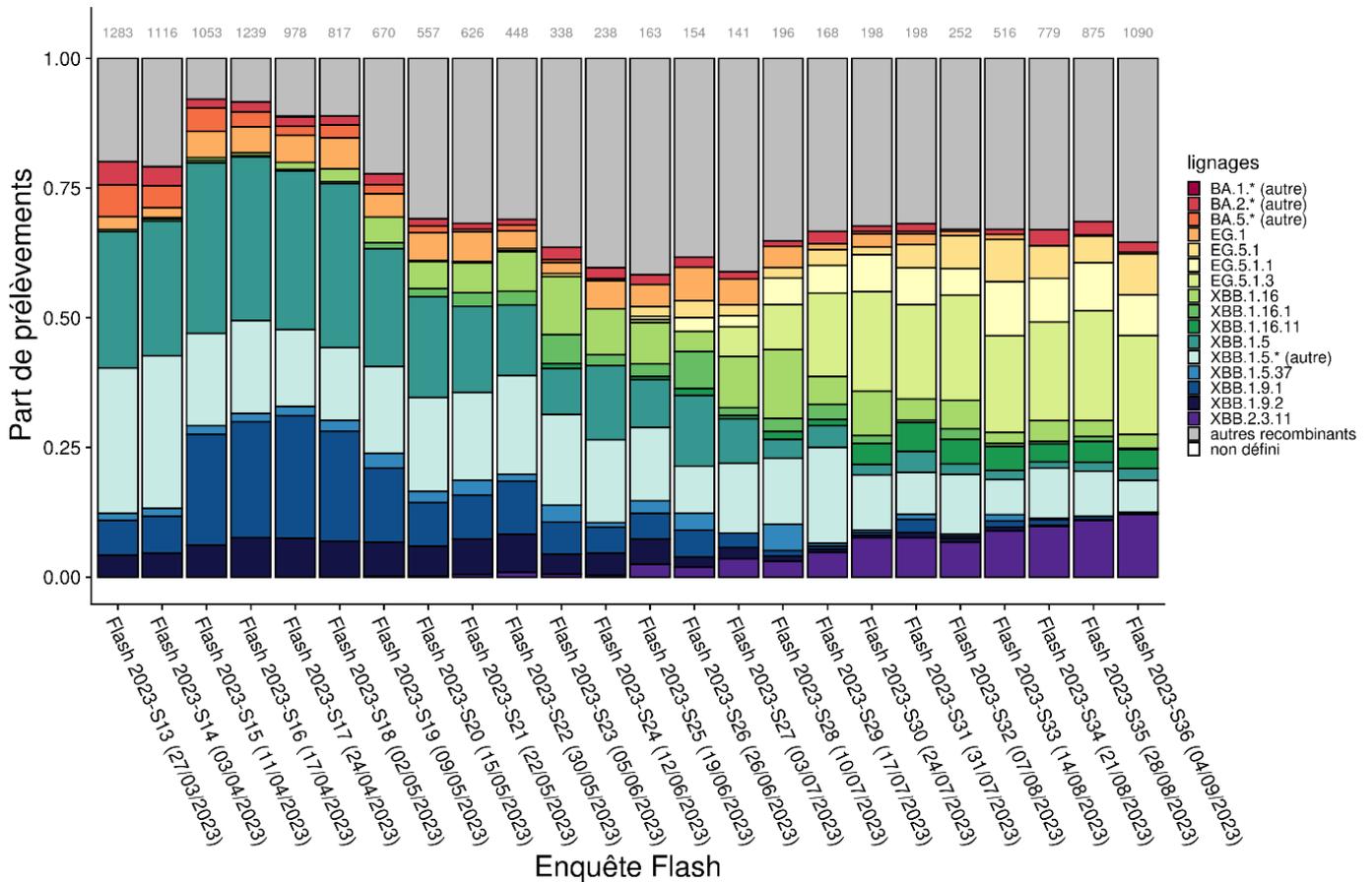


Figure 2 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash, en France métropolitaine (source : EMERGEN, au 25/09/2023). Les sous-lignages de BA.1, BA.2, BA.4, BA.5, XBB.1.5 et les autres recombinants qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « (autres) » ou « autres recombinants ». Le nombre total de séquences interprétables par enquête Flash est indiqué en gris en haut du graphe. * Données de l'enquête Flash S36-2023 non consolidées.

