
Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2

Mise à jour du 08/04/2024, n°50

Santé publique France et le Centre National de Référence Virus des infections respiratoires réalisent conjointement et de façon régulière une analyse de risque (AdR) 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**) et outil d'analyse des données GISAID cov-spectrum.com.

Nous remercions Bruno Lina, Marie-Anne Rameix-Welti, Sylvie van der Werf, Laurence Josset, Danielle Perez Bercoff et les cellules régionales de Santé publique France pour leurs relectures des analyses de risque.

Points clés au 08/04/2024 : Circulation dominante du variant JN.1*

- JN.1* majoritaire en France (hexagonale et DROM) et le plus détecté à l'échelle mondiale.
- Aucun signal préoccupant en termes de santé publique n'a été associé à JN.1* (à date).
- Un rappel vaccinal adapté à XBB.1.5 améliore la neutralisation des variants du SARS-CoV-2 y compris JN.1*.
- Circulation des variants globalement homogène dans les régions de France hexagonale.
- Nouveau lignage XDK détecté en France début février 2024. Actuellement rien n'indique qu'il soit différent de la lignée JN.1*.

Table des matières

1.	Classement des variants	2
2.	Circulation des variants à l'international	3
3.	Circulation des variants en France	3
4.	Connaissances disponibles sur les variants	6
5.	Conclusion	8
6.	Références	8
7.	Annexes	9

1. Classement des variants

Au 08/04/2024, aucun variant n'est classé VOC, quatre variants sont classés VOI et trois variants sont classés VUM (Tableau 1). Les variants classés sont tous des sous-lignages du variant Omicron ayant circulé précédemment et leur filiation génétique est représentée dans la Figure 1.

Tableau 1 : Classement des variants au 08/04/2024 et détection en France (hexagone et DROM) au cours de l'enquête Flash S11-2024 du 11/03/2024

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
	JN.1 (23I) 75,9 %	XBB (22F) ¹ Non détecté depuis Flash S05-2024
	EG.5 (22F-23F) Non détecté dans l'enquête Flash S11-2024	XBB.1.9 (23D) ² 3,4 %
	XBB.1.5 (23A) Non détecté depuis Flash S06-2024	XBB.2.3 (23E) Non détecté dans l'enquête Flash S11-2024
	XBB.1.16 (23B) Non détecté depuis Flash S01-2024	

Mise à jour de l'analyse de risque au 08/04/2024.

Enquête Flash S11-2024 du 11/03/2024 (dernières données consolidées) : 29 séquences interprétables.

Ce faible nombre de séquences s'explique par le faible nombre de tests RT-PCR positifs sur les dernières semaines.

La nomenclature a été adaptée suite aux adaptations du classement OMS au 15/03/2022 décrite *précédemment*.

Chaque lignage classé inclut tous ses sous-lignages ne faisant pas l'objet d'un classement spécifique.

