
**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 13/11/2023, n°45

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, 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 13/11/2023.....	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
3.	Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique	5
3.1.	En France hexagonale	5
3.2.	Dans les DROM.....	7
3.3.	Investigation des cas d'infection par BA.2.86*	8
4.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt via les données de séquençage	11
5.	Conclusion au 13/11/2023	13
	Références.....	13

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 13/11/2023**Classement des variants (Tableau 1) :**

- Depuis la dernière analyse de risque, le variant BA.2.75 a été déclassé et remplacé par son sous-lignage DV.7.
- A ce jour, aucun lignage n'est classé comme VOC, 3 lignages sont classés comme VOI et 5 comme VUM.

Circulation des variants classés en France et à l'international

- En France hexagonale, le variant EG.5 est le variant le plus détecté et reste à des niveaux stables. Il représentait avec ses sous-lignages 41% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 23/10/2023.
- Les variants XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.1.9 et XBB.2.3 continuent de circuler et représentaient en France hexagonale 12%, 7%, 8% et 13% des séquences interprétables de l'enquête Flash du

23/10/2023, respectivement. Cette co-circulation de sous-lignages de XBB est aussi observée à l'échelle mondiale.

- Les variants classés sont retrouvés dans des proportions globalement similaires dans les différentes régions de France hexagonale. Dans les DROM, tous les variants détectés depuis août appartiennent à des sous-lignages de XBB. A noter que les volumes de séquençage à l'échelle régionale sont faibles, ce qui limite la précision de ces estimations.
- La détection du variant BA.2.86* est en augmentation depuis l'enquête Flash du 11/09/2023 : sur l'enquête Flash du 23/10, il représentait 13% des séquences interprétables (contre 9% pour la précédente). A ce stade, aucun signal préoccupant en terme de santé publique n'a été associé à BA.2.86*.
- L'augmentation de BA.2.86* est portée principalement par son sous-lignage JN.1, qui représentait 10% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 23/10/2023 (contre 5% pour la précédente). Ce sous-lignage de BA.2.86 est détecté dans d'autres pays mais circule essentiellement en Europe et particulièrement en France.
- Les cellules régionales de Santé publique France ont investigué 91 cas d'infection par BA.2.86, dont 42 cas d'infection par son sous-lignage JN.1. Des analyses préliminaires sont présentées dans cette analyse de risque. Elles offrent un aperçu du profil des cas investigués du variant BA.2.86*, avec une comparaison des infections par JN.1 avec les autres sous-variants. A ce stade, ces analyses n'ont pas identifié de signal préoccupant, que ce soit pour BA.2.86 ou pour JN.1, mais des analyses plus poussées sont en cours.

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 caractéristiques de BA.2.86.
- La détection des mutations L455F et F456L est en augmentation mais à des niveaux différents : elles étaient présentes dans 19% et 40% des séquences de l'enquête Flash du 23/10/2023, respectivement.

Tableau 1 : Classement des variants au 13/11/2023 et détection en France entière (hexagone et DROM) au cours des enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
	XBB.1.5 (23A) 12%	DV.7 (22D) 2%
	XBB.1.16 (23B) 7%	XBB (22F) ¹ 4%
	EG.5 (22F) 41%	XBB.1.9 (23D) ² 8%
		XBB.2.3 (23E) 13%
		BA.2.86 (21L) 13%

Mise à jour de l'analyse de risque au 13/11/2023.

Enquête Flash S43-2023 du 23/10/2023 (non consolidée) : 723 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. XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.1.9, XBB.2.3 et EG.5 exclus ². EG.5 exclu

2. Connaissances disponibles sur les variants classés

2.1. Changements apportés au classement des variants

Depuis son émergence, de nombreux sous-lignages de BA.2.75 ont été définis, parmi lesquels DV.7*. Comme son sous-lignage parental CH.1.1, DV.7 possède la mutation L452R qui peut avoir un impact sur la transmissibilité du virus. De plus DV.7.1, sous-lignage majoritaire de DV.7, porte les mutations L455F et F456L dans sa protéine Spike, mutations qui sont suivies de près par la communauté internationale et dont l'association à des sous-lignages de XBB* est détaillée plus bas. Aujourd'hui, la majorité des séquences BA.2.75 détectées dans le monde appartiennent à DV.7*. Pour cette raison, BA.2.75 a été déclassé au profit de DV.7, aujourd'hui classé VUM.

Ainsi, au 13/11/2023, aucun lignage n'est classé VOC, trois lignages sont classés VOI et cinq lignages sont classés VUM (tableau 1).

2.2. Données disponibles à l'international

La situation mondiale est caractérisée par la dominance d'Omicron à l'échelle globale, la majorité des pays rapportant une circulation exclusive d'Omicron (1). Les caractéristiques majeures d'Omicron et de ses sous-lignages par rapport aux variants antérieurs 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 ces 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 13/11/2023, **EG.5* est le lignage le plus détecté à l'échelle mondiale avec 37%** (8 736 / 23 862) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 14/10 et le 13/11/2023, contre 42% (35 064 / 82 641) entre le 14/09 et le 13/10/2023 (données [cov-spectrum](#) au 13/11/2023). 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 (60% entre le 14/10 et le 13/11/2023 vs 47% entre le 14/09 et le 13/10/2023, données [cov-spectrum](#) au 13/11/2023). 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 : 23% (5 479 / 23 862) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 14/10 et le 13/11/2023, contre 19% (15 953 / 82 641) entre le 14/09 et le 13/10/2023 (données [cov-spectrum](#) au 13/11/2023). 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.

