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

Mise à jour du 09/09/2024, n°55

Santé publique France et le Centre National de Référence (CNR) Virus des infections respiratoires réalisent conjointement et de façon régulière une analyse de risque (AdR) sur les 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** et du CNR Virus des infections respiratoires dont les enquêtes Flash, la base de données virologiques internationale « *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* » (**GISAID**) et l'outil d'analyse des données GISAID (**cov-spectrum.com**).

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

Evolutions dans la surveillance génomique des variants du SARS-CoV-2 à l'automne 2024

Santé publique France (SpF) et le Centre National de Référence Virus des Infections Respiratoires (CNR-VIR) ont convenu de faire évoluer la surveillance des variants du SARS-CoV-2, en cohérence avec la sortie de l'état de crise sanitaire et dans une optique de surveillance intégrée des infections respiratoires aiguës. En pratique, cette évolution se traduit par une modification dans les circuits de remontée de prélèvements pour séquençage aléatoire vers le CNR-VIR (enquêtes Flash) ainsi que par des modifications concernant l'information faite au public jusqu'à présent *via* les analyses de risque périodiques.

En ce qui concerne la remontée des prélèvements, cette normalisation implique l'arrêt des « enquêtes Flash », la dernière aura lieu le 23 septembre 2024. La surveillance génomique en milieu communautaire (laboratoires de ville) sera centrée autour du réseau RELAB, un réseau de laboratoires de biologie médicale, animé par le CNR-VIR. La surveillance génomique en milieu hospitalier sera renforcée autour des **indications de séquençage ciblé**, telles que définies par les sociétés savantes (1). Nous remercions les laboratoires qui ont participé et participent encore aux enquêtes Flash et dont la mobilisation a permis de maintenir un haut niveau de précision dans la surveillance des variants du SARS-CoV-2. Une communication dédiée a été réalisée auprès d'eux pour accompagner cette transition.

En ce qui concerne les données de cette surveillance génomique, la publication mensuelle des analyses de risques sera remplacée par des publications ponctuelles, quand la situation le justifiera. Ces publications ponctuelles pourront être intégrées dans les bulletins de Santé publique France (bulletin COVID ou bulletin Infections Respiratoires Aiguës) ou faire l'objet d'un document dédié.

Cette analyse de risque sera donc la dernière sous ce format.

Points clés au 09/09/2024 : Circulation toujours dominante du variant JN.1*

- JN.1* reste majoritaire en France (hexagonale et DROM) et est le plus détecté à l'échelle mondiale. A ce jour, aucun signal préoccupant en termes de santé publique ne lui a été associé. La circulation des variants est globalement homogène dans les régions de France hexagonale.
- Le lignage JN.1* connaît une importante diversification en sous-lignages. Certains de ces sous-lignages possèdent des mutations importantes au niveau de la protéine Spike, notamment les couples L455F/F456L et R346T/F456L. Ces mutations, déjà retrouvées sur d'autres lignages, peuvent conférer une évasion immunitaire accrue sans augmentation de la sévérité.
- D'après les données *in vitro*, le sous-lignage KP.3.1.1 qui représente plus de la moitié des variants circulants, pourrait présenter des caractéristiques virologiques pouvant contribuer à une transmissibilité accrue et une capacité renforcée à échapper à la neutralisation par les anticorps par rapport aux précédents variants (KP.2, KP.3, etc).

Table des matières

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

1. Classement des variants

Au 09/09/2024, aucun variant n'est classé VOC, un variant est classé VOI et six variants sont classés VUM (Tableau 1). Les variants classés sont tous des sous-lignages du variant Omicron et leur filiation génétique est représentée dans la Figure 1.

Tableau 1 : Classement des variants au 09/09/2024 et détection en France (hexagone et DROM) au cours de l'enquête Flash S33-2024 du 12/08/2024

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
	JN.1 (24A-24B)¹ 18 %	KP.3.1.1 (24C) 56 %
		KP.3 (24C)² 16 %
		KP.2 (24B) 5 %
		LB.1 (24A) 3 %
		JN.1.18 (24A) Non détecté en S33-2024
		JN.1.7 (24A) Non détecté depuis Flash S27-2024

Mise à jour de l'analyse de risque au 09/09/2024

Enquête Flash S33-2024 du 12/08/2024 (dernières données consolidées) : 109 séquences interprétables.