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

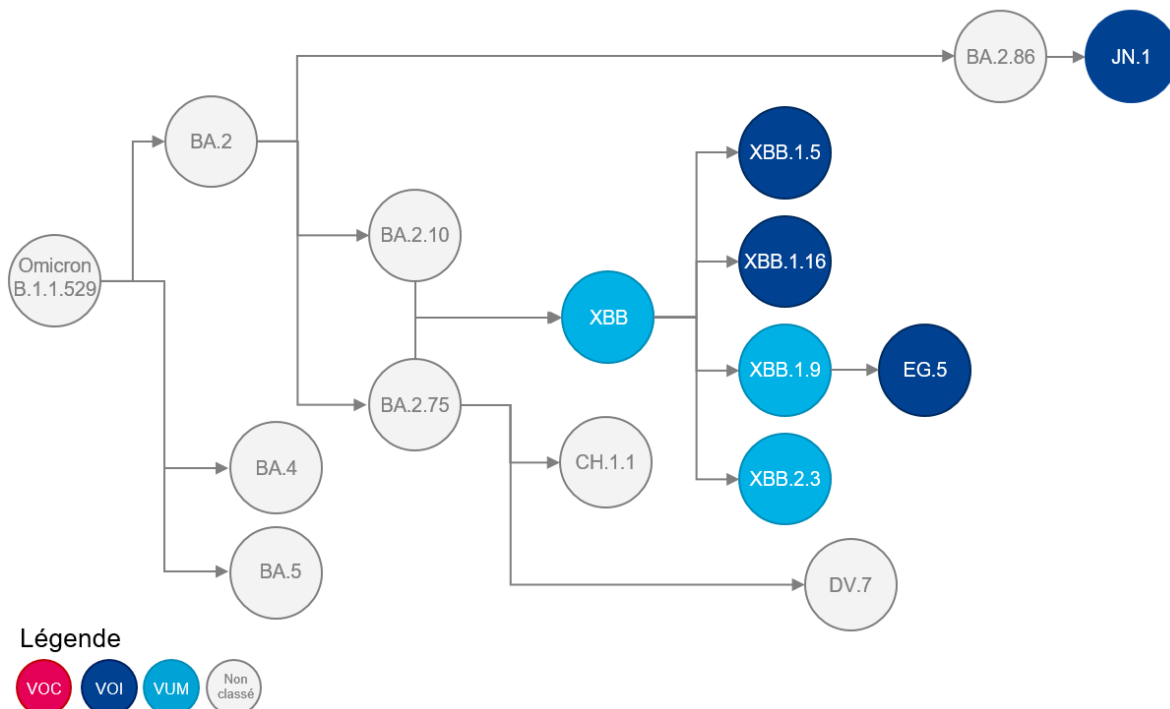


Figure 1. Représentation schématique de la filiation génétique des variants d'Omicron classés au 08/04/2024

2. Circulation des variants à l'international

Depuis début décembre 2023, le variant **JN.1*** (sous-lignage de BA.2.86) est le lignage le plus détecté à l'échelle mondiale et il représente plus de 90 % des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID depuis début février 2024 (proportion stable au cours des dernières semaines, Tableau 2). Cette circulation de JN.1* à des niveaux élevés est observée dans tous les pays qui ont conservé une activité de séquençage.

Au 08/04/2024, les recombinants XBB* dont le variant EG.5* sont toujours détectés dans de faibles proportions ou sporadiquement (< 1 % des séquences déposées entre le 18/03 et le 24/03/2024, Tableau 2).

La situation épidémiologique mondiale de ces dernières semaines est donc caractérisée par une stabilité de la circulation des variants avec une **dominance de JN.1*** et, en parallèle, une circulation faible de différents variants (EG.5* et les autres recombinants XBB* notamment).

Tableau 2 : Détection des variants dans le monde entre le 19/02/2024 au 24/03/2024 (données covSPECTRUM au 08/04/2024)

Variant	Classement	19/02-25/02		26/02-03/03		04/03-10/03		11/03-17/03		18/03-24/03		Tendance*
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
JN.1 (23I)	VOI	7253	92,0	5213	91,7	3859	93,4	2654	92,9	1154	93,9	→
EG.5 (22F-23F-23H)	VOI	132	1,7	104	1,8	50	1,2	32	1,1	11	0,9	→
XBB.1.5 (23A-23G)	VOI	17	0,2	16	0,3	11	0,3	1	<0,1	2	0,2	→
XBB.1.16 (23B)	VOI	18	0,2	2	<0,1	7	0,2	6	0,2	1	0,1	→
XBB (22F) ¹	VUM	11	0,1	6	0,1	1	<0,1	2	0,1	ND	-	-
XBB.1.9 (23D) ²	VUM	9	0,1	3	0,1	3	0,1	4	0,1	ND	-	-
XBB.2.3 (23E)	VUM	15	0,2	10	0,2	14	0,3	9	0,3	3	0,2	→
Total³		7 884		5 684		4 133		2 858		1 229		

*Tendance sur les trois dernières semaines consolidées

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

² EG.5 exclus

³Total des séquences disponibles pour l'analyse via CovSPECTRUM

3. Circulation des variants en France

Le variant **JN.1*** circule majoritairement en France depuis fin novembre 2023 (Flash S48-2023, Figure 2). Il représentait, avec ses sous-lignages, 83,3 % et 75,9 % des séquences interprétables des enquêtes Flash du 04/03 et du 11/03/2024 (dernières données consolidées). La circulation du variant EG.5* en France, était faible et en baisse sur les deux dernières semaines consolidées (3,3 % des séquences interprétables pour Flash du 04/03 contre aucune séquence pour Flash du 11/03, Tableau 3).

Une augmentation de la catégorie « autres sous-lignages non classés » est également observée, avec 10,0 % et 20,7 % des séquences interprétables des enquêtes Flash du 04/03 et du 11/03/2024 (Tableau 3 et Figure 3). Cette catégorie est portée majoritairement par le recombinant XDK (recombinant entre JN.1.1.1 et XBB.1.16.11) qui représentait 10,0 % (3 séquences) et 20,6 % (6 séquences) des séquences interprétables des enquêtes Flash du 04/03 et du 11/03/2024 ; ces proportions doivent toutefois être relativisées au regard des faibles effectifs. Cette catégorie contient aussi les autres sous-lignages de BA.2.86 (JN.1* exclu) ainsi que le recombinant XDD (recombinant entre JN.1 et EG.5.1.1).