BA.2.86

Le variant BA.2.86* est détecté et augmente un peu partout dans le monde : il représentait 5% (1 267 / 23 862) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 14/10 et le 13/11/2023, contre 1% (1 158 / 82 641) entre le 14/09 et le 13/10/2023 (données [cov-spectrum](#) au 13/11/2023). Cette augmentation est observée dans de nombreux pays d'Europe, avec une proportion de BA.2.86 sur les semaines les plus récentes autour de 10% en Autriche, Danemark, Allemagne et Italie, 12% Au Royaume-

Uni, 13% en Irlande et 15% en Belgique. En revanche, BA.2.86 est encore à des niveaux bas en Amérique du Nord, avec un maximum de 2% au Canada et 1,4% aux Etats-Unis.

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. Depuis, des études *in vitro* se sont intéressées aux caractéristiques de BA.2.86, dont certaines utilisant un virus infectieux (et donc plus robustes que celles utilisant des pseudovirus portant uniquement la protéine Spike du SARS-CoV-2). **Aucune de ces études n'a montré de différence majeure entre BA.2.86 et les autres sous-lignages d'Omicron récents (XBB.1.5, XBB.1.16, EG.5) en termes de transmissibilité *in vitro* et d'échappement aux anticorps** (2, 3). Depuis la dernière analyse de risque, des travaux réalisés sur une cohorte de patients du Royaume-Uni ont obtenu des résultats cohérents avec les précédentes études : les pseudovirus portant la protéine Spike de BA.2.86 ou de XBB.1.5 étaient neutralisés de manière similaire par les sérums de personnes ayant reçu trois doses de vaccin monovalent, bien qu'à des niveaux inférieurs à BA.1 (4). Un second rappel avec un vaccin bivalent Wuhan/BA.1 permettait d'augmenter la neutralisation de XBB.1.5 et BA.2.86. En complément, des chercheurs ont analysé la réponse des lymphocytes T chez 39 professionnels de la santé en Afrique du Sud vaccinés avec deux doses de vaccin Ad26.CoV2.S (Johnson & Johnson/Janssen) et infectés au moins une fois (5). Ces patients conservaient une réponse T CD4+ et T CD8+ mémoire contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 capable de reconnaître tous les variants d'Omicron testés, dont BA.2.86. La plupart des participants possédaient aussi une réponse T mémoire contre d'autres protéines (N et M) du SARS-CoV-2 permettant de compléter la protection conférée par cette réponse cellulaire.

En termes de présentation clinique et de sévérité, aucun signal atypique ou préoccupant n'a été décrit à ce jour avec ce virus. Depuis la dernière analyse de risque, deux études réalisées chez le hamster ont observé que l'infection par BA.2.86 était moins sévère que celle par BA.2 ou BA.2.75 (6, 7). Une de ces études a aussi montré que quatre antiviraux (EIDD-1931 [métabolite actif du molnupiravir], remdesivir, ensitrelvir et nirmatrelvir) restaient efficaces contre BA.2.86 (7).

Suite à sa circulation, six sous-lignages de BA.2.86 ont été définis : BA.2.86.1, BA.2.86.2, BA.2.86.3, JN.1, JN.2, JN.3 et JQ.1. Parmi ces sous-lignages, JN.1, qui circule essentiellement en France, semble augmenter dans d'autres pays mais toujours à des niveaux faibles (Irlande, Suède, Royaume-Uni, Espagne et Danemark) : il représentait 2% (419 / 23 862) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 14/10 et le 13/11/2023, contre 0,2% (154 / 82 641) entre le 14/09 et le 13/10/2023 (données [cov-spectrum](#) au [13/11/2023](#)). Un cas particulier est celui de l'Islande, où la détection de JN.1 est passée de 2 à 50% depuis mi-octobre (données [cov-spectrum](#) au [13/11/2023](#)). Les volumes de séquençages sur cette période sont cependant faibles et donc ces pourcentages peuvent évoluer. L'augmentation rapide de JN.1 dans ce pays pourrait aussi être due à un effet fondateur, soit l'introduction de JN.1 dans un événement ayant entraîné un grand nombre de cas. Par rapport à son sous-lignage parental BA.2.86.1, JN.1 présente trois mutations d'acides aminés dont une seule dans la protéine Spike (L455S). La mutation L455S est située dans domaine d'interaction de la protéine Spike avec son récepteur, mais elle n'a été détectée jusqu'ici qu'à des niveaux faibles et on ne dispose pas de données précises sur son potentiel impact en santé publique. Dans d'autres pays d'Europe, d'autres sous-lignages de BA.2.86 sont majoritaires ou co-circulent avec JN.1 (JN.2 dans les pays scandinaves, JN.1, JN.2 et JN.3 au Royaume-Uni).

DV.7

DV.7*, sous-lignage de BA.2.75, est détecté un peu partout dans le monde mais à des niveaux qui restent faibles : il représentait 2% (405 / 23 862) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 14/10 et le 13/11/2023, contre 1,7% (337 / 82 641) entre le 14/09 et le 13/10/2023 (données [cov-spectrum](#) au [13/11/2023](#)). Parmi les sous-lignages de DV.7, on retrouve majoritairement DV.7.1 : sur les 405 séquences de DV.7 ayant une date de prélèvement entre le 14/10 et le 13/11, 99,5% (403) correspondaient à DV.7.1 (données [cov-spectrum](#) au [13/11/2023](#)). DV.7.1 porte les mutations L455F et F456L dans sa protéine

Spike, mutations qui sont suivies de près par la communauté internationale et dont l'association à des sous-lignages de XBB* a été détaillée plus haut.

Autres variants circulants

Sur le dernier mois, XBB* est représenté majoritairement par ses sous-lignages XBB.1.16* (13% ; 2 5 / 20 229) et XBB.1.5* (9% ; 1 885 / 20 229). La circulation de XBB.2.3* diminue à 6% durant ce dernier mois (données [cov-spectrum](#) au 13/11/2023).

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

3.1. En France hexagonale

En France hexagonale, le variant classé majoritaire reste EG.5* (Figure 1 et Tableau 2). **La détection d'EG.5* tend à se stabiliser entre 40 et 45%** : il représentait entre 41% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S43-2023 et 45% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S42-2023. EG.5* mis à part, d'autres sous-lignages de XBB.1.9* continuent de circuler, avec 8% des séquences interprétables de l'enquête Flash S43. Parmi ces sous-lignages de XBB.1.9, les lignages FL* sont les plus détectés (6% pour Flash S43-2023), et en particulier FL.1.5.2 (3%).