La nomenclature a été ajustée en fonction des modifications du classement OMS au 19/07/2024, décrites précédemment.

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

¹ JN.1.7, JN.1.18, KP.2, KP.3, KP.3.1.1 et LB.1 exclus

² KP.3.1.1 exclus

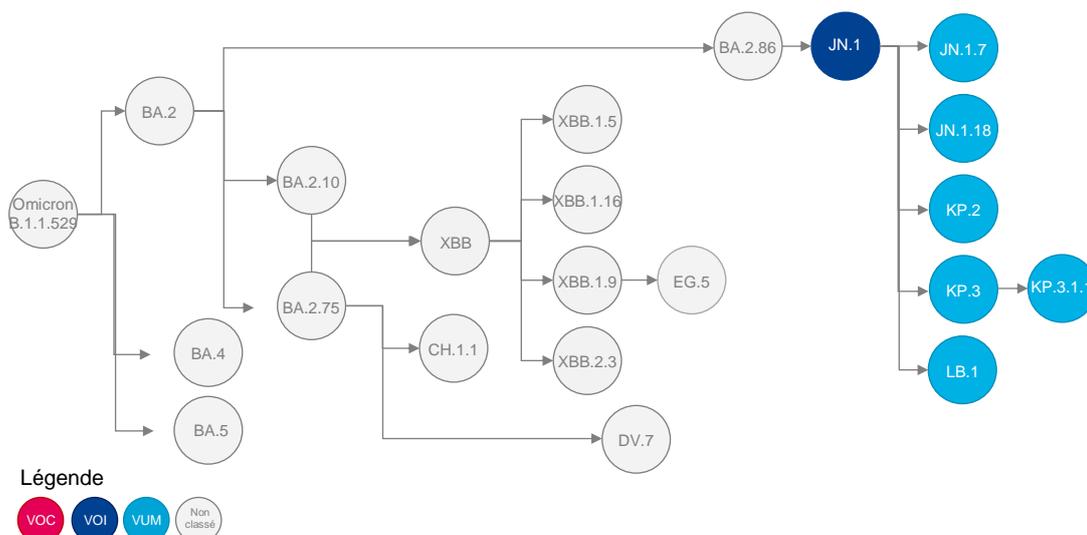


Figure 1. Représentation schématique de la filiation génétique des variants d'Omicron classés au 09/09/2024

2. Circulation des variants à l'international

Depuis début décembre 2023, le variant **JN.1*** (sous-lignage de BA.2.86), incluant ses sous-lignages, **est le lignage le plus détecté à l'échelle mondiale avec plus de 93 %** des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID depuis début février 2024. Au sein de JN.1*, les sous-lignages KP.2* et KP.3* (KP.3.1.1 exclus) diminuent jusqu'à représenter environ 12 % et 20 % des séquences mi-août (Tableau 2). Au sein de KP.3*, la détection de KP.3.1.1* continue d'augmenter, passant de 22 % des séquences déposées sur GISAID durant la semaine du 22/07 à 35 % durant la semaine du 19/08. De plus, une baisse progressive de la détection du sous-lignage JN.1.7* et plus largement des autres sous-lignages de JN.1* non classés VUM (variant JN.1*, Tableau 2) est observée. La proportion des sous-lignages JN.1.18* et LB.1* semble stable sur les dernières semaines et ne dépassant pas 10 % de détection.

La situation épidémiologique mondiale de ces dernières semaines reste donc caractérisée par la **prédominance de JN.1* avec une augmentation rapide du sous-lignage KP.3.1.1.**

A noter, le nombre de séquences déposées dans la base GISAID a fortement diminué au cours des dernières semaines. Ces données doivent donc être interprétées avec précaution.

