
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 11/12/2023, n°46

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 11/12/2023.....	1
2.	Connaissances disponibles sur les variants classés	3
2.1.	Changement apporté 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	6
3.1.	En France hexagonale	6
3.2.	Dans les DROM.....	8
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	11
5.	Conclusion au 11/12/2023	13
	Références.....	14

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 11/12/2023

Classement des variants (Tableau 1) :

- Depuis la dernière analyse de risque, le variant BA.2.86 (avec ses sous-lignages) précédemment classé VUM est passé en VOI.
- A ce jour, aucun lignage n'est classé comme VOC, 4 lignages sont classés comme VOI et 4 comme VUM.

Circulation des variants classés en France et à l'international

- En France hexagonale, le variant BA.2.86 devient le variant le plus détecté. Il représentait avec ses sous-lignages 46% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 20/11/2023. Cependant à ce stade, aucun signal préoccupant en termes 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 39% des séquences interprétables de l'enquête Flash S47-2023, contre 30% pour la précédente.
- Les données *in vitro* disponibles suggèrent un échappement immunitaire plus important de JN.1 par rapport à BA.2.86 mais qui pourrait être partiellement compensé par une diminution de transmissibilité. Ces résultats doivent être confirmés, en particulier avec des études en vie réelle.
- Le variant EG.5 est toujours le lignage le plus détecté à l'échelle mondiale, malgré une légère diminution avec 48% des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 12/11 et le 11/12/2023, contre 53% entre le 12/10 et le 11/11/2023.
- Les variants XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.1.9 et XBB.2.3 continuent de circuler, mais à des niveaux faibles, et représentaient en France hexagonale 9% (pour XBB.1.5) et 3% (pour XBB.1.16, XBB.1.9 et XBB.2.3) des séquences interprétables de l'enquête Flash du 20/11/2023. 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, entre août et novembre 2023, tous les variants détectés appartenaient à des sous-lignages de XBB. Cependant, le variant BA.2.86 commence à y être détecté, notamment à La Réunion, en Guyane et à Mayotte. A noter que les volumes de séquençage à l'échelle régionale sont faibles, ce qui limite la précision de ces estimations.
- Les cellules régionales de Santé publique France ont investigué 140 cas d'infection par BA.2.86, dont 57 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-lignages de BA.2.86. A ce stade, ces analyses n'ont pas identifié de signal préoccupant, que ce soit pour BA.2.86 ou pour JN.1.

Surveillance de mutations d'intérêt par séquençage

- Les principales évolutions de détection de mutations correspondent aux mutations caractéristiques de BA.2.86 dont elles suivent l'augmentation.
- La diminution de la détection d'EG.5.1 semble impacter la détection de la mutation F456L, qui reste cependant encore à des niveaux élevés (46% des séquences de l'enquête Flash du 20/11/2023).

Tableau 1 : Classement des variants au 11/12/2023 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) 9%	DV.7 (23C) Détecté hors enquêtes Flash
	XBB.1.16 (23B) 3%	XBB (22F) ¹ 1%
	EG.5 (22F-23F) 30%	XBB.1.9 (23D) ² 3%
	BA.2.86 (23I) 46%	XBB.2.3 (23E) 6%

Mise à jour de l'analyse de risque au 11/12/2023.

Enquête Flash S47-2023 du 20/11/2023 (non consolidée) : 887 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. Changement apporté au classement des variants

Le variant BA.2.86 est classé VUM depuis le 17 août 2023 en raison du nombre important de mutations qu'il porte, en particulier sur sa protéine Spike. Aujourd'hui, l'augmentation de la détection de BA.2.86* dans plusieurs régions du monde et à l'échelle globale est associée à une augmentation du nombre de cas, ce qui justifie son classement en VOI. A ce stade, aucun sous-lignage de BA.2.86 (dont JN.1) n'a présenté de caractéristiques suffisamment différentes pour justifier d'être classé à part, ils sont donc tous inclus au sein du VOI BA.2.86. Malgré ce classement, l'OMS estime que le risque posé par BA.2.86* en terme de santé publique reste faible (1).

Ainsi, au 11/12/2023, aucun lignage n'est classé VOC, quatre lignages sont classés VOI et quatre 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 (2). 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 (2).

EG.5

Au 11/12/2023, **EG.5* est toujours le lignage le plus détecté à l'échelle mondiale, malgré une légère diminution : il représentait 48%** (11 211 / 23 592) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 12/11 et le 11/12/2023, contre 53% (38 466 / 72 276) entre le 12/10 et le 11/11/2023 (données [cov-spectrum](#) au 11/12/2023). 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, mais avec une légère baisse (58% entre le 12/11 et le 11/12/2023 contre 68% entre le 12/10 et le 11/11/2023, données [cov-spectrum](#) au 11/12/2023). 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 a augmenté, puis est devenue constante depuis quelques semaines à l'échelle mondiale : 30% (7 131 / 23 593) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 12/11 et le 11/12/2023, contre 32% (23 418 / 72 276) entre le 12/10 et le 11/11/2023 (données [cov-spectrum](#) au 11/12/2023). HK.3, un sous-lignage de EG.5 possédant cette combinaison de mutations, n'a pas montré dans des tests *in vitro* utilisant des pseudotypes de différence notable en termes d'infectiosité avec son sous-lignage parental EG.5.1 (qui possède F456L mais pas L455F) mais une faible diminution de l'efficacité des anticorps neutralisants (3).

BA.2.86

Le variant BA.2.86* est en augmentation à l'échelle globale : il représentait 22% (5 211 / 23 592) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 12/11 et le 11/12/2023, contre 6% (4 680 / 72 276) entre le 12/10 et le 11/11/2023 (données [cov-spectrum](#) au 11/12/2023). En Europe, BA.2.86*

a aujourd'hui dépassé 50% des séquences disponibles sur les semaines les plus récentes au Danemark, en Espagne, en Islande, aux Pays-Bas et au Portugal.