XBB.1.5* semble stagner sur les dernières enquêtes Flash et représentait 12% des séquences interprétables de Flash S43-2023 (Tableau 2). Son sous-lignage JD.1.1 semble aussi se stabiliser autour de 7-8% des séquences interprétables des enquêtes Flash S40 à S43-2023 (Figure 2). XBB.1.16* continue à diminuer lentement et représentait en S43-2023 7% des séquences interprétables de l'enquête Flash.

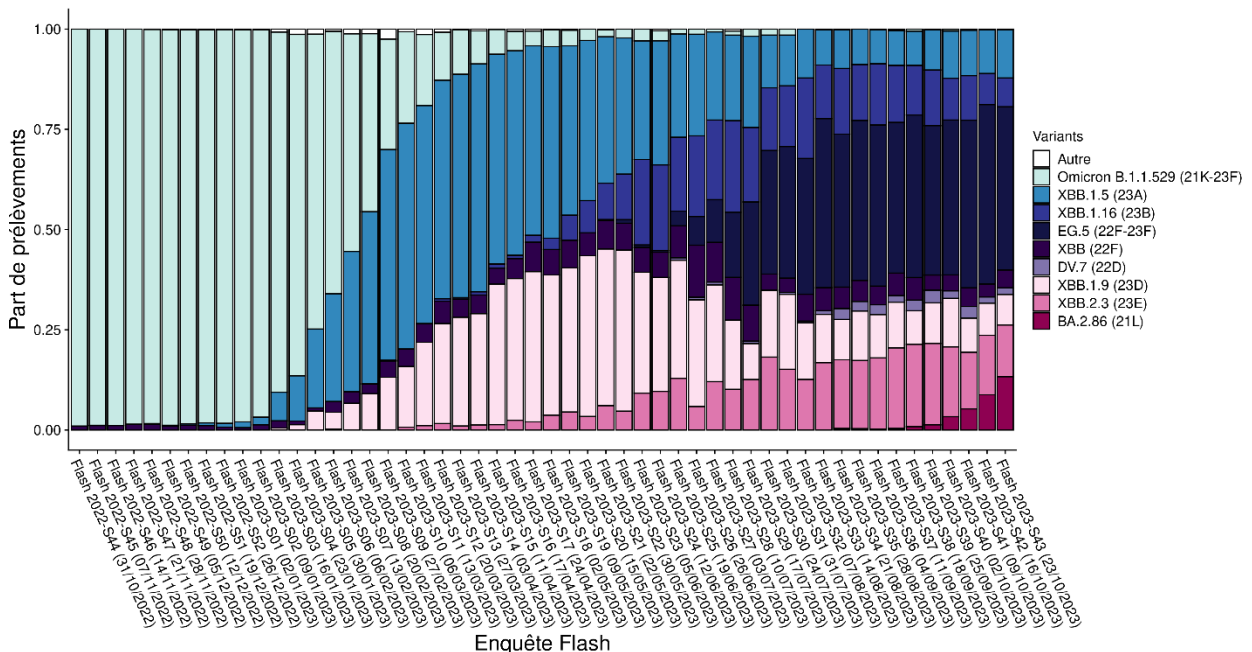


Figure 1 : Détection des variants classés au cours des enquêtes Flash, en France hexagonale (source : EMERGEN, au 13/11/2023). * Données de l'enquête Flash S43-2023 non consolidées.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S39-2023 à Flash S43-2023, France hexagonale.

Variant	Classement	Flash S39 (25/09/2023)		Flash S40 (02/10/2023)		Flash S41 (09/10/2023)		Flash S42 (16/10/2023)		Flash S43 (23/10/2023)		Tendance
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
XBB.1.5 (23A)	VOI	116	9,9	138	11,8	112	11,3	85	11	87	12	→
XBB.1.16 (23B)	VOI	162	13,9	122	10,4	110	11,1	60	7,7	52	7,2	↘
EG.5 (22F-23F) ²	VOI	435	37,3	453	38,6	414	41,8	347	44,8	294	40,7	→
DV.7 (22D)	VUM	37	3,2	22	1,9	29	2,9	12	1,5	12	1,7	→
XBB (22F) ¹	VUM	44	3,8	47	4	46	4,6	25	3,2	32	4,4	↘
XBB.1.9 (22F)	VUM	118	10,1	142	12,1	84	8,5	62	8	55	7,6	→
XBB.2.3 (22F)	VUM	237	20,3	204	17,4	140	14,1	115	14,8	93	12,9	↘
BA.2.86 (21L)	VUM	15	1,3	39	3,3	52	5,3	68	8,8	96	13,3	↗
Autres	0	-	-	1	0,1	-	-	-	-	1	0,1	→

Nombre de séquences interprétables : Nombre de séquences interprétables : Flash S39 : 1167 ; Flash S40 : 1173 ; Flash S41 : 990 ; Flash S42 : 775 ; Flash S43 : 722. 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