La détection de XBB.2.3*, classé VUM, tend à augmenter légèrement au cours des dernières semaines : il représentait respectivement 17%, 17%, 18% et 19% des séquences interprétables de l'enquête Flash S33 à S36. Les autres sous-lignages de XBB* représentaient 4% des séquences interprétables de Flash S36-2023 contre 3% au cours de Flash S35-2023. **Le sous lignage BA.2.86 est détecté en France depuis l'enquête Flash S34-2023 et représentait moins de 1 % des séquences interprétables des enquêtes Flash S34 à S36.** Les volumes de prélèvements séquencés au cours des enquêtes Flash étant aujourd'hui élevés, ces estimations de la faible circulation de BA.2.86 sur le territoire métropolitain sont robustes.

3.2. Dans les DROM

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

En Martinique, depuis l'enquête Flash S30-2023, 12 séquences interprétables ont été obtenues, toutes correspondant au recombinant XBB*. Trois séquences correspondaient au sous-lignages XBB.1.16 et les deux autres séquences aux sous-lignages XBB.1.5., XBB.1.9 et XBB.2.3.

En Guadeloupe, 6 séquences interprétables ont été obtenues entre Flash S30 et Flash S34. Trois d'entre elles correspondaient au variant XBB.1.16*, deux à XBB.1.5 et un à EG.5*.

En Guyane, tous les variants détectés par séquençage depuis le début de l'année 2023 appartiennent au recombinant XBB*. La majorité correspondait à XBB.1.5*, avec 41 séquences dénombrées à ce jour. En outre, 7 séquences de XBB.1.9*, 15 séquences de XBB.1.16*, une séquence de XBB.2.3 et 2 séquences de EG.5* ont été obtenues.

A La Réunion, le recombinant XBB* est majoritaire depuis plusieurs mois (principalement XBB.1.16*) avec une co-circulation des sous-lignages CH.1.1*, XBB.1.15*, XBB.1.9* et XBB.2.3*.

A Mayotte, de l'enquête Flash S14 à Flash S31-2023, 2 séquences interprétables seulement ont été obtenues. Elles correspondent aux recombinants XBB* et XBB.1.5*.