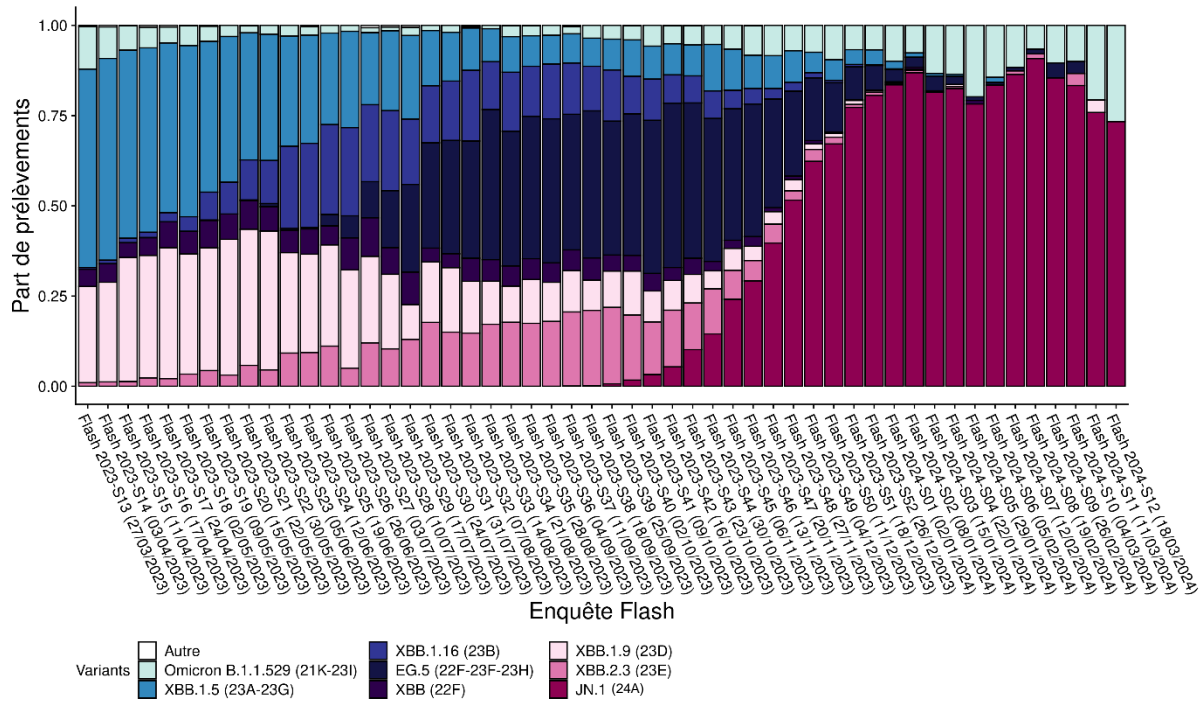


Figure 2 : Détection des variants classés au cours des enquêtes Flash, en France, entre le 27/03/2023 et le 18/03/2024 (source : EMERGEN, au 08/04/2024). * Données de l'enquête Flash S12-2024 non consolidées.

Tableau 3 : Détection des variants classés lors des enquêtes Flash S08-2024 à Flash S12-2024, France.

Variant	Classement	Flash 2024-S08 (19/02/2024)		Flash 2024-S09 (26/02/2024)		Flash 2024-S10 (04/03/2024)		Flash 2024-S11 (11/03/2024)		Flash 2024-S12# (18/03/2024)		Tendance*
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
		JN.1 (24A)	VOI	69	90,8	41	85,4	25	83,3	22	75,9	
EG.5 (22F-23F-23H)	VOI	1	1,3	2	4,2	1	3,3	ND	-	ND	-	-
XBB.1.5 (23A-23G)	VOI	ND	-	ND	-	ND	-	ND	-	ND	-	-
XBB.1.16 (23B)	VOI	ND	-	ND	-	ND	-	ND	-	ND	-	-
XBB (22F)	VUM	ND	-	ND	-	ND	-	ND	-	ND	-	-
XBB.1.9 (23D)	VUM	ND	-	ND	-	ND	-	1	3,4	ND	-	-
XBB.2.3 (23E)	VUM	1	1,3	ND	-	1	3,3	ND	-	ND	-	-
Autres		5	6,6	5	10,4	3	10,0	6	20,7	8	26,7	↗

Nombre de séquences interprétables :

Flash 2024-S08 : 76 ; Flash 2024-S09 : 48 ; Flash 2024-S10 : 30 ; Flash 2024-S11 : 29 ; Flash 2024-S12 : 30.

A noter que les enquêtes Flash les plus récentes comportent peu de séquences du fait du faible nombre de tests RT-PCR positifs.