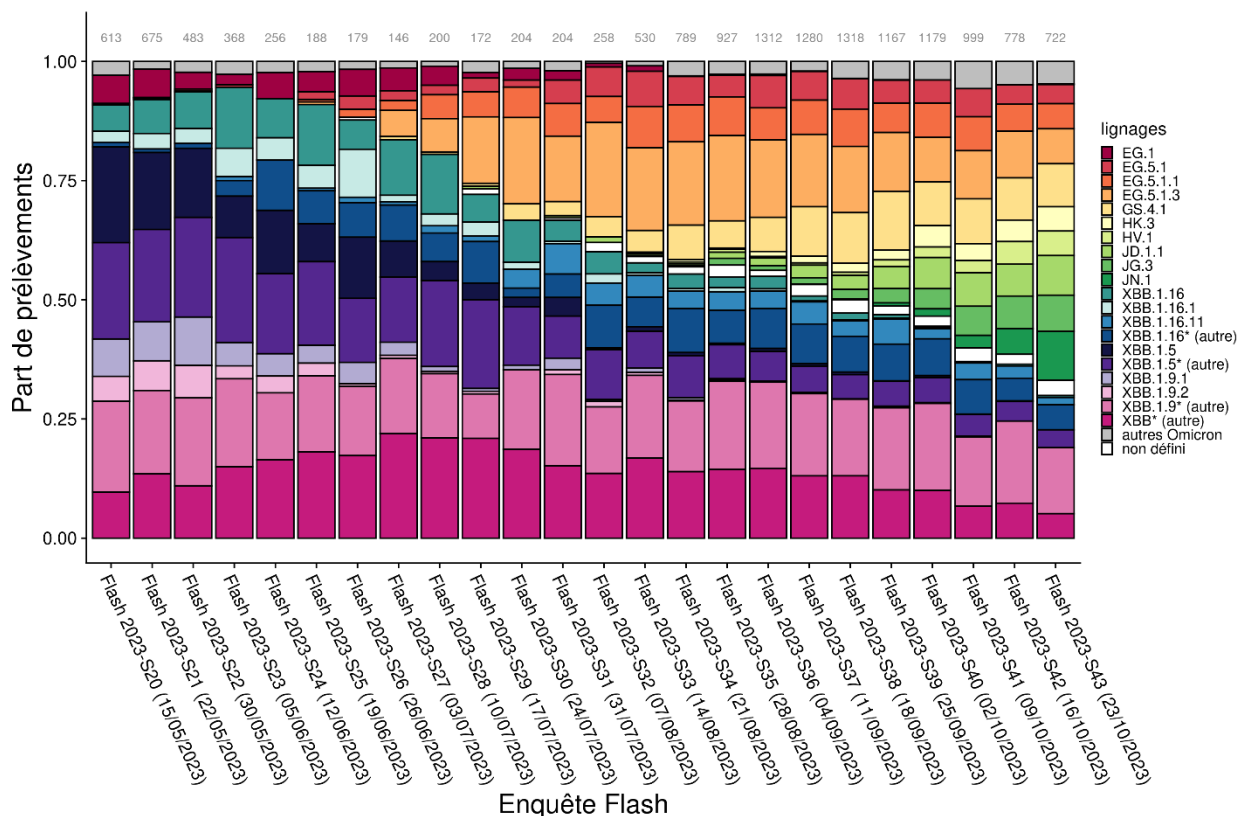


Figure 2¹ : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash, en France hexagonale (source : EMERGEN, au 13/11/2023). Les sous-lignages de XBB, XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16 et les autres sous-lignages d'Omicron qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête 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. * Données de l'enquête Flash S43-2023 non consolidées.

¹ Depuis la dernière analyse de risque, cette figure a été remaniée pour supprimer les catégories « (autres) » pour BA.1, BA.2, BA.4 et BA.5 et les ajouter pour XBB, XBB.1.9 et XBB.1.16. La catégorie « autre recombinants » a été supprimée et une catégorie « autres Omicron » a été créée.

La détection de XBB.2.3*, classé VUM, diminue et tend à se stabiliser au cours des dernières semaines : il représentait respectivement 20%, 17%, 14%, 15 et 13% des séquences interprétables des enquêtes Flash S38 à S43-2023. Le sous-lignage GS.4.1 représente une part importante des XBB.2.3* détectés, avec 9% au cours de Flash S43-2023 (Figure 2). D'autres sous-lignages de XBB* circulent à des niveaux plus faibles, entre 3% et 5% des enquêtes Flash S40 à S43-2023. Au sein de DV.7*, les sous-lignages DV.7.1* continuent de circuler à des niveaux faibles, avec 1% des séquences interprétables de Flash S43-2023.

Pour tous ces variants classés issus de XBB, on observe une co-circulation de nombreux sous-lignages ayant chacun des proportions faibles mais qui, en s'additionnant font que ces variants circulent largement.

Le variant BA.2.86*, qui est détecté en France à des niveaux faibles depuis l'enquête Flash S34-2023, est en augmentation sur les dernières enquêtes Flash : il représentait près de 13% des séquences interprétables de l'enquête Flash S43-2023, contre 9% pour la précédente. Cette augmentation est portée principalement par JN.1, sous-lignage de BA.2.86, qui représentait 10% des séquences interprétables de l'enquête Flash S43-2023, contre 5% pour la précédente. A ce stade, rien n'indique que JN.1 possède des caractéristiques différentes des autres sous-lignages de BA.2.86.

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 septembre 2023 correspondent essentiellement aux recombinaut XBB et à ses sous-lignages.

En Guadeloupe, une séquence interprétable a été obtenue en semaine 41, dans le cadre de l'enquête Flash. Cette séquence correspond au variant XBB* (sous-lignage XCH).

En Guyane, deux séquences interprétables ont été obtenues en semaine 41 et 42, dans le cadre des enquêtes Flash. Une des séquences correspond au variant XBB.1.9* (sous-lignage FL.1.5.1) et l'autre correspond au variant EG.5* (sous-lignage EG.5.1.1).

A la Réunion, 75 séquences interprétables ont été obtenues entre les semaines 40 à 43, dont 27 séquences dans le cadre des enquêtes Flash. La majorité des séquences correspondent au variant XBB.1.5* (44% avec les sous-lignages JD.1.1, GK.2.1 et GK.1), au variant EG.5* (16% avec les sous-lignages EG.5.1.3, HK.3 et JG.3), au variant XBB.2.3* (15% avec les sous-lignages GS.4 et HH.2), et au variant XBB.1.16 (13%).