Si BA.2.86 est génétiquement divergent par rapport à XBB et ses sous-lignages circulant depuis début 2023, les données disponibles n'ont pas montré de différences majeures en termes de caractéristiques. Le nombre important de mutations de BA.2.86 dans la protéine Spike avait fait craindre un échappement immunitaire important, mais les études *in vitro* de transmissibilité ou de neutralisation par les anticorps réalisées à partir de virus complet n'ont pas montré de différence majeure entre BA.2.86 et les autres sous-lignages d'Omicron récents (XBB.1.5, XBB.1.16, EG.5) (4, 5). Depuis la dernière analyse de risque, deux nouvelles études ont confirmé ces résultats. La première a montré, pour tous les variants circulant actuellement, une diminution de la neutralisation par les sérums de personnes vaccinées avec trois doses de vaccin ARN messenger monovalent et un rappel bivalent Wuhan/BA.1, sans échappement supplémentaire pour BA.2.86 (6). D'autres tests ont été réalisés à partir de sérums de hamsters précédemment infectés par différents variants. Si les anticorps induits par une infection par BA.5 étaient peu efficaces contre BA.2.86, ceux induits par une infection par XBB.1.5, XBB.1.16 ou XBB.2.3 restaient efficaces. La seconde étude, réalisée par une équipe française, a observé pour une souche de BA.2.86 une infectiosité similaire à XBB.1.5 et inférieure à EG.5 (7). Dans cette étude, la neutralisation de BA.2.86 était similaire à celle des sous-lignages de XBB circulant actuellement, que ce soit avec des sérums de personnes vaccinées avec trois doses de vaccin ARN messenger puis ayant reçu un rappel bivalent Wuhan/BA.5, infectées par BA.1/BA.2 et/ou infectées par XBB.1.5.

Une étude *in silico* s'est intéressée à la réponse T contre BA.2.86 et a prédit qu'au moins 50% à 60% des épitopes CD4/CD8 seraient conservés chez BA.2.86 (8). Ces résultats, en cohérence avec un étude *in vitro* présentée dans la dernière analyse de risque, sont en faveur d'une réponse T qui resterait efficace contre BA.2.86 (9). Une autre étude a montré que, si BA.2.86 échappait aux anticorps systémiques retrouvés dans le sang, les anticorps IgA muqueux retrouvés dans les larmes et les fluides nasaux conservaient des capacités de neutralisation similaires pour tous les variants testés (10). Ces données suggèrent le maintien d'une immunité locale neutralisante dans les voies aériennes suite à l'infection. 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 (11, 12).

Suite à sa circulation, des sous-lignages de BA.2.86 ont été définis dont JN* et JQ*. Parmi ces sous-lignages, JN.1 augmente à l'échelle mondiale : il représentait 25% (3 471 / 23 592) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 12/11 et le 11/12/2023, contre 2,6% (1 857 / 72 276) entre le 11/10 et le 12/11/2023 (données [cov-spectrum](#) au [11/12/2023](#)).

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). **Depuis la dernière analyse de risque, trois études se sont intéressées aux propriétés *in vitro* de JN.1.** Deux d'entre elles, basées sur des pseudovirus portant uniquement la protéine Spike de JN.1, ont montré un échappement accru de JN.1 aux anticorps neutralisants par rapport à BA.2.86 (13, 14). Cependant, elles ont aussi montré une diminution de l'affinité de la protéine Spike de JN.1 pour son récepteur par rapport à BA.2.86, ce qui pourrait impacter à la baisse la transmissibilité de JN.1. L'étude française mentionnée plus haut a abouti aux mêmes conclusions à partir de tests réalisés avec des virus complets (7). Ces résultats pourraient indiquer que JN.1 bénéficierait d'un meilleur échappement immunitaire associé à une transmissibilité plus faible, mais la transposition de données *in vitro* en vie réelle doit être faite avec prudence et d'autres études sont nécessaires pour établir de manière robuste les caractéristiques de JN.1.

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 1% (231 / 23 592) des séquences déposées sur GISAID ayant une date de prélèvement entre le 12/11 et le 11/12/2023, contre 1,3% (971 / 72276) entre le 12/10 et le 11/11/2023 (données [cov-](#)

spectrum au 11/12/2023). Parmi les sous-lignages de DV.7, on retrouve majoritairement DV.7.1 : les 231 séquences de DV.7 ayant une date de prélèvement entre le 12/11 et le 11/12 correspondaient à DV.7.1 (données **cov-spectrum** au 11/12/2023). 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* (5% ; 1 262/ 23 592) et XBB.1.5* (7% ; 1 756/ 23 592). La circulation de XBB.2.3* diminue à 2% durant ce dernier mois (données **cov-spectrum** au 11/12/2023).

2.3. Vaccins adaptés à XBB.1.5

La diversification génétique constante du SARS-CoV-2 et l'échappement vaccinal qui pourrait en résulter justifie la génération régulière de nouveaux vaccins adaptés aux lignages circulants. La campagne de vaccination de l'automne 2023 se base sur des vaccins ARN messagers monovalents codant pour la protéine Spike du variant XBB.1.5. Cependant, la situation actuelle est caractérisée par un remplacement du variant EG.5, proche génétiquement de XBB.1.5, par BA.2.86, plus divergent. **Des travaux ont donc été menés pour évaluer l'efficacité de ces vaccins XBB.1.5 sur BA.2.86 et ses sous-lignages, qui pourraient être majoritaires sur la saison hivernale en cours.**

A ce jour, aucune étude d'efficacité vaccinale en population réelle n'a été publiée, et les données disponibles sont majoritairement des tests de séroneutralisation réalisés avec des sérums de personnes vaccinées. Les équipes de développement de Pfizer ont publié des résultats chez la souris (15). Les sérums de souris vaccinées en quatrième dose avec le vaccin monovalent XBB.1.5 neutralisaient plus efficacement les sous-lignages de XBB testés ainsi que BA.2.86 par rapport aux souris vaccinées avec le vaccin bivalent Wuhan/BA.4-5. Des résultats similaires ont été observés pour une primo-vaccination avec deux doses de vaccin XBB.1.5 (comparé à deux doses Wuhan/BA.4-5). Une équipe allemande a publié des travaux similaires avec des sérums de personnes vaccinées, en comparant avant et après l'administration d'un rappel XBB.1.5 Pfizer (16). Les sérums post-vaccination neutralisaient plus efficacement tous les lignages circulant actuellement, y compris BA.2.86. Une étude américaine a inclus à la fois des personnes qui, après un rappel monovalent Wuhan et un rappel bivalent Wuhan/BA.4-5, ont reçu le vaccin XBB.1.5 de Pfizer ou celui de Moderna (17). Pour les deux vaccins, l'administration d'un rappel XBB.1.5 augmentait significativement la neutralisation de XBB.1.5, EG.5.1, HV.1, HK.3, JD.1.1 et JN.1. Les niveaux de neutralisation post-vaccination restaient plus faibles pour JN.1, HV.1, HK.3 et JD.1.1 par rapport à XBB.1.5. **Ainsi, les vaccins ARN messagers adaptés à XBB.1.5 semblent permettre une protection croisée contre BA.2.86, et ces derniers sont toujours recommandés par l'OMS (18).**

Deux études de modélisation médico-économique ont estimé le gain de cette campagne d'automne au Japon et en Allemagne, mais uniquement en comparaison avec une absence de rappel et non avec un rappel différent (19, 20). Selon ces modèles, une campagne d'automne permettrait d'éviter en Allemagne plus de 1,5 millions d'infections symptomatiques, 85 000 hospitalisations et plus de 4 000 décès.