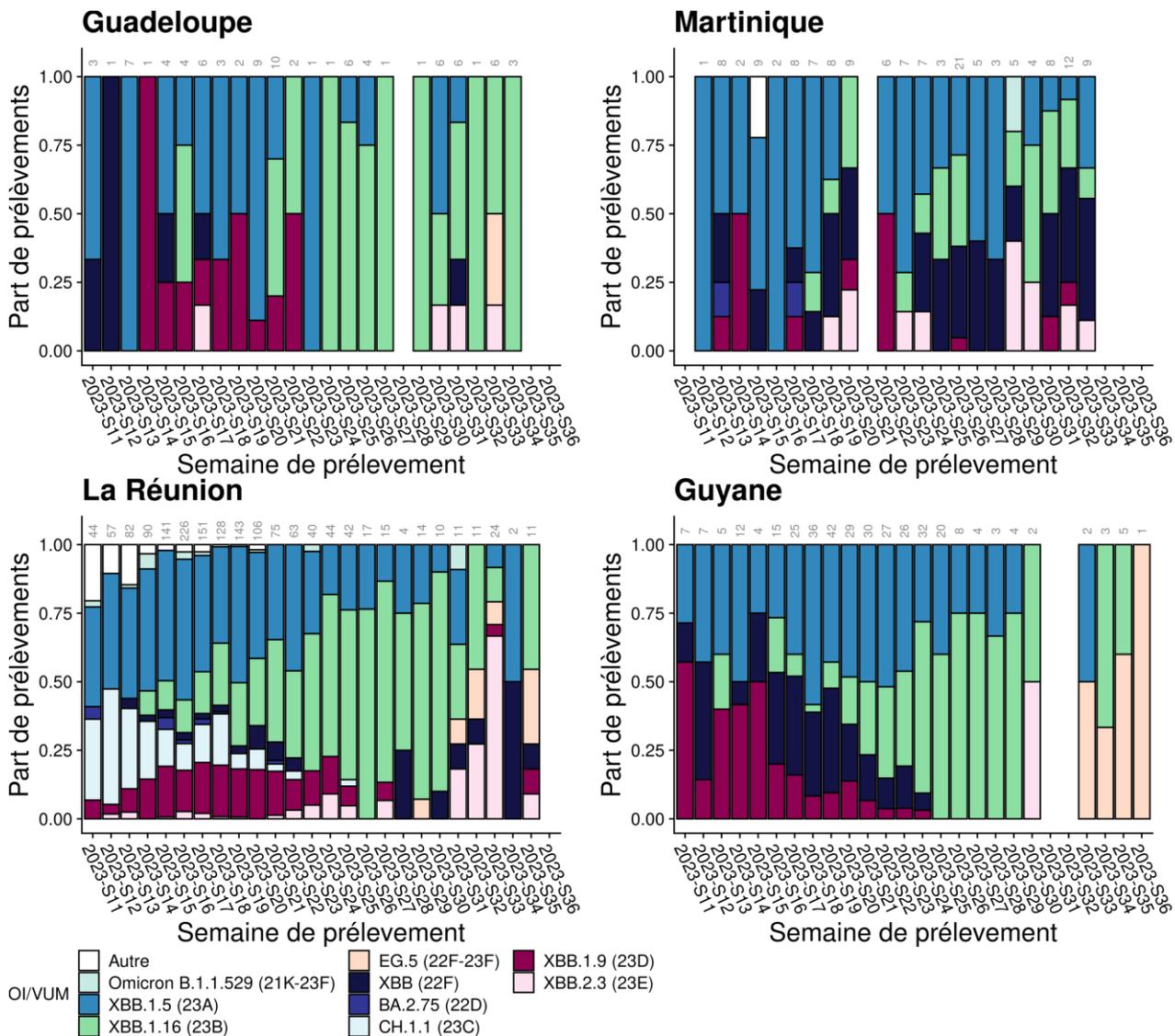


Figure 3 : Détection des variants classés, toutes indications de séquençage confondues, par DROM (source : EMERGEN, au 25/09/2023).

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

Au 25/09/2023, 13 cas de BA.2.86 ont été identifiés en France, tous en métropole, dont **9 ont été investigués par les cellules régionales de Santé publique France**. Les autres sont toujours en cours d'investigations. Les 9 cas investigués ont des profils variables en terme de sexe et d'âge.

Parmi les cas investigués, aucun n'a présenté de forme grave. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont : fièvre, céphalées, asthénie, myalgies/courbatures, toux, mal de gorge, écoulement nasal, essoufflement, anosmie, agueusie et diarrhée. Ces symptômes, classiques de la COVID-19, ont aussi été observés lors d'investigations de 8 cas d'infection par BA.2.86 au Danemark, où aucun cas grave n'avait été constaté (16).

De plus, sur les 9 cas investigués en France, deux cas revenaient de voyage en Europe (Espagne et Portugal) et un cas revenait d'Afrique du Sud, ce qui souligne que le variant BA.2.86 circule déjà largement dans différentes parties du monde.

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.