En Martinique, deux séquences interprétables ont été obtenues depuis la semaine 38, dans le cadre des enquêtes Flash. Une des deux séquences correspondent au variant XBB* (sous-lignage XBB.1.41.1) et l'autre correspond au variant XBB.1.5* (sous-lignage GK.2.1).

A Mayotte, les dernières séquences interprétables datent de mai 2023, avec 19 séquences interprétables dans le cadre des enquêtes Flash, dont majoritairement du variant XBB.8.

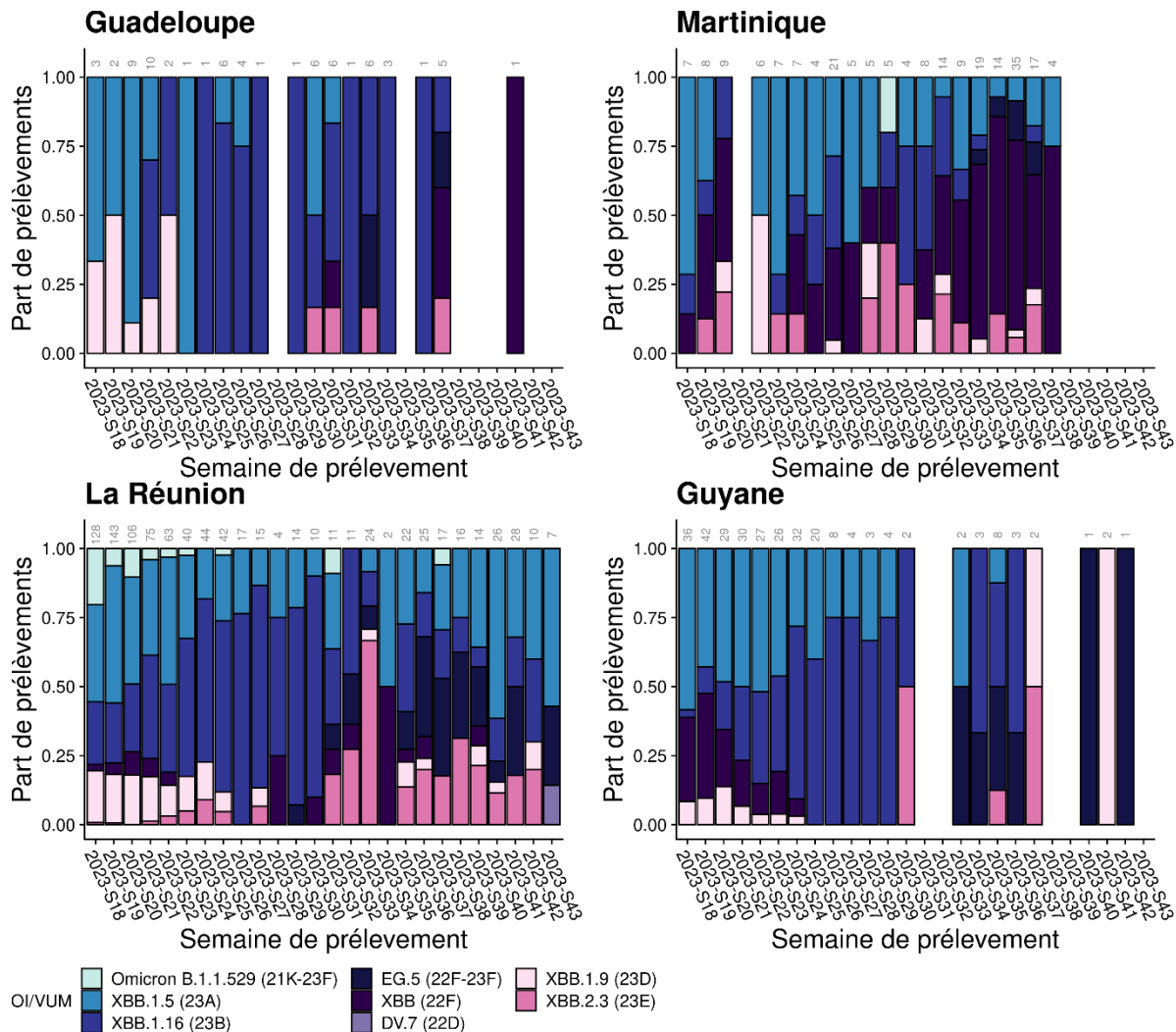


Figure 3 : Détection des variants classés, toutes indications de séquençage confondues, par DROM (source : EMERGEN, au 13/11/2023).

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

Au 13/11/2023, 91 cas d'infection par BA.2.86* ont été investigués par les cellules régionales de Santé publique France. Parmi ces 91 cas investigués : 42 appartiennent au sous-lignage JN.1 et 49 à d'autres sous-lignages de BA.2.86*. Les cas investigués ont des profils variables en termes de sexe et d'âge. Un retour de voyage ou un contact avec une personne de retour de voyage dans les 14 jours précédant le test positif a été rapporté par 8 cas d'infection par le variant JN.1 (19,1%) et 16 cas d'infection par les autres sous lignages de BA.2.86 (32,7%). La plupart des cas étaient symptomatiques (96,7%, soit 88 cas sur 91), ce qui peut représenter une réduction importante des pratiques de dépistage chez les asymptomatiques.

Cinquante cas d'infection par BA.2.86* ont rapporté une précédente infection par le SARS-CoV-2 (61%, Tableau 3). Le statut vaccinal était disponible pour 67 cas : 28,4% des cas investigués étaient non vaccinés, 1,5% vaccinés une dose, 14,9% vaccinés deux doses et 55,2% vaccinés trois doses.

Environ la moitié des cas investigués (50,6%) présentaient des facteurs de risque. Parmi les 10 cas hospitalisés, un seul correspondait au sous-lignage JN.1, 6 présentaient des facteurs de risques et 9 étaient hospitalisés pour une raison autre que la COVID-19. Seuls deux cas (2,4%) ont été admis en soins intensifs. Ces taux d'hospitalisation peuvent sembler élevés par rapport aux précédentes investigations, mais ils sont

biaisés par les changements de recours au test : aujourd'hui, un patient hospitalisé a plus de chances d'être testé pour le SARS-CoV-2, et donc d'obtenir un séquençage, par rapport à une personne en ville.