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 est aujourd'hui **BA.2.86***, qui a dépassé EG.5* (Figure 1 et Tableau 2). BA.2.86* continue d'augmenter en France : il représentait 46% des séquences interprétables de l'enquête Flash S47-2023, contre 37% pour la précédente. Cette augmentation est portée principalement par JN.1, sous-lignée de BA.2.86, qui représentait 39% des séquences interprétables de l'enquête Flash S47-2023, contre 30% pour la précédente (Figure 2).

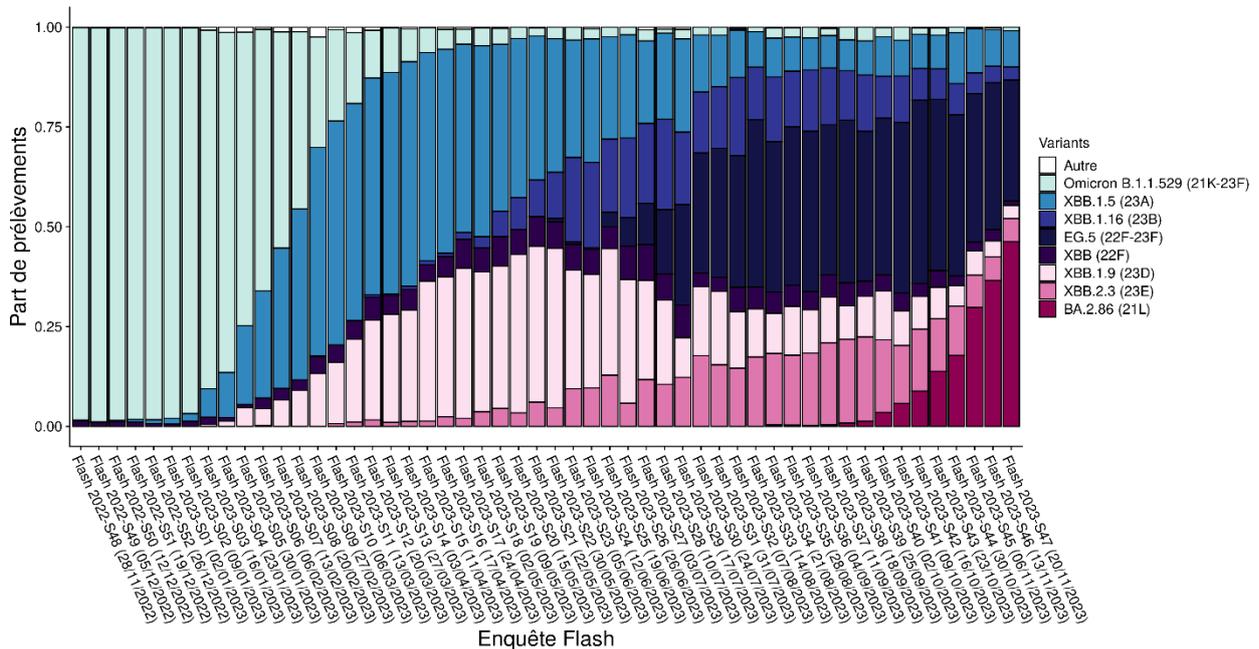


Figure 1 : Détection des variants classés au cours des enquêtes Flash, en France hexagonale (source : EMERGEN, au 11/12/2023). * Données de l'enquête Flash S47-2023 non consolidées.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S43-2023 à Flash S47-2023, France hexagonale.

Variant	Classement	Flash S43 (23/10/2023)		Flash S44 (30/10/2023)		Flash S45 (06/11/2023)		Flash S46 (13/11/2023)		Flash S47 (20/11/2023)		Tendance
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
XBB.1.5 (23A)	VOI	63	8,4	85	12,8	66	11,1	68	9,1	80	9,1	→
XBB.1.16 (23B)	VOI	57	7,6	52	7,8	31	5,2	31	4,1	29	3,3	↘
EG.5 (22F-23F) ²	VOI	320	42,9	268	40,4	221	37,2	275	36,8	267	30,3	↘
BA.2.86 (23I)	VOI	103	13,8	118	17,8	177	29,8	273	36,5	408	46,3	↗
XBB (22F) ¹	VUM	31	3,3	16	4,2	13	2,2	21	2,8	10	1,1	↘
XBB.1.9 (22F)	VUM	59	7,9	34	5,1	36	6,1	30	4	29	3,3	→
XBB.2.3 (22F)	VUM	98	13,1	82	12,3	48	8,1	44	5,9	51	5,8	↘
DV.7 (23C)	VUM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	→
Autres	0	1	0,1	-	-	-	-	1	-	-	-	→

Nombre de séquences interprétables : Nombre de séquences interprétables : Flash S43 : 746 ; Flash S44 : 664 ; Flash S45 : 594 ; Flash S46 : 747 ; Flash S47 : 882. 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