Les données de Flash 2024-S12 sont préliminaires.

*Tendance sur les deux dernières semaines consolidées

Chaque lignage classé inclut tous ses sous-lignages ne faisant pas l'objet d'un classement spécifique.

¹ XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16, XBB.2.3 et EG.5 exclus ² EG.5 exclu ND : Non détecté

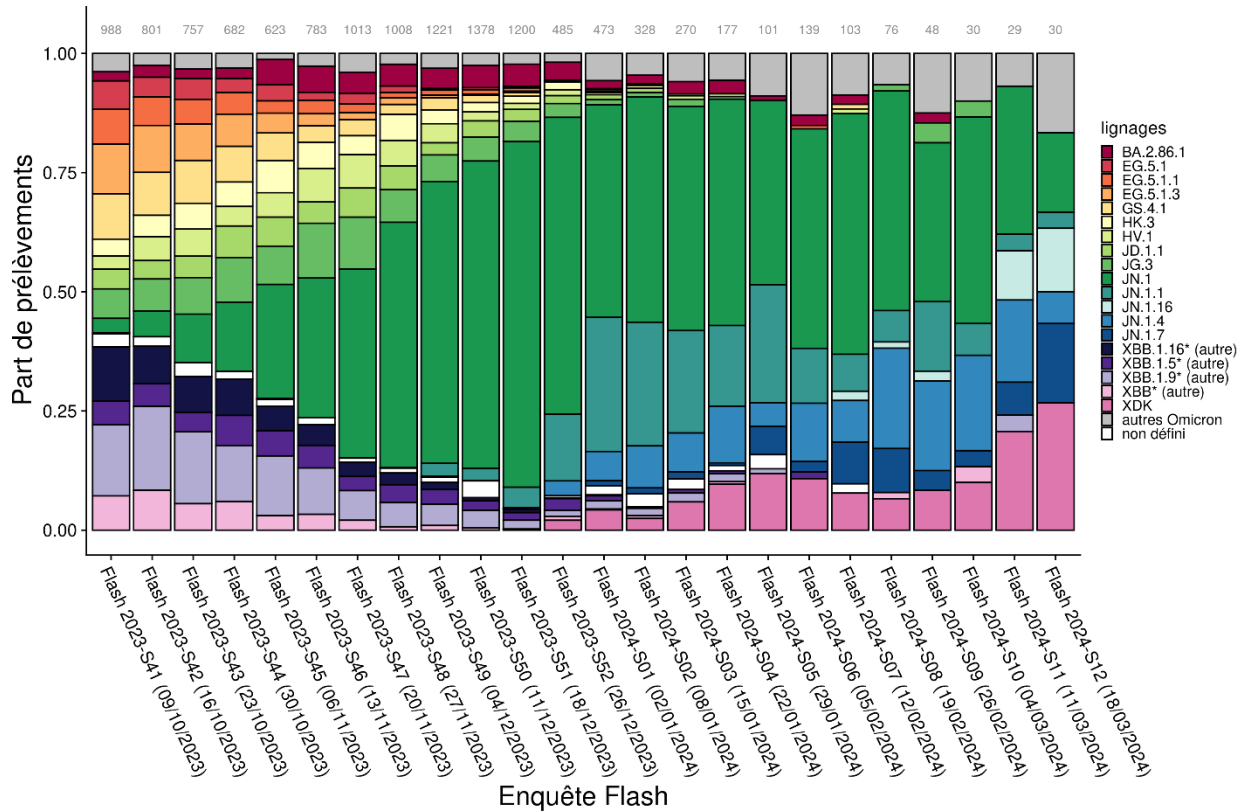


Figure 3 : Détection des sous-lignages du variant Omicron à au moins 5 % au cours des enquêtes Flash, en France hexagonale, entre le 09/10/2023 et le 18/03/2024 (source : EMERGEN, au 08/04/2024).

Les sous-lignages de XBB, XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16 et les autres sous-lignages d'Omicron qui n'ont jamais dépassé 5 % des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « (autres) » ou « autres Omicron ». Le nombre total de séquences interprétables par enquête Flash est indiqué en gris en haut du graphe. Les données de l'enquête Flash S12-2024 ne sont pas consolidées.

Les variants classés sont retrouvés dans des proportions globalement similaires dans les différentes régions de France hexagonale. Par ailleurs, le variant JN.1* est détecté dans tous les territoires des DROM et il circule de manière quasi-exclusive à La Réunion, à Mayotte, en Martinique et en Guyane (Figure 4). Les données de séquençage régionales et notamment en Outre-Mer, doivent cependant être interprétées avec précaution car l'activité de séquençage est faible.