Tableau 3 : Caractéristiques de 91 cas d'infection par le sous-lignage BA.2.86*

Caractéristiques		BA.2.86*		JN.1		Autres BA.2.86	
		N	%	N	%	N	%
Région (n=91)	Auvergne-Rhône-Alpes	5	5.5%	1	2.4%	4	8.2%
	Bourgogne-Franche-Comté	6	6.6%	2	4.8%	4	8.2%
	Centre-Val de Loire	16	17.6%	5	11.9%	11	22.4%
	Corse	2	2.2%	0	0%	2	4.1%
	Grand Est	7	7.7%	3	7.1%	4	8.2%
	Hauts-de-France	8	8.8%	6	14.3%	2	4.1%
	Île-de-France	39	42.9%	23	54.8%	16	32.7%
	Normandie	1	1.1%	1	2.4%	0	0%
	Occitanie	2	2.2%	0	0%	2	4.1%
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	5	5.5%	1	2.4%	4	8.2%
Sexe (n=90)	Femmes	58	64.4%	29	69%	29	60.4%
	Hommes	32	35.6%	13	31%	19	39.6%
Voyage (n=91)	Oui	24	26.4%	8	19.1%	16	32.7%
	Non	67	73.6%	34	81%	33	67.3%
Cluster (n=76)	Oui	36	47.4%	22	55%	14	38.9%
	Non	40	52.6%	18	45%	22	61.1%
Antécédent d'infection SARS-CoV-2 (n=82)	Oui	50	61%	26	61%	24	66.7%
	Non	32	39%	13	39%	19	33.3%
Statut vaccinal (n=67)	Non vacciné	19	28.4%	10	30.3%	9	26.5%
	Une dose	1	1.5%	1	3%	0	0%
	Deux doses	10	14.9%	5	15.2%	5	14.7%
	Trois doses	37	55.2%	17	51.5%	20	58.8%
Symptomatique (n=91)	Oui	88	96.7%	41	97.6%	47	95.9%
	Non	3	3.3%	1	2.4%	2	4.1%
Facteurs de risque (n=87)	Oui	44	50.6%	23	56.1%	21	45.7%
	Non	43	49.4%	18	43.9%	25	54.3%
Hospitalisation (n=85)	Oui	10	11.8%	1	2.4%	9	20.5%
	Non	75	88.2%	40	97.6%	35	79.5%
Soins intensifs (n=84)	Oui	2	2.4%	0	0%	2	4.7%
	Non	82	97.6%	41	100%	41	95.3%

La comparaison entre les cas de JN.1 et les autres sous lignages de BA.2.86* ne révèle pas de différences significatives en termes de sexe, d'âge, de retour de voyages, de symptômes rapportés, ou de facteurs de risque. L'analyse comparative des taux d'hospitalisation entre le groupe "JN.1" et le groupe "autres BA.2.86" montre des différences significatives, mais il est important de considérer ces résultats avec prudence. En effet, en raison de la limitation de la taille de l'échantillon et des possibles biais, il est difficile de conclure avec certitude sur l'effectivité et la robustesse de l'association observée.

En ce qui concerne les symptômes rapportés, l'asthénie/fatigue, les céphalées, la fièvre, la toux, et l'écoulement nasal sont les plus fréquemment observés chez tous les cas de BA.2.86* (Figure 4). Ces symptômes sont également présents chez les cas de JN.1, bien que des différences dans la prévalence de certains symptômes puissent être notées. Les proportions de certains symptômes, tels que l'agueusie et l'anosmie, semblent plus élevées dans le groupe "JN.1" que dans le groupe "autres BA.2.86", mais ces différences devront être confirmées.

En conclusion, cette analyse offre un aperçu du profil des cas déjà investigués du variant BA.2.86*, avec une comparaison des infections par JN.1 avec les autres. A ce stade, ces analyses n'ont pas identifié de signal préoccupant, que ce soit pour BA.2.86* ou pour JN.1. **Cependant il reste encore des cas en cours d'investigation qui peuvent faire évoluer ces résultats.**