Sous-lignages Omicron présents à >5% dans une enquête Flash

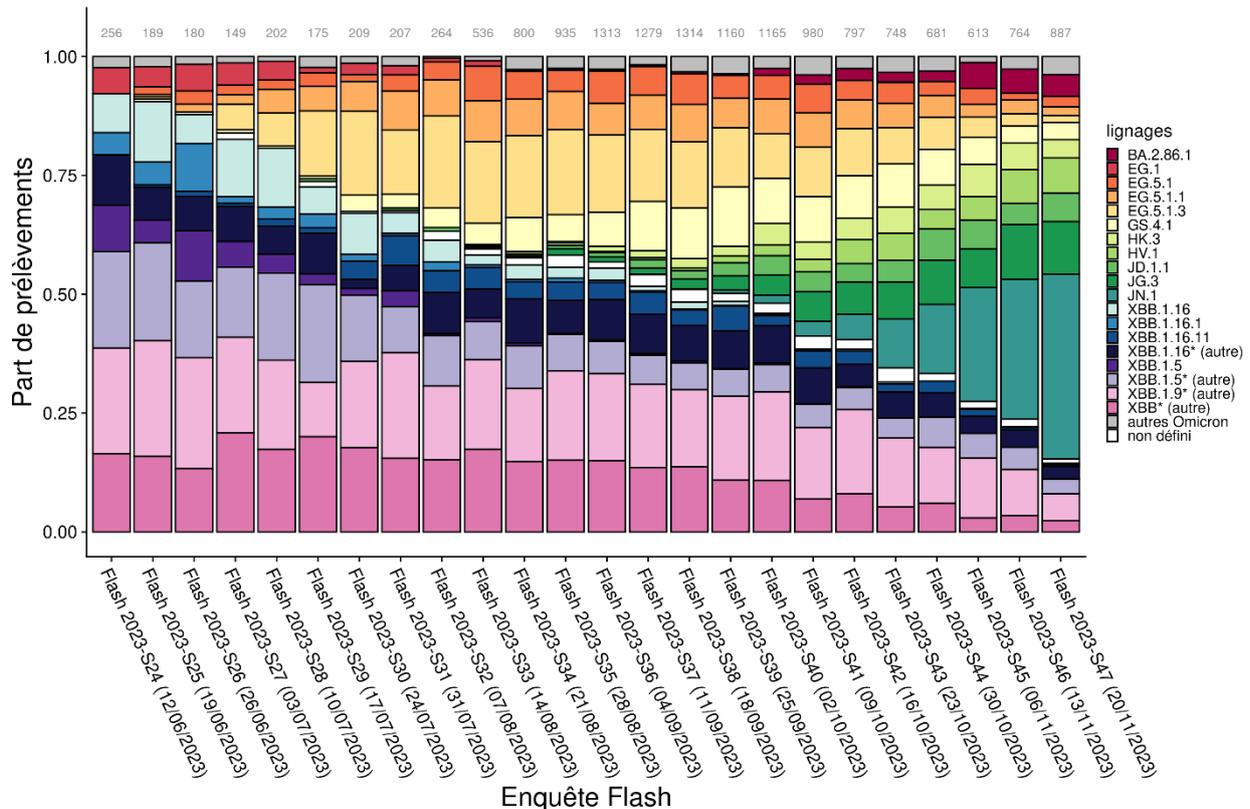


Figure 2 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash, en France hexagonale (source : EMERGEN, au 11/12/2023). Les sous-lignages de XBB, XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16 et les autres sous-lignages d'Omicron qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash 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 S47-2023 non consolidées.

La détection d'EG.5* commence à diminuer : il représentait entre 30% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S47-2023 contre 37% des séquences interprétables lors des enquêtes Flash S46-2023. EG.5* mis à part, d'autres sous-lignages de XBB.1.9* continuent de circuler, avec 3% des séquences interprétables de l'enquête Flash S47-2023.

XBB.1.5* semble stagner sur les dernières enquêtes Flash et représentait 9% des séquences interprétables de Flash S47-2023 (Tableau 2). Son sous-lignage JD.1.1 semble aussi se stabiliser autour de 4-6% des séquences interprétables des enquêtes Flash S44 à S47-2023 (Figure 2). XBB.1.16* continue à diminuer lentement et représentait 3% des séquences interprétables de l'enquête Flash S47-2023.

La détection de XBB.2.3*, classé VUM, diminue et tend à se stabiliser au cours des dernières semaines : il représentait respectivement 13%, 12%, 8%, 6% et 6% des séquences interprétables des enquêtes Flash S43 à S47-2023. Le sous-lignage GS.4.1 représente une part importante des XBB.2.3* détectés, avec 4% au cours de Flash S47-2023 (Figure 2). D'autres sous-lignages de XBB* circulent à des niveaux plus faibles, entre 4% et 1% des enquêtes Flash S43 à S47-2023. Pour le sous-lignage DV.7*, 3 séquences ont été détectées hors enquête Flash.

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.

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 dans ces régions. L'ensemble des lignages détectés dans les DROM depuis fin septembre 2023 correspondent essentiellement au recombinant 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, cinq séquences interprétables ont été obtenues en semaines 45 à 47, dans le cadre des enquêtes Flash. Trois des séquences correspondent au variant BA.2.86* (sous-lignage JN.1), une correspond au variant XBB.1.5* (sous-lignage JD.1) et l'autre correspond au variant EG.5* (sous-lignage EG.5.1.1).

A la Réunion, 53 séquences interprétables ont été obtenues entre les semaines 43 à 47, dans le cadre des enquêtes Flash. Dix-neuf des séquences correspondent au variant BA.2.86* (dont 18 sont des sous-lignages JN.1) et onze correspondent au variant EG.5* (sous-lignage EG.5.1).