Tableau 2 : Détection des variants dans le monde entre le 22/07/2024 et le 25/08/2024 (données covSPECTRUM au 09/09/2024)

Variant	Classement	22/07-28/07		29/07-04/08		05/08-11/08		12/08-18/08		19/08-25/08		Tendance*
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
JN.1 (24A-24B) ¹	VOI	2199	21,9	2011	22,0	1509	20,6	1052	20,7	416	19,2	↘
JN.1.7 (24A)	VUM	33	0,3	23	0,3	21	0,3	7	0,1	1	0,0	↘
JN.1.18 (24A)	VUM	213	2,1	198	2,2	212	2,9	130	2,6	79	3,6	→
KP.2 (24B)	VUM	1470	14,7	1401	15,3	1073	14,6	676	13,3	269	12,4	↘
KP.3 (24C) ²	VUM	2838	28,3	2405	26,3	1709	23,3	1107	21,8	428	19,8	↘
KP.3.1.1 (24C)	VUM	2161	21,6	2210	24,2	2067	28,2	1524	30,0	754	34,8	↗
LB.1 (24A)	VUM	851	8,5	740	8,1	577	7,9	431	8,5	152	7,0	→
Total³		10020		9144		7325		5072		2165		

* Tendance sur les cinq semaines consolidées (22/07 au 25/08)

¹ JN.1.7, JN.1.18, KP.2 et KP.3, LB.1 exclus

² KP.3.1.1 exclus

³ Total des séquences disponibles pour l'analyse via CovSPECTRUM

3. Circulation des variants en France

Au vu du faible nombre de RT-PCR SARS-CoV-2 réalisées, peu de prélèvements sont disponibles pour la surveillance génomique. Les graphiques par semaine sont disponibles en annexe mais les proportions qu'ils indiquent, doivent être interprétées avec précaution.

Le variant **JN.1*** circule majoritairement en France depuis fin novembre 2023 (Flash S48-2023, Figure 2 en Annexe) : il représentait, avec tous ses sous-lignages, 98 % des séquences interprétables de l'enquête Flash du 19/08/2024. Parmi les séquences de JN.1*, une diversité de sous-lignages est retrouvée dont le plus détecté est KP.3.1.1 (Figure 3 en annexe). Parmi les variants classés, la circulation de KP.2* est en diminution passant de 5 % au cours de l'enquête Flash du 29/07 à 2 % lors de celle du 19/08/2024. Parallèlement, le variant KP.3.1.1 continue d'augmenter entre le 29/07 et le 05/08 (Tableau 3). Cette tendance devra être confirmée dans les prochaines semaines. Les variants JN.1.7*, JN.1.18* sont détectés de manière sporadique. Enfin, LB.1* continue de circuler mais dans des proportions faibles (moins de 10% par semaines).

Les autres variants détectés sont des variants non classés. La part de cette catégorie reste faible et elle est représentée par le recombinant XDK majoritairement (recombinant entre JN.1.1.1 et XBB.1.16.11) et le recombinant XDV (recombinant entre XDE et JN.1).

Tableau 3 : Détection des variants classés lors des enquêtes Flash S31-2024 à Flash S34-2024, France.

Variant	Classement	Flash S31-2024 (29/07/2024)		Flash S32-2024 (05/08/2024)		Flash S33-2024 (12/08/2024)		Flash S34-2024 (19/08/2024) #		Tendance*
		N	%	N	%	N	%	N	%	
JN.1 (24A-24B)¹	VOI	27	12,9	20	9,6	20	18,3	1	2,4	↘
JN.1.7 (24A)	VUM	1	0,5	ND	-	ND	-	ND	-	→
JN.1.18 (24A)	VUM	ND	-	2	1	ND	-	3	7,1	→
KP.2 (24B)	VUM	11	5,3	11	5,3	5	4,6	1	2,4	↘
KP.3 (24C) ²	VUM	38	18,2	30	14,4	17	15,6	5	11,9	↘
KP.3.1.1 (24C)	VUM	119	56,9	130	62,5	61	56,0	27	64,3	↗
LB.1 (24A)	VUM	11	5,3	13	6,2	3	2,8	4	9,5	→
Autres		2	1	2	1	3	2,8	1	2,4	→

Nombre de séquences interprétables : Flash S31-2024 : 209 ; Flash S32-2024 : 208 ; Flash S33-2024 : 109 ; Flash S34-2024 : 42

Les données de Flash S34-2024 sont préliminaires.