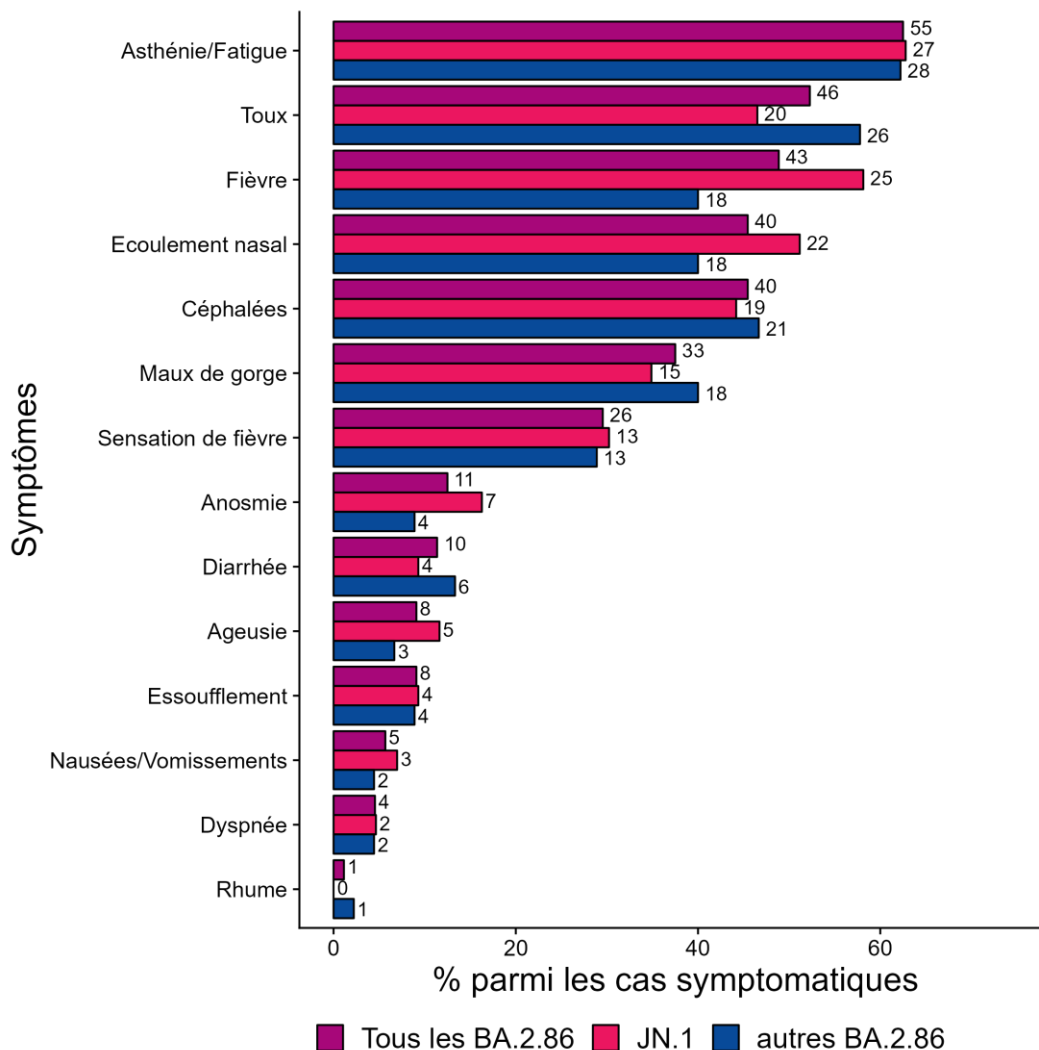


Figure 5 : Symptômes rapportés par les cas investigués (« tous les BA.2.86 ») et selon le sous-lignage d'infection (« JN.1 » et « autres BA.2.86 »). La longueur des barres représente le pourcentage parmi les cas ayant rapporté des symptômes et les effectifs sont indiqués à l'extrémité des barres.

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 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.

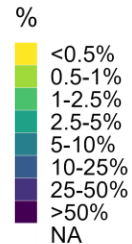
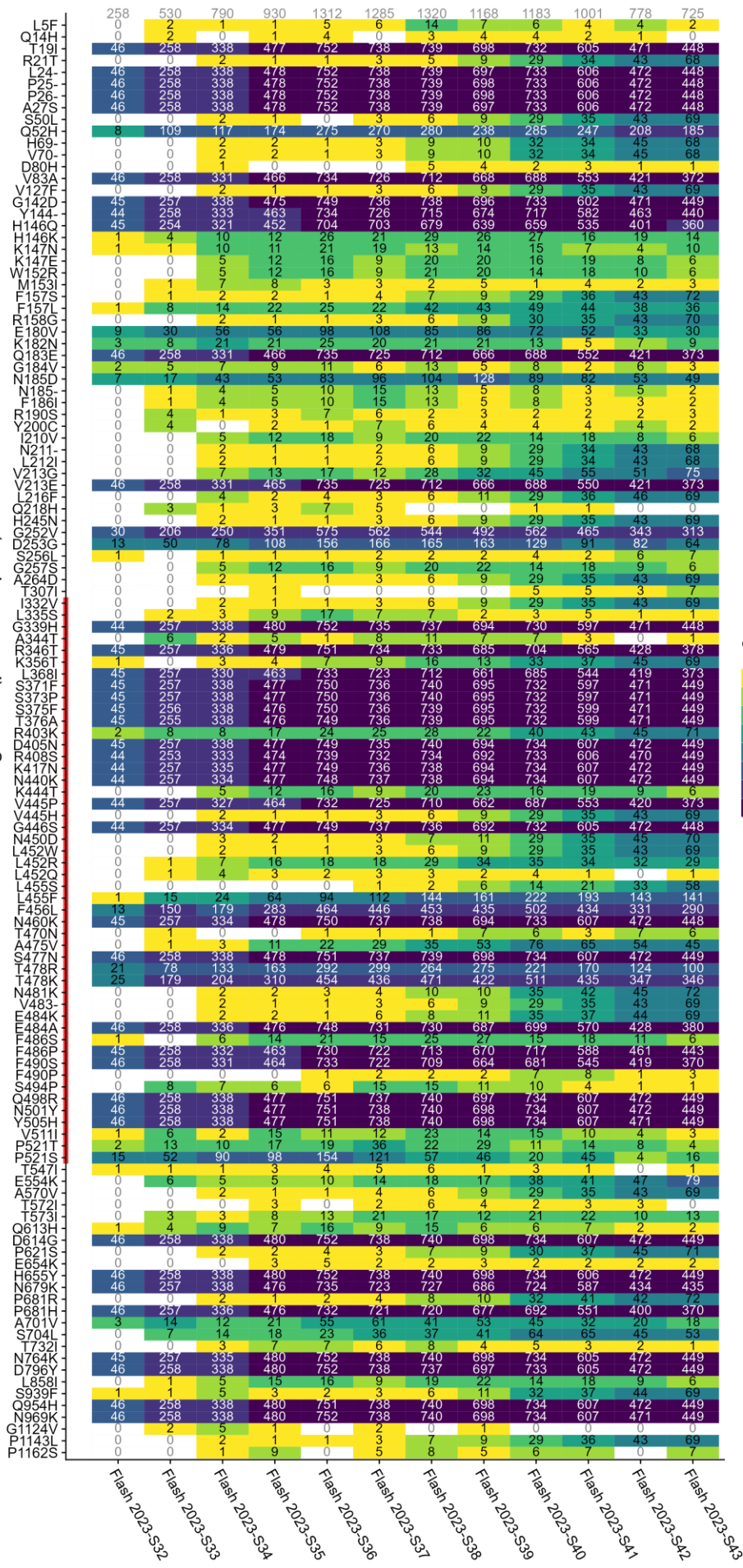
Entre les enquêtes Flash S38-2023 et S43-2023, une tendance persistante à l'accroissement de la détection des mutations N969K, D796Y, N764K, H655Y et Q954H a été observée, passant de 56% lors de Flash S38 à 62% lors de l'enquête Flash S43-2023. De même, les mutations F456L et Q52H, identifiées respectivement à 38% et 21% lors de Flash S38, ont augmenté pour atteindre 40% et 26% au cours de l'enquête Flash S43-2023. Ces mutations sont associées aux variants EG.5.1* et XBB.1.16*, et cette augmentation est cohérente avec le niveau de détection de ces sous-lignages au cours des dernières semaines. Il convient de noter que F456L est également détectée chez FL.1.5.1, XBB.1.16.6. Par ailleurs, la mutation L455F, liée à F456L pour certains variants, a augmenté de 11% à 19% des séquences interprétables entre Flash-S38 et Flash-S43 2023.