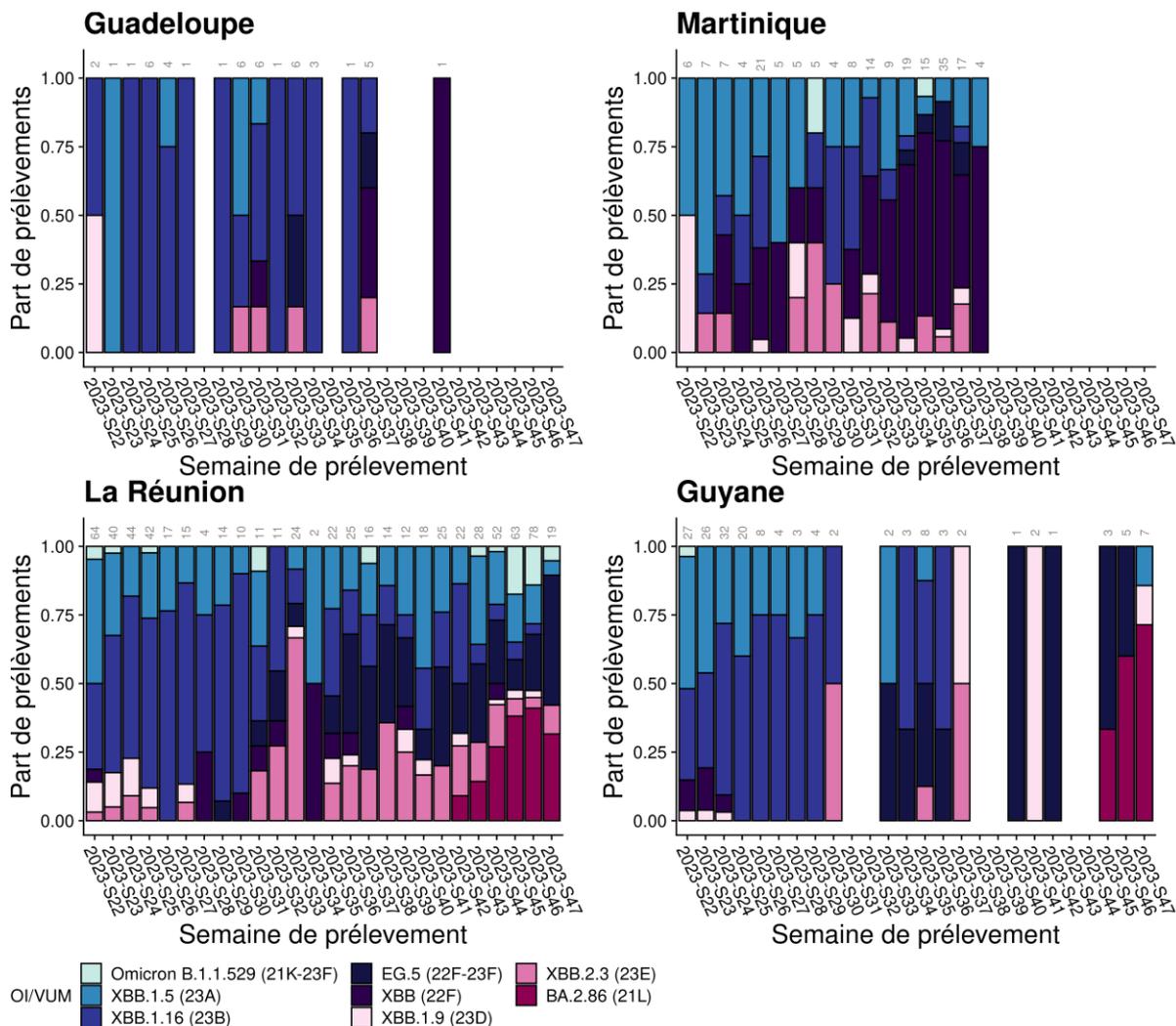


Figure 3 : Détection des variants classés, toutes indications de séquençage confondues, par DROM (source : EMERGEN, au 11/12/2023).

En Martinique, deux séquences interprétables ont été obtenues depuis la semaine 38, dans le cadre des enquêtes Flash. Une des deux séquences correspond 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, cinq séquences interprétables ont été obtenues depuis la semaine 42, dans le cadre des enquêtes Flash. Quatre séquences correspondent au variant BA.2.86* (sous-lignage JN.1), et la dernière correspond au variant XBB.1.5* (sous-lignage GK.1.1).

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

Au 11/12/2023, 140 cas d'infection par BA.2.86* ont été investigués par les cellules régionales de Santé publique France. Parmi ces 140 cas investigués, 57 appartiennent au sous-lignage JN.1 et 83 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 à l'étranger dans les 14 jours précédant le test positif a été rapporté par 10 cas d'infection par le variant JN.1 (17,6%) et 22 cas d'infection par les autres sous-lignages de BA.2.86 (26,5%). La plupart des cas étaient symptomatiques (97,1%, soit 136 cas sur 140), ce qui peut correspondre à une réduction importante des pratiques de dépistage chez les asymptomatiques.

Soixante-seize cas d'infection par BA.2.86* ont rapporté une précédente infection par le SARS-CoV-2 (58,5%, Tableau 3). Le statut vaccinal était disponible pour 94 cas : 28,7% des cas investigués étaient non vaccinés, 1,1% vaccinés une dose, 18,1% vaccinés deux doses et 52,1% vaccinés trois doses.

Environ la moitié des cas investigués (49,3%) présentaient des facteurs de risque. Parmi les 18 cas hospitalisés, trois correspondaient au sous-lignage JN.1, 14 présentaient des facteurs de risques. Il est à noter que sur les 18 cas hospitalisés **17 (94 %) l'étaient pour une raison autre que la COVID-19** et seuls deux cas (1,5%) 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 et dépisté (éventuellement de manière fortuite) pour le SARS-CoV-2, et donc d'obtenir un séquençage, par rapport à une personne en ville.

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. Lors de l'analyse de risque précédente, une différence des symptômes tels que l'agueusie et l'anosmie avait été observée entre les deux groupes étudiés. **Celle-ci n'a pas été confirmée dans cette nouvelle analyse.**

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.

Tableau 3 : Caractéristiques de 140 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=140)	Auvergne-Rhône-Alpes	12	8.6%	1	1.8%	11	13.3%
	Bourgogne-Franche-Comté	15	10.7%	5	8.8%	10	12%
	Bretagne	3	2.1%	2	3.5%	1	1.2%
	Centre-Val de Loire	16	11.4%	7	12.3%	9	10.8%
	Corse	2	1.4%	0	0%	2	2.4%
	Grand Est	11	7.9%	5	8.8%	6	7.2%
	Hauts-de-France	12	8.6%	9	15.8%	3	3.6%
	Île-de-France	39	27.9%	23	40.4%	16	19.3%
	La Réunion	10	7.1%	0	0%	10	12%
	Normandie	1	0.7%	1	1.8%	0	0%
	Occitanie	6	4.3%	2	3.5%	4	4.8%
	Pays de la Loire	2	1.4%	1	1.8%	1	1.2%
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	11	7.9%	1	1.8%	10	12%
Sexe (n=139)	Femmes	84	60.4%	37	64.9%	47	57.3%
	Hommes	55	39.6%	20	35.1%	35	42.7%
Voyage (n=140)	Oui	32	22.9%	10	17.5%	22	26.5%
	Non	108	77.1%	47	82.5%	61	73.5%
Cluster (n=125)	Oui	44	35.2%	27	50%	17	23.9%
	Non	81	64.8%	27	50%	54	76.1%
Antécédent d'infection SARS-CoV-2 (n=130)	Oui	76	58.5%	34	64.2%	42	54.5%
	Non	54	41.5%	19	35.8%	35	45.5%
Statut vaccinal (n=94)	Non vacciné	27	28.7%	13	31%	14	26.9%
	Une dose	1	1.1%	1	2.4%	0	0%
	Deux doses	17	18.1%	8	19%	9	17.3%
	Trois doses	49	52.1%	20	47.6%	29	55.8%
Symptomatique (n=140)	Oui	136	97.1%	55	96.5%	81	97.6%
	Non	4	2.9%	2	3.5%	2	2.4%
Facteurs de risque (n=136)	Oui	67	49.3%	29	52.7%	38	46.9%
	Non	69	50.7%	26	47.3%	43	53.1%
Hospitalisation (n=133)	Oui	18	13.5%	3	5.6%	15	19%
	Non	115	86.5%	51	94.4%	64	81%
Soins intensifs (n=132)	Oui	2	1.5%	0	0%	2	2.6%
	Non	130	98.5%	54	100%	76	97.4%