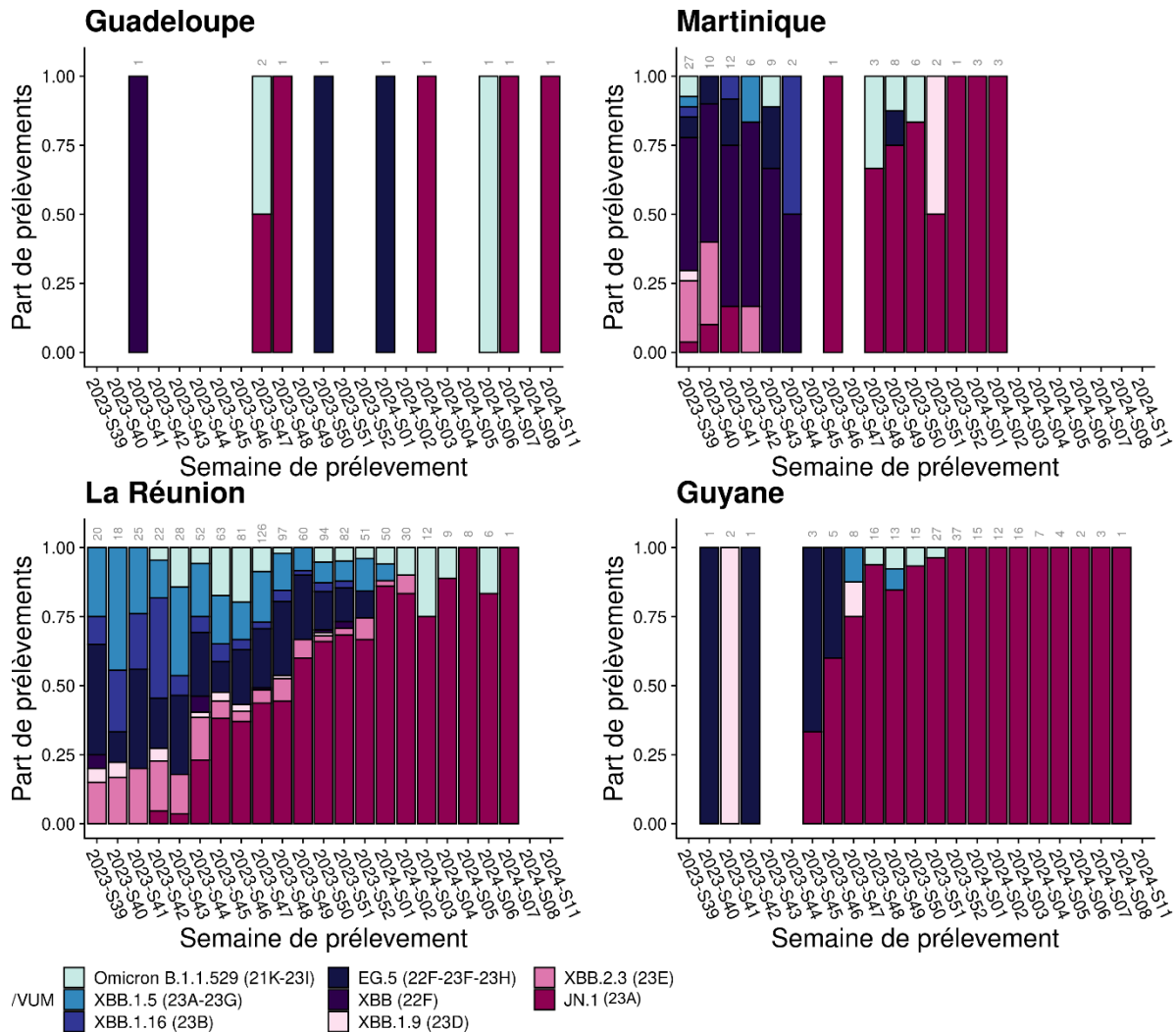


Figure 4 : Détection des variants classés, toutes indications de séquençage confondues, par DROM, entre le 25/09/2023 et le 11/03/2024 (source : EMERGEN, au 08/04/2024).

Le nombre total de séquences interprétables par semaine est indiqué en gris en haut des graphes.

4. Connaissances disponibles sur les variants

Tous les variants classés sont des sous-lignages d'Omicron qui partagent ses caractéristiques : une transmissibilité élevée, un échappement immunitaire et une moindre sévérité (liée en partie à une efficacité vaccinale conservée contre les formes sévères) par rapport aux variants antérieurs. Des informations détaillées peuvent être retrouvées dans [les précédentes analyses de risque](#) et, en anglais, dans les rapports épidémiologiques de l'OMS (1).