Entre l'enquête Flash S25-2023 et l'enquête Flash S36-2023, on observe une augmentation de la détection des mutations N969K, D796Y, N764K, H655Y et Q954H, qui sont passés de 52% pour Flash S25 à 60% lors de l'enquête Flash S36-2023. De même pour les mutations F456L et Q52H, qui ont été détectées respectivement à 6% et 2% puis sont passées à 38% et 23% lors de l'enquête Flash S36-2023. Ces mutations sont retrouvées chez le variant EG.5.1 et cette augmentation est cohérente avec l'augmentation de la détection du sous lignage EG.5* durant ces dernières semaines. F456L est aussi détectée chez FL.1.5.1. L455F, qui est associée à F456L chez certains variants, semble augmenter mais reste à des niveaux relativement faibles avec un maximum de 6% des séquences de Flash S36-2023.

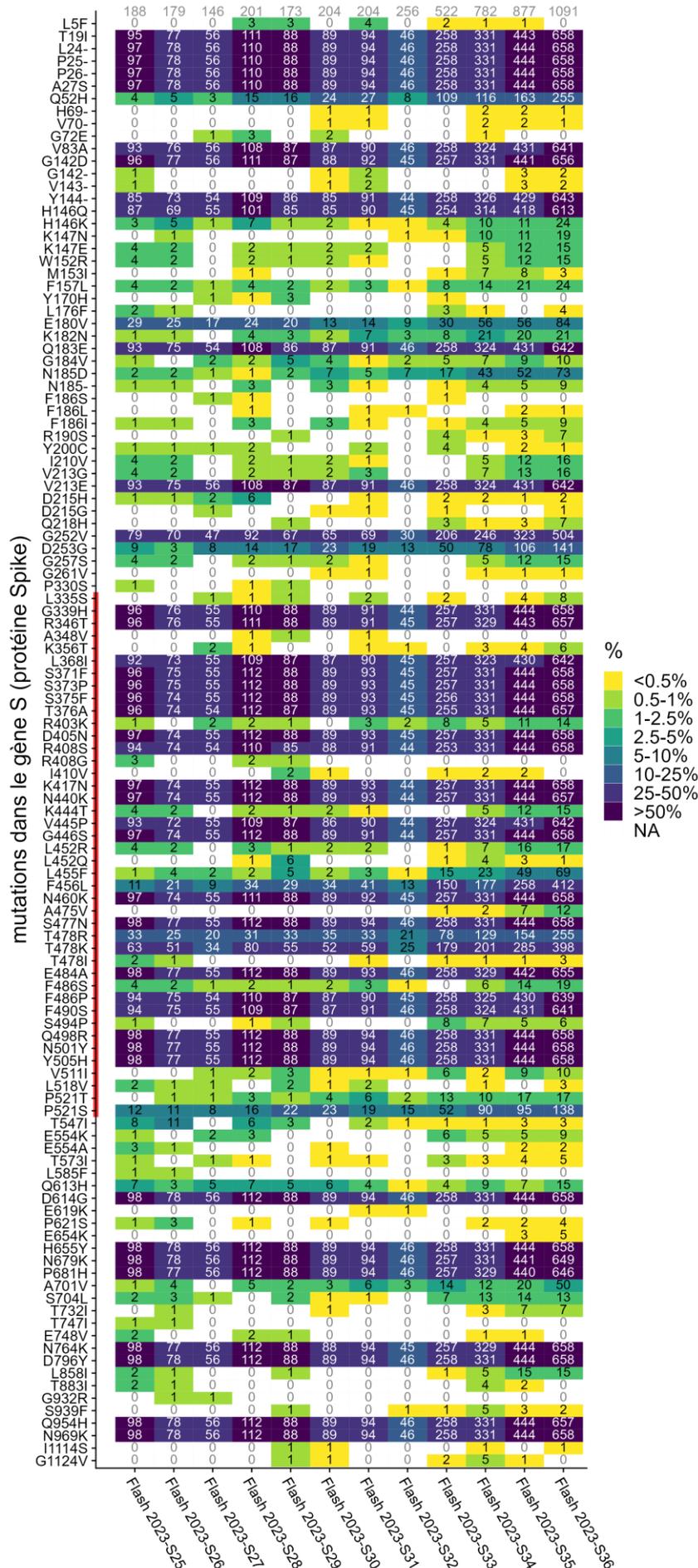
De plus, entre l'enquête Flash S25-2023 et l'enquête Flash S36-2023, on observe une augmentation de la détection des mutations F490S, F486P et V83A, qui sont passées de 50% pour Flash S25-2023 à 59% lors de l'enquête Flash S36-2023. Ces mutations sont retrouvées chez XBB.1.5 et ses sous-lignages. Ces résultats sont cohérents avec la tendance de circulation de ce variant sur cette période.