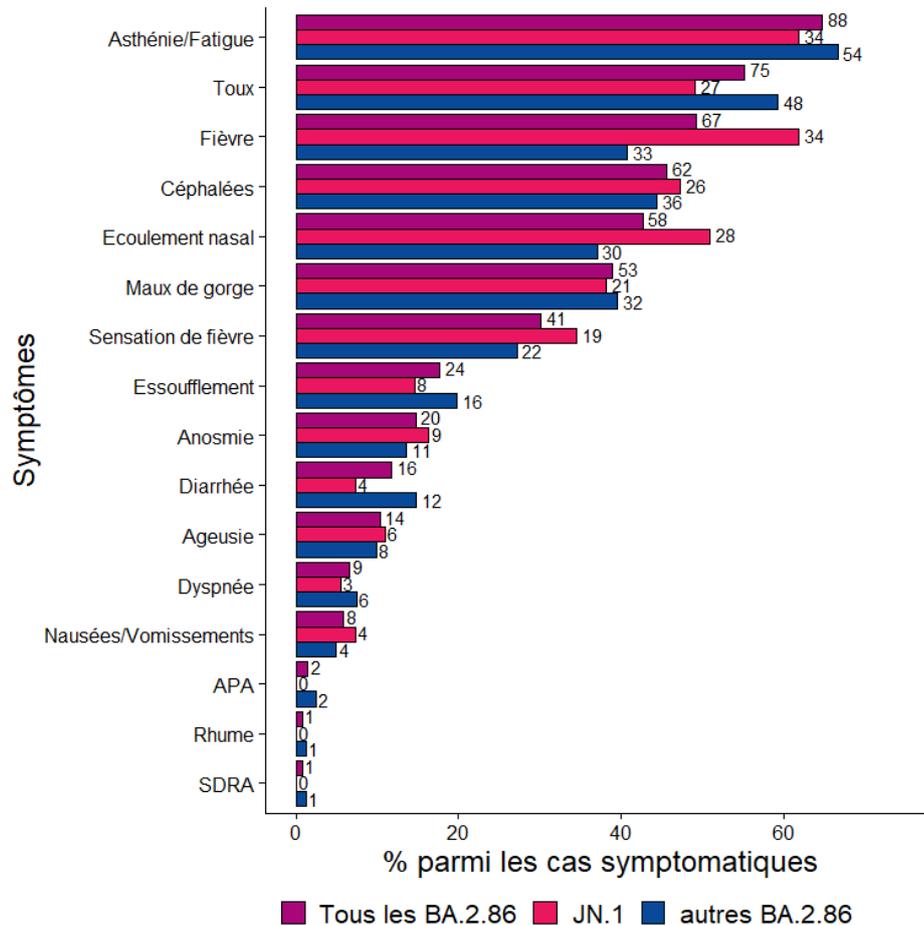


Figure 4 : Symptômes rapportés par les cas investigués (« tous les BA.2.86 ») et selon le sous-lignage d'infection (« JN.1 » et « autres BA.2.86 »). La longueur des barres représente le pourcentage parmi les cas ayant rapporté des symptômes et les effectifs sont indiqués à l'extrémité des barres.

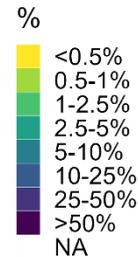
4. Evolution de la détection des mutations d'intérêt via les données de séquençage

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.

Le résultat le plus marquant de cette analyse est l'augmentation en parallèle des mutations associées à BA.2.86* depuis l'enquête Flash S38-2023. Ces mutations incluent 10 mutations situées dans le Receptor-Binding Domain (I332V, K356T, R403K, V445H, N450D, L452W, L455S, N481K, V483-, E484K), la délétion 69-70 et la mutation P681R. Toutes ces mutations étaient détectées dans 1 à 2% des séquences interprétables de l'enquête Flash S38-2023 et ont augmenté entre 46 et 47% pour l'enquête Flash S47-2023. La mutation L455S, caractéristique de JN.1 au sein de BA.2.86*, a augmenté sur la même période de 0,2% à 39%.

mutations dans le gène S (protéine Spike)