Lignage JN.1

BA.2.86, le lignage parental du variant JN.1, a subi une divergence génétique importante par rapport à BA.2 (lignage le plus proche) : il possède plus de 30 mutations au niveau de la protéine Spike. Comme détaillé dans les précédentes analyses de risque, ces mutations lui confèrent un échappement à la neutralisation par les anticorps, mais **aucun signal préoccupant en termes de sévérité ne lui a été associé.**

Par rapport à son sous-lignage parental BA.2.86.1, JN.1 présente trois modifications d'acides aminés supplémentaires dont une seule dans la protéine Spike (L455S), qui est décrite comme étant associée à une augmentation de l'échappement à l'immunité humorale ainsi qu'à une infectiosité accrue (2, 3). Une étude récente a décrit le phénotype clinique associé au sous-lignage JN.1 chez les patients atteints de COVID-19 sévère nécessitant une admission en soins intensifs. Le profil clinique des patients infectés par JN.1 différerait de celui des patients infectés par des sous-lignages de XBB, avec une obésité plus fréquente et une immunosuppression moins fréquente chez les patients JN.1. L'infection par JN.1 n'était pas plus fréquemment associée à une mortalité à 28 jours, que pour celle par les sous-lignages de XBB (4). Ces données fournissent des preuves rassurantes que ce sous-lignage n'entraîne pas de conséquences plus graves que les sous-lignages de XBB.

Une autre étude a utilisé la mesure du taux d'excrétion fécale des variants du SARS-CoV-2 comme base d'analyse. Les résultats indiquent que les variants BA.2.86 et JN.1 présentent des taux d'excrétion virale plus élevés que XBB.1.5, EG.5.1, HV.1 et JD.1.1, y compris chez les individus asymptomatiques et vaccinés. Ces résultats peuvent expliquer en partie l'augmentation de la détection des virus dans les eaux usées lors de la surveillance du SARS-CoV-2. Malgré l'excrétion digestive accrue de JN.1, l'étude ne retrouvait pas de modification de la symptomatologie, notamment digestive, par rapport aux autres variants (5).

Efficacité vaccinale d'un rappel avec le vaccin adapté XBB.1.5

Comme dans d'autres pays, des vaccins adaptés à XBB.1.5 ont été utilisés en France lors de la campagne de rappel vaccinal contre la COVID-19 de l'automne-hiver 2023-24 et sont de nouveau recommandés pour la campagne à venir au printemps 2024 (6). Dans la précédente AdR, des études sur l'efficacité vaccinale en population avaient été décrites et avaient montré **qu'en population, un rappel vaccinal adapté à XBB.1.5 pendant la dernière campagne d'automne a conféré une protection importante contre l'hospitalisation pour COVID-19**. Une étude récente suggère qu'une dose de rappel par le vaccin XBB.1.5 augmente significativement les niveaux d'anticorps (IgG, IgA et IgM) qui se lient à la protéine Spike du SARS-CoV-2. Ce rappel renforce également la capacité des anticorps à neutraliser différentes souches du virus, notamment : XBB.1.5, EG.5.1 et JN.1 (7). Ces résultats sont concordants avec une étude incluant les personnels de santé et les résidents d'une maison de retraite. Elle a rapporté une élévation significative des titres d'anticorps neutralisants spécifiques pour les souches XBB.1.5 et JN.1 après administration du vaccin monovalent XBB.1.5 (8). Une autre étude néerlandaise réalisée entre octobre 2023 et janvier 2024 a montré que la protection conférée par la vaccination contre XBB.1.5 et l'infection récente semblait plus faible contre BA.2.86 que contre l'infection par XBB, ce qui suggère un échappement immunitaire par BA.2.86 (9).

Identification d'un nouveau sous-lignage : BA.2.87.1

Dans la précédente AdR, un nouveau lignage possédant un nombre important de mutations, nommé BA.2.87.1, avait été détecté en Afrique du Sud. Cependant, ce variant ne semble plus circuler. En effet, seules 9 séquences d'Afrique du Sud sont disponibles au 08/04/2024 sur la base de données GISAID, les dernières datant du 11/12/2023. Une nouvelle étude utilisant des pseudotypes a montré une neutralisation accrue pour BA.2.87.1 par rapport à d'autres variants en circulation comme JN.1, en accord avec les études précédentes, ainsi qu'une élévation significative des titres d'anticorps neutralisants après administration du vaccin monovalent XBB.1.5 (10).