La fréquence de la mutation E180V continue de diminuer au cours des dernières semaines. La mutation E180V représentait 15% pour Flash S25 puis a diminué à 8% pour l'enquête Flash S36-2023. Cette mutation étant portée principalement par le recombinant XBB.1.16*, ces résultats sont cohérents avec la tendance actuelle à la baisse de la circulation de ce variant.

Figure 4 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 25/09/2023). 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%.
(receptor-permettant la protéine récepteur) est barre rouge.

Le RBD binding domain l'interaction de Spike avec son indiqué par une



5. Conclusion au 25/09/2023

Depuis début 2023, la majorité des variants circulant en France et à l'international appartiennent aux sous-lignages XBB* d'Omicron, bien que des sous-lignages de BA.2* et BA.5* continuent d'être détectés. Au sein de XBB*, on observe une **diversification génétique importante avec de nombreux sous-lignages co-circulant à des niveaux variables** selon les pays. Ces différents sous-lignages de XBB* suivent des dynamiques d'augmentation et de diminution au cours du temps, mais jusqu'ici aucun n'a eu d'avantage suffisant sur les autres pour devenir hégémonique. A ce jour, tous les variants issus de XBB* ou d'autres sous-lignages d'Omicron ont présenté des caractéristiques similaires.

En France métropolitaine, le variant le plus détecté actuellement est EG.5*, dont la proportion continue d'augmenter mais à un rythme faible. Parmi les autres sous-lignages de XBB*, XBB.1.5* et XBB.1.16* tendent à diminuer tandis que la détection de XBB.1.9* et XBB.2.3* semble se stabiliser. Les autres variants classés sont détectés à des niveaux très faibles. **Le variant BA.2.86 est détecté dans la majorité des pays ayant une activité de séquençage, mais sans augmentation rapide de sa circulation à ce stade.** Les données *in vitro* disponibles n'ont pas montré de différences claires entre BA.2.86 et XBB.1.5 en terme d'infectivité et d'échappement aux anticorps neutralisants, ce qui est cohérent avec sa dynamique épidémique. En France, BA.2.86 est détecté au cours des enquêtes Flash mais à des niveaux faibles, illustrant sa circulation à bas bruit. Les investigations de cas d'infection par BA.2.86 réalisées par les cellules régionales de Santé publique France n'ont pas identifié de particularités préoccupantes. Pour anticiper les potentielles évolutions supplémentaires de ce variant, Santé publique France, le CNR-VIR et les acteurs du consortium EMERGEN maintiennent leur vigilance dans le cadre de leurs activités de surveillance et de recherche sur les variants du SARS-CoV-2.

Les sous-lignages circulants du variant Omicron continuent d'être caractérisés par des formes cliniques moins sévères, en partie grâce à une efficacité vaccinale préservée contre les formes graves. Il n'est pas exclu qu'un variant émergent soit suffisamment divergent et puisse circuler et remplacer les variants actuels s'il acquiert en même temps une bonne capacité de transmission. Pour pouvoir anticiper au mieux l'impact des variants du SARS-CoV-2, il est nécessaire **de maintenir une surveillance constante à l'échelle nationale et internationale.** Même en l'absence de nouveaux variants, une diminution de la protection conférée par la vaccination ou par une infection antérieure ainsi qu'une circulation soutenue du virus pourrait entraîner une recrudescence des formes sévères, en particulier chez les personnes vulnérables. Afin de prévenir cette situation, la campagne de vaccination automnale contre la COVID-19 a été avancée au 2 octobre. Cette campagne utilisera prioritairement des vaccins adaptés à XBB.1.5, dont l'efficacité semble meilleure contre l'ensemble des variants circulant aujourd'hui de manière importante.