Par ailleurs, une augmentation de la détection des mutations F490S, F486P et V83A a été constatée entre les enquêtes Flash S42-2023 et S43-2023. Ces mutations, identifiées à des niveaux compris entre 25% et 50% lors de l'enquête Flash S38-2023, ont dépassé le seuil de 50% lors de l'enquête Flash S43-2023. Ces mutations sont associées à XBB.1.5 et ses sous-lignages, ce qui est cohérent avec la tendance de circulation de ce variant au cours de cette période.

Les 28 mutations caractérisant BA.2.86* par rapport à XBB sont en augmentation. Parmi elles, on peut noter la délétion 69-70 et les mutations L452W, E484K et P681R, situées sur des sites pouvant impacter les caractéristiques du virus et dont l'effet a été décrit pour de précédents variants. La mutation L455S, caractéristique du sous-lignage JN.1 de BA.2.86, qui n'était pas détectée jusqu'à Flash S36-2023 puis a augmenté jusqu'à 8% des séquences interprétables de l'enquête Flash S43-2023.

Figure 5 : Fréquence de détection des mutations de la protéine Spike au cours des 12 enquêtes Flash les plus récentes (source : EMERGEN, au 13/11/2023). 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.

mutations dans le gène S (protéine Spike)



5. Conclusion au 13/11/2023

Depuis début 2023, la majorité des variants circulant en France et à l'international appartiennent aux sous-lignages XBB* d'Omicron. Au sein de XBB*, on observe une **diversification génétique importante avec de nombreux sous-lignages co-circulant à des niveaux variables** selon les pays. Les fréquences de ces différents sous-lignages de XBB* peuvent augmenter et diminuer 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 hexagonale, le variant le plus détecté actuellement est EG.5*, dont la proportion semble se stabiliser. Parmi les autres sous-lignages de XBB*, XBB.1.5*, XBB.1.16*, XBB.1.9* et XBB.2.3* continuent de circuler assez largement. **Le variant BA.2.86* est en augmentation** dans plusieurs pays d'Europe sur les dernières semaines. En France, l'augmentation de BA.2.86* est portée par son sous-lignage JN.1, qui, s'il est aussi détecté dans d'autres pays, circule pour l'instant majoritairement en France. A ce stade, l'augmentation de BA.2.86* et JN.1 n'a pas été associée à une reprise épidémique. Les données disponibles *in vitro* et en population n'ont pas montré de différences claires entre BA.2.86* et les sous-lignages de XBB* circulant actuellement, que ce soit en termes d'infectivité, d'échappement aux anticorps neutralisants et de sévérité.

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 suffisamment divergent émerge et puisse circuler et remplacer les variants actuels s'il acquiert une bonne capacité de transmission qui peut être lié à un échappement à la réponse immunitaire. 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. **Avec l'arrivée de la saison hivernale, la circulation du SARS-CoV-2 et d'autres virus respiratoires, pourrait avoir un effet combiné et peser sur le système hospitalier**. Une vaste adhésion à la campagne de vaccination automnale², chez les personnes fragiles mais aussi plus largement dans la population, permettrait de limiter la survenue de formes sévères et l'impact hospitalier de la COVID-19. Les gestes barrières restent efficaces pour lutter contre la transmission du SARS-CoV-2 mais aussi pour prévenir celle des autres virus respiratoires hivernaux.

Références

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
2. 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.
3. Lassaunière R, Polacek C, Utko M, Sørensen KM, Baig S, Ellegaard K, et al. Virus isolation and neutralisation of SARS-CoV-2 variants BA.2.86 and EG.5.1. Lancet Infect Dis. 2023:S1473-3099(23)00682-5
4. Willett BJ, Logan N, Scott S, Davis C, McSorley T, Asamaphan P, et al. Omicron BA.2.86 cross-neutralising activity in community sera from the UK. The Lancet. 2023:S0140-6736(23)02397-8
5. Nesamari R, Omondi MA, Höft MA, Ngomti A, Baguma R, Nkayi AA, et al. Post-pandemic memory T-cell response to SARS-CoV-2 is durable, broadly targeted and cross-reactive to hypermutated BA.2.86. medRxiv. 2023:2023.10.28.23297714.
6. Herder V, Mendonca DC, Upfold N, Furnon W, Kerr K, Ilija G, et al. The SARS-CoV-2 Omicron sub-variant BA.2.86 is attenuated in hamsters. bioRxiv. 2023:2023.11.10.566576.
7. Tamura T, Mizuma K, Nasser H, Deguchi S, Padilla-Blanco M, Uriu K, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant. bioRxiv. 2023:2023.11.02.565304.

² Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). **Bulletin du 15 novembre 2023.**