	1313	1283	1314	1160	1166	981	798	752	681	613	765	887
L5F	6	11	17	11	12	7	9	4	3	2	5	5
Q14K	4	1	2	4	7	3	0	1	4	4	6	3
Q14H	0	0	1	3	1	1	13	4	1	3	8	2
L18F	6	1	7	10	6	3	1	2	6	3	2	4
R21T	1	2	1	0	0	0	0	1	0	1	3	2
S50L	3	5	10	15	42	55	72	101	125	184	278	406
Q52H	2	5	11	15	39	55	71	103	126	186	278	409
H69-	1	0	1	0	3	2	2	4	3	3	2	2
V70-	529	497	546	443	471	418	372	323	269	224	284	271
D80H	3	6	14	17	43	55	73	102	126	185	279	409
T95I	3	6	14	17	43	55	73	102	126	185	279	409
S99F	1	1	7	4	3	4	2	5	3	1	4	1
V127F	5	2	2	4	1	5	3	1	0	0	1	2
D138N	3	6	11	15	41	56	71	103	127	186	279	410
L141-	0	0	1	1	2	5	2	2	3	2	3	1
G142-	3	2	4	1	1	3	2	0	4	2	0	1
V143-	6	3	4	1	4	5	1	0	4	2	0	2
Y145-	10	7	7	2	1	3	4	0	3	2	2	3
H146N	7	8	5	4	10	2	4	4	3	7	2	3
H146K	37	35	39	35	32	21	26	20	34	14	23	25
K147N	8	6	5	1	1	1	4	0	0	1	2	3
K147E	27	28	23	22	21	11	7	14	8	5	6	2
N148T	33	21	36	37	25	30	12	14	9	3	6	8
W152R	6	6	6	4	3	3	1	1	3	0	0	3
M153I	34	22	37	37	22	29	14	15	9	3	6	8
F157S	7	4	4	6	1	8	3	5	4	1	1	4
F157L	4	6	13	15	41	56	71	106	124	186	279	409
R158G	54	45	72	78	77	77	73	70	57	46	71	82
L176F	3	9	11	15	42	54	71	104	124	186	279	409
E180V	9	6	10	7	6	6	4	7	2	3	2	1
K182Q	198	182	163	164	123	113	63	58	53	32	33	29
K182N	0	2	0	1	1	2	5	2	5	3	3	3
G184V	43	32	29	27	26	11	12	13	8	3	5	9
G184S	15	9	21	6	8	5	8	4	6	1	4	1
N185D	1	2	1	8	5	4	4	4	1	5	8	3
F186I	127	156	175	185	184	124	85	85	65	38	33	41
R190S	14	22	18	13	19	7	9	3	7	1	0	1
Y200C	9	8	3	5	4	3	2	4	1	1	3	0
I210V	4	10	7	6	5	5	5	2	1	0	3	1
N211-	35	22	36	39	22	30	12	14	14	4	7	9
L212I	3	4	11	15	41	55	71	102	123	185	278	405
V213G	3	4	11	15	41	55	71	102	123	185	278	405
D215H	36	28	49	55	66	87	84	116	135	188	284	416
L216F	2	4	8	2	5	1	1	4	4	2	1	0
Q218H	7	5	12	17	41	57	75	103	125	186	280	411
H245Y	8	5	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Y248H	0	0	4	0	4	1	2	2	3	2	1	2
G252V	3	5	11	15	42	56	71	103	125	185	280	409
D253G	0	1	1	1	0	1	2	3	5	4	6	8
S256I	1	5	3	4	5	2	7	8	3	2	1	2
G257S	33	20	36	39	22	28	13	14	12	3	7	8
A264D	3	5	11	14	42	56	71	103	125	185	279	410
K304N	6	4	3	4	6	5	5	1	1	4	2	2
T307I	0	0	2	2	10	8	6	11	8	3	6	13
I332V	3	5	11	15	41	56	71	104	125	186	279	412
L335S	22	11	8	3	7	5	2	5	1	0	0	0
A344T	6	13	15	10	12	6	2	2	1	0	0	5
K356K	15	14	24	25	49	59	74	108	127	189	281	412
R403K	41	37	40	35	67	70	67	109	127	187	268	415
K444T	33	23	36	40	25	31	13	14	12	5	6	9
V445H	3	5	11	15	41	56	71	103	125	186	278	411
N450D	4	5	12	17	41	59	74	105	129	189	282	416
L452W	3	5	11	15	41	56	71	103	125	186	279	412
L452R	38	38	47	57	53	59	56	62	42	33	61	73
L452O	3	5	8	5	4	2	1	3	2	2	0	0
L455S	0	1	2	8	20	31	44	78	99	148	230	350
L455F	148	180	214	231	295	271	223	227	231	204	263	259
F456L	830	797	833	739	784	685	553	492	429	347	423	407
T470N	3	1	2	11	8	7	8	9	15	17	11	12
A475V	21	34	35	50	70	59	51	54	72	71	77	79
T478R	485	500	471	450	380	303	222	181	153	100	86	89
T478K	820	777	833	704	781	672	571	563	522	512	674	797
N481K	9	8	19	19	58	67	78	117	135	199	292	420
V483-	3	5	11	15	41	56	71	103	125	186	279	410
E484K	5	9	13	18	52	60	73	103	126	187	280	411
G485R	1	6	3	1	4	8	1	2	0	0	0	4
F486S	44	29	43	48	25	29	15	14	12	4	6	8
F490P	5	4	5	5	16	12	6	14	9	9	12	10
S494P	13	24	23	15	20	11	7	9	5	3	0	7
V511I	26	33	34	20	23	17	9	3	5	4	5	1
P521T	48	58	44	63	26	35	22	13	17	9	4	4
P521S	245	233	186	183	114	107	56	58	65	32	36	52
T547I	10	9	11	4	8	3	0	2	1	0	0	0
F554K	24	30	45	33	68	73	85	121	141	192	296	419
P561S	7	4	5	3	9	3	3	1	3	1	2	1
A570V	3	6	11	15	41	56	71	103	125	186	279	410
T572I	2	4	6	8	6	7	4	0	3	4	11	13
T573I	23	34	34	24	32	34	23	27	10	10	16	10
Q613H	24	12	20	9	9	10	3	4	5	0	1	0
P621S	7	6	12	16	44	58	74	106	126	188	282	414
E654K	5	3	5	4	2	3	2	4	4	0	0	3
P681R	7	9	16	19	55	66	76	114	129	191	279	410
A688V	8	3	1	2	2	4	3	2	3	1	2	1
A701V	86	96	72	79	89	52	49	44	29	31	22	27
S704L	39	59	72	69	93	101	80	94	79	63	109	110
T732I	19	15	16	11	12	6	7	4	3	4	7	2
V785I	1	1	0	2	0	1	5	3	0	1	1	0
P809S	1	2	1	1	2	3	3	2	4	6	3	2
L858I	32	21	35	39	22	29	13	14	13	3	7	8
T883I	5	5	1	1	3	1	2	0	1	0	1	0
S939F	4	5	11	17	44	57	72	105	126	184	278	411
R1014K	5	5	2	12	4	2	0	1	2	2	0	1
A1078S	0	0	1	1	1	1	4	5	4	5	3	3
V1122A	1	0	1	1	0	3	1	2	4	3	2	2
P1143L	3	5	12	15	41	58	71	103	124	186	279	411
D1153Y	3	3	2	3	2	3	4	1	1	2	3	2
P1162S	1	9	7	3	5	4	0	4	4	2	0	9
V1264L	1	4	2	9	10	4	7	2	3	4	5	9



Flash 2023-S36 Flash 2023-S37 Flash 2023-S38 Flash 2023-S39 Flash 2023-S40 Flash 2023-S41 Flash 2023-S42 Flash 2023-S43 Flash 2023-S44 Flash 2023-S45 Flash 2023-S46 Flash 2023-S47

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

Pour l'instant, on n'a observé aucune diminution nette des mutations associées à XBB* ou EG.5*. La seule mutation pour laquelle une certaine dynamique négative est observée est G252V, qui est passée de 49% pour Flash S36 à 35% pour Flash S47-2023. Dans les données EMERGEN-DB, cette mutation est portée principalement par les sous-lignages JG.3 (sous-lignage de EG.5), JD.1.1 (sous-lignage de XBB.1.5) et HV.1 (sous-lignage de EG.5), mais sa diminution est plutôt portée par celle de EG.5.1*.