Identification d'un nouveau sous-lignage-lignage : XDK

Le recombinant XDK est issu des sous-lignages d'Omicron JN.1.1.1 et du recombinant XBB.1.16.11. Il présente la mutation S: T572I hérité de JN.1.1.1, mais sans l'ORF1a : F499L délétère de JN.1.1. Il est retrouvé plus fréquemment en France et en Inde à environ 10-15% début février 2024, suivi de la Grèce et de la Nouvelle-Zélande où il est retrouvé à environ 3-4 %. Actuellement peu de données sont disponibles concernant

ce sous-lignage, cependant rien n'indique qu'il soit différent de la lignée JN.1* avec S:T572I. XDK continuera à être suivi afin d'évaluer son impact en santé publique.

5. Conclusion

Alors qu'une co-circulation de différents lignages à des niveaux variables s'était établie, le variant JN.1* a remplacé les variants précédents et est aujourd'hui dominant en France et à l'international. Les données *in vitro* disponibles suggèrent un échappement immunitaire plus important de JN.1* par rapport à BA.2.86. Les données épidémiologiques soulignent un avantage de croissance de JN.1* par rapport aux sous-lignages de XBB* qui circulaient jusqu'ici. Cependant, **la dernière vague de circulation du SARS-CoV-2, associée à JN.1*, n'a pas montré de caractéristiques particulières.** En termes de sévérité, aucun signal préoccupant n'a été associé à JN.1*.

Si JN.1* ne semble pas présenter de caractéristiques préoccupantes, il ne peut cependant pas être exclu qu'un variant suffisamment divergent émerge et puisse remplacer les variants actuels. 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. Les mesures de prévention des virus respiratoires restent donc d'actualité. Récemment, un nouveau recombinant XDK, a été détecté en France début février 2024. Au vu des données disponibles, rien n'indique cependant qu'il soit différent du sous-lignage JN.1*. XDK continuera d'être suivi afin d'évaluer son impact sur la santé publique

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. Actuellement, une diminution significative du nombre de séquences obtenues lors des enquêtes Flash est observée, dû au faible nombre de tests COVID-19 positifs. Au vu de ce contexte et en collaboration avec le CNR Virus des infections Respiratoires, une évolution du modèle des enquêtes Flash est en cours de discussion afin de continuer à assurer une surveillance réactive des variants du SARS-CoV-2.

6. Références

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
2. Jeworowski LM, Mühlemann B, Walper F, Schmidt ML, Jansen J, Krumbholz A, et al. Humoral immune escape by current SARS-CoV-2 variants BA.2.86 and JN.1, December 2023. *Euro Surveill.* 2024;29(2).
3. Kaku Y, Okumura K, Padilla-Blanco M, Kosugi Y, Uriu K, Hinay AA, Jr., et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 JN.1 variant. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(2):e82.
4. Prost Nd, Audureau E, Guillon A, Handala L, Préau S, Guigon A, et al. Clinical phenotypes and outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron variant JN.1 in critically ill COVID-19 patients: a prospective, multicenter cohort study. *medRxiv.* 2024:2024.03.11.24304075.
5. Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, et al. Increased faecal shedding in SARS-CoV-2 variants BA.2.86 and JN.1. *Lancet Infect Dis.* 2024.
6. [Available from: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Covid-19>.
7. Nguyenla XH, Bates TA, Trank-Greene M, Wahedi M, Tafesse FG, Curlin ME. Humoral Immunity Elicited by the XBB.1.5 Monovalent COVID-19 Vaccine. *medRxiv.* 2024:2024.03.25.24304857.
8. Abul Y, Nugent C, Vishnepolskiy I, Wallace T, Dickerson E, Holland L, et al. Broad immunogenicity to prior SARS-CoV-2 strains and JN.1 variant elicited by XBB.1.5 vaccination in nursing home residents. *medRxiv.* 2024:2024.03.21.24303684.
9. Huiberts AJ, Hoeve CE, de Gier B, Cremer J, van der Veer B, de Melker HE, et al. Effectiveness of Omicron XBB.1.5 vaccine against infection with SARS-CoV-2 Omicron XBB and JN.1 variants, prospective cohort study, the Netherlands, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill.* 2024;29(10):2024.02.15.24302872.
10. Ninaad Lasrado AR, Marjorie Rowe, Ai-ris Y. Collier, Dan H. Barouch,. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2.87.1. *Vaccine.*42(9):2117-21.

7. Annexes

Liens utiles

Sources :

[consortium EMERGEN](#) : base de données virologiques nationale.