Références

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
2. Uraki R, Kiso M, Iwatsuki-Horimoto K, Yamayoshi S, Ito M, Chiba S, et al. Characterization of an EG.5.1 clinical isolate in vitro and in vivo. *bioRxiv*. 2023:2023.08.31.555819.
3. Yang S, Yu Y, Jian F, Song W, Yisimayi A, Chen X, et al. Antigenicity and infectivity characterisation of SARS-CoV-2 BA.2.86. *Lancet Infect Dis*. 2023.
4. Uriu K, Ito J, Kosugi Y, Tanaka YL, Mugita Y, Guo Z, et al. Transmissibility, infectivity, and immune evasion of the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant. *Lancet Infect Dis*. 2023.
5. UKHSA. SARS-CoV-2 variant surveillance and assessment: technical briefing 55 - 22/09/2023 2023 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings/sars-cov-2-variant-surveillance-and-assessment-technical-briefing-55>].
6. Wang X, Jiang S, Ma W, Li X, Wei K, Xie F, et al. Enhanced neutralization of SARS-CoV-2 XBB sub-lineages and BA.2.86 by a tetravalent COVID-19 vaccine booster. *bioRxiv*. 2023:2023.09.14.557682.
7. Sheward DJ, Yang Y, Westerberg M, Öling S, Muschiol S, Sato K, et al. Sensitivity of BA.2.86 to prevailing neutralising antibody responses. *bioRxiv*. 2023:2023.09.02.556033.
8. Wang Q, Guo Y, Liu L, Schwanz LT, Li Z, Ho J, et al. Antigenicity and receptor affinity of SARS-CoV-2 BA.2.86 spike. *bioRxiv*. 2023:2023.09.24.559214.
9. Qu P, Xu K, Faraone JN, Goodarzi N, Zheng Y-M, Carlin C, et al. Immune Evasion, Infectivity, and Fusogenicity of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.86 and FLip Variants. *bioRxiv*. 2023:2023.09.11.557206.
10. Hu Y, Zou J, Kurhade C, Deng X, Chang HC, Kim DK, et al. Less neutralization evasion of SARS-CoV-2 BA.2.86 than XBB sublineages and CH.1.1. *bioRxiv*. 2023:2023.09.10.557047.
11. Lasrado N, Collier A-rY, Hachmann NP, Miller J, Rowe M, Schonberg ED, et al. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2.86. *bioRxiv*. 2023:2023.09.04.556272.
12. Khan K, Lustig G, Reedoy K, Jule Z, Römer C, Karim F, et al. Evolution and neutralization escape of the SARS-CoV-2 BA.2.86 subvariant. *medRxiv*. 2023:2023.09.08.23295250.
13. ECDC-EMA statement on updating COVID-19 vaccines composition for new SARS-CoV-2 virus variants [press release]. 06/06/2023 2023.
14. Patel N, Trost JF, Guebre-Xabier M, Zhou H, Norton J, Jiang D, et al. XBB.1.5 Spike Protein COVID-19 Vaccine Induces Broadly Neutralizing and Cellular Immune Responses Against EG.5.1 and Emerging XBB Variants. *bioRxiv*. 2023:2023.08.30.554497.
15. Chalkias S, McGhee N, Whatley JL, Essink B, Brosz A, Tomassini JE, et al. Safety and Immunogenicity of XBB.1.5-Containing mRNA Vaccines. *medRxiv*. 2023:2023.08.22.23293434.
16. Rasmussen M, Møller FT, Gunalan V, Baig S, Bennedbæk M, Christiansen LE, et al. First cases of SARS-CoV-2 BA.2.86 in Denmark, 2023. *Eurosurveillance*. 2023;28(36):2300460.