Les mutations L455F et F456L, dont l'association est suivie de près, ont des dynamiques différentes. La détection de L455F a augmenté de 11 à 29% entre les enquêtes Flash S36 et S47-2023. Sur la même période, la détection de F456L a diminué de 63 à 46% des séquences interprétables. Ces deux mutations sont pourtant retrouvées majoritairement chez les mêmes sous-lignages (JG.3, JD.1.1 et HK.3) mais si l'augmentation de L455F semble bien associée à ces trois sous-lignages, ils ne suffisent pas à compenser l'impact de la diminution de EG.5.1* sur la détection de F456L.

5. Conclusion au 11/12/2023

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 par rapport aux 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 classé majoritaire est aujourd'hui BA.2.86*, dépassant EG.5*. Il continue d'augmenter et est porté principalement par son sous-lignage JN.1. Aujourd'hui, l'augmentation de la détection de BA.2.86 dans plusieurs régions du monde et à l'échelle globale est associée à une augmentation du nombre de cas, ce qui a justifié son classement en VOI. Les données *in vitro* disponibles suggèrent un échappement immunitaire plus important de JN.1 par rapport à BA.2.86 mais qui pourrait être partiellement compensé par une diminution de transmissibilité. Ces résultats doivent être confirmés, en particulier avec des études en vie réelle. **Les données épidémiologiques soulignent cependant un avantage de croissance de JN.1 par rapport aux sous-lignages de XBB* qui circulaient jusqu'ici, et son émergence pourrait être un des facteurs favorisant la circulation du SARS-CoV-2.** Parmi les autres sous-lignages de XBB*, XBB.1.5*, XBB.1.16*, XBB.1.9* et XBB.2.3* continuent de circuler mais à des niveaux faibles. Les investigations de cas réalisées à ce jour par les cellules régionales de Santé publique France n'ont pas identifié de signal préoccupant chez les personnes infectées par BA.2.86 ou JN.1.

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 ne peut cependant pas être exclu qu'un variant suffisamment divergent émerge et acquière une bonne capacité de transmission, pouvant être liée à un échappement à la réponse immunitaire, et puisse remplacer les variants actuels. **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 automnale, chez les personnes fragiles et exposées 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. BA.2.86 Initial Risk Evaluation, 21 November 2023 2023 [updated 21/11/2023. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/21112023_ba.2.86_ire.pdf?sfvrsn=8876def1_3.
2. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
3. Kosugi Y, Plianchaisuk A, Putri O, Uriu K, Kaku Y, Alfredo A. Hinay J, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron HK.3 variant harboring the "FLip" substitution. *bioRxiv*. 2023:2023.11.14.566985.
4. 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.
5. Lassaunière R, Polacek C, Utiko 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.
6. Coombes NS, Bewley KR, Duff YL, Alami-Rahmouni N, Ryan KA, Kempster S, et al. Evaluation of the neutralising antibody response in human and hamster sera against SARS-CoV-2 variants up to and including BA.2.86 using an authentic virus neutralisation assay. *bioRxiv*. 2023:2023.10.21.563398.
7. Planas D, Staropoli I, Michel V, Lemoine F, Donati F, Prot M, et al. Distinct evolution of SARS-CoV-2 Omicron XBB and BA.2.86 lineages combining increased fitness and antibody evasion. *bioRxiv*. 2023:2023.11.20.567873.
8. Sette A, Sidney J, Grifoni A. Pre-existing SARS-2-specific T cells are predicted to cross-recognize BA.2.86. *Cell Host Microbe*. 2023.
9. 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.
10. Zuo F, Cao Y, Sun R, Yisimayi A, Du L, Bertoglio F, et al. Neutralisation activity of mucosal IgA against XBB sublineages and BA.2.86. *Lancet Infect Dis*. 2023.
11. Herder V, Mendonca DC, Upfold N, Furnon W, Kerr K, Ilia G, et al. The SARS-CoV-2 Omicron sub-variant BA.2.86 is attenuated in hamsters. *bioRxiv*. 2023:2023.11.10.566576.
12. 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.
13. Kaku Y, Okumura K, Padilla-Blanco M, Kosugi Y, Uriu K, Alfredo Amolong Hinay J, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 JN.1 variant. *bioRxiv*. 2023:2023.12.08.570782.
14. Yang S, Yu Y, Xu Y, Jian F, Song W, Yisimayi A, et al. Fast evolution of SARS-CoV-2 BA.2.86 to JN.1 under heavy immune pressure. *bioRxiv*. 2023:2023.11.13.566860.
15. Modjarrad K, Che Y, Chen W, Wu H, Cadima CI, Muik A, et al. Preclinical Characterization of the Omicron XBB.1.5-Adapted BNT162b2 COVID-19 Vaccine. *bioRxiv*. 2023:2023.11.17.567633.
16. Stankov MV, Hoffmann M, Gutierrez Jauregui R, Cossmann A, Morillas Ramos G, Graalman T, et al. Humoral and cellular immune responses following BNT162b2 XBB.1.5 vaccination. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023.
17. Wang Q, Guo Y, Bowen A, Mellis IA, Valdez R, Gherasim C, et al. XBB.1.5 monovalent mRNA vaccine booster elicits robust neutralizing antibodies against emerging SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. 2023:2023.11.26.568730.
18. WHO. Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines 2023 [updated 13/12/2023. Available from: <https://www.who.int/news/item/13-12-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>.
19. Joshi K, Scholz S, Maschio M, Kohli M, Lee A, Fust K, et al. Clinical impact and cost-effectiveness of the updated COVID-19 mRNA autumn 2023 vaccines in Germany. *J Med Econ*. 2023:1-18.
20. Fust K, Joshi K, Beck E, Maschio M, Kohli M, Lee A, et al. The potential economic impact of the updated COVID-19 mRNA fall 2023 vaccines in Japan. *medRxiv*. 2023:2023.12.04.23299402.