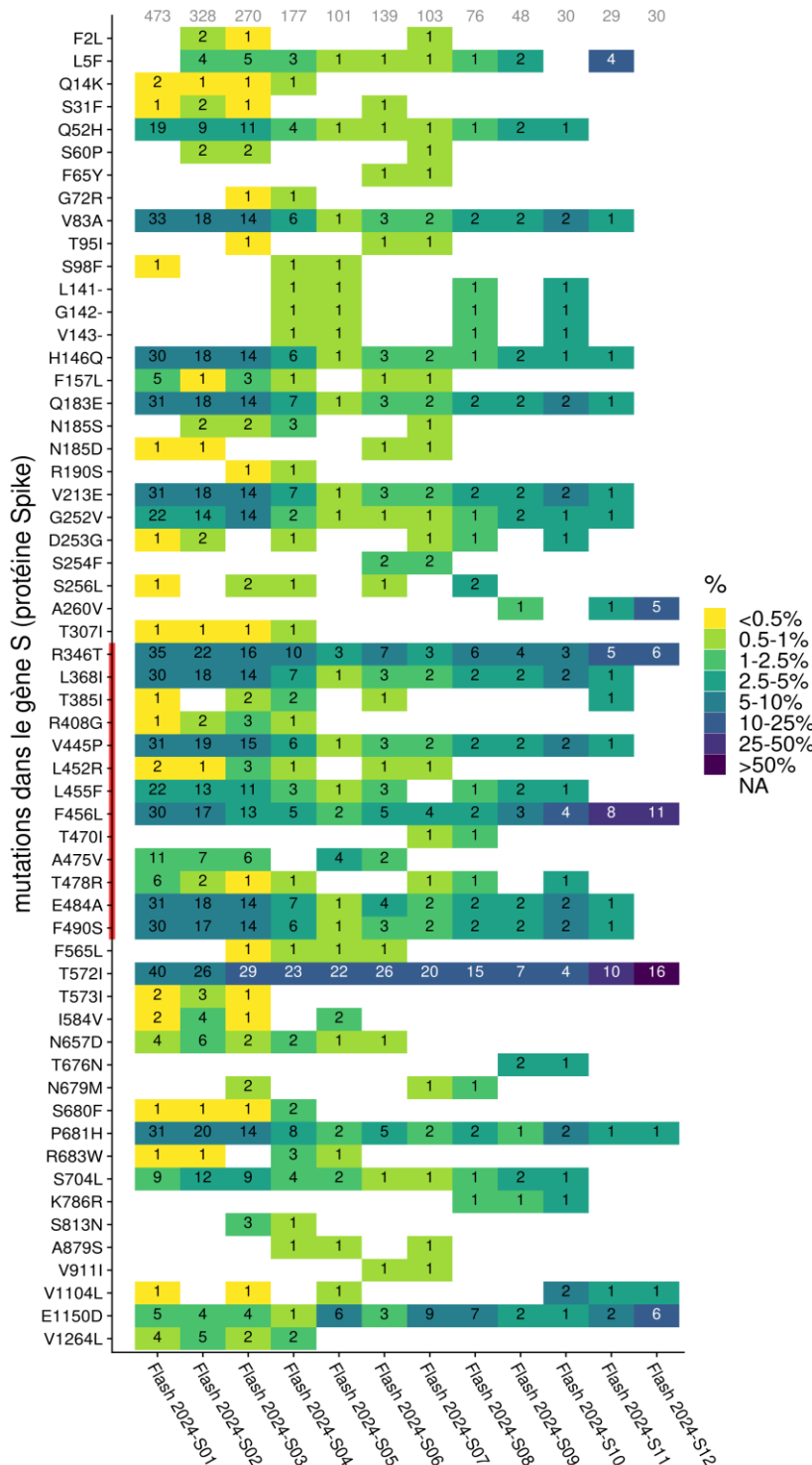
[GISAID](#) : base de données virologiques internationale « *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* ».

[covSPECTRUM](#) : outil d'analyse des données GISAID.

Lien Bulletin IRA : Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bulletin du 3 avril 2024. (santepubliquefrance.fr)

Retrouvez des informations sur la prévention des maladies de l'hiver sur le site de Santé publique France : [Virus de l'hiver](#) (santepubliquefrance.fr)

Evolution de la détection des mutations de la protéine Spike



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.

Cette analyse des mutations de la protéine Spike identifiées via les données de séquençage réalisée sur les 12 dernières enquêtes Flash est présentée en Figure 4. Cette analyse permet d'identifier les mutations dont la fréquence de détection est en augmentation et les potentiels phénomènes de convergence évolutive (émergence d'une mutation conférant un avantage de compétitivité dans plusieurs sous-lignages en parallèle). A noter que la sensibilité de la détection de mutations dans les données de séquençage est fortement impactée par la qualité des séquences, ce qui peut donner des résultats légèrement différents entre les données par mutation et les données par lignage.

Les dynamiques de détection des mutations reflètent l'évolution de la circulation des variants détaillée dans la partie 2 de cette analyse de risque.

Figure 4 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 08/04/2024).