* Tendance sur les trois dernières semaines consolidées

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

¹. JN.1.7, JN.1.18, KP.2, KP.3, KP.3.1.1 et LB.1 exclus ; ND : Non détecté ; ² KP.3.1.1 exclus

Les variants classés sont retrouvés dans des proportions globalement similaires dans les différentes régions de France hexagonale. Par ailleurs, le variant JN.1* était le seul variant détecté ces dernières semaines dans tous les territoires des DROM où il semble circuler de manière quasi-exclusive (Figure 4 en Annexe). Le VUM KP.3.1.1 a été détecté à La Réunion, en Guadeloupe et en Guyane.

4. Connaissances disponibles sur les variants

Tous les variants classés sont des sous-lignages d'Omicron qui partagent les mêmes caractéristiques : une transmissibilité élevée, un échappement immunitaire et une moindre sévérité (liée en partie à l'effet combiné d'une immunité vaccinale et post-infection 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 (2).

Emergence de mutations au sein de JN.1

JN.1, identifié pour la première fois en août 2023, est rapidement devenu majoritaire en France et dans le monde. 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**. Des études mentionnées dans la précédente AdR suggéraient que l'infection par le sous-lignage JN.1 n'entraînait pas de conséquences plus graves que les infections provoquées par les sous-lignages de XBB.

Les mutations L455F et F456L (connues sous le nom de mutations FLip en référence aux lettres contenues dans son appellation technique : F et L), présentes dans le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine Spike, ont suscité de l'intérêt. Ces deux mutations ont déjà été décrites dans plusieurs sous-lignages du SARS-CoV-2 qui ont circulé dans le passé, tels que XBB.1.5 et BA.2.86. Dans les précédentes AdR, des études ont montré que les mutations L455F et F456L améliorent la liaison du virus au récepteur ACE2 et augmentent sa capacité d'échappement aux anticorps neutralisants. D'autres études *in vitro* avaient montré que les mutations L455F et F456L avaient un impact sur les thérapies actuelles en ayant une résistance accrue

à plusieurs anticorps monoclonaux utilisés en clinique, comme bebtelovimab, Evusheld™ et Sotrovimab, sans affecter la sensibilité à d'autres anticorps comme SA55 et BD56-1854 (3).

Sous-lignage : KP.2

Le sous-lignage KP.2, issu de JN.1.11, est caractérisé par plusieurs substitutions dans la protéine Spike (S), notamment les substitutions R346T et F456L qui pourraient contribuer à sa propagation (4). Dans la précédente AdR, une étude *in vitro* montrait que KP.2 présentait, par rapport au variant JN.1, une résistance légèrement augmentée aux anticorps neutralisants induits par les vaccins XBB.1.5, ainsi qu'aux anticorps neutralisants induits par une précédente infection lors de la vague BA.2.86/JN.1 (5). Cette même étude était en faveur d'une infectiosité légèrement plus faible de KP.2 par rapport à JN.1. Ces résultats *in vitro* sont à interpréter avec prudence et doivent encore être confirmés en population. Une autre étude réalisée en Inde a mis en évidence que les personnes infectées par KP.2 présentaient des symptômes légers. Le taux de décès était faible (1/160)(6).

Sous-lignage : KP.3.1.1

Par rapport à son lignage parental KP.3, le sous-lignage KP.3.1.1 a acquis des mutations supplémentaires dans la protéine Spike, notamment une délétion de la sérine en position 31 (S:S31del), qui pourrait jouer un rôle significatif dans ses caractéristiques virologiques.

Rappelé dans la précédente AdR, une étude a montré que KP.3.1.1 présentait des caractéristiques virologiques qui pourraient contribuer à sa transmissibilité : une infectiosité accrue et une capacité renforcée à échapper à la neutralisation par les anticorps. Ces résultats semblaient soutenir l'hypothèse selon laquelle la délétion S31del dans la protéine Spike pourrait jouer un rôle important dans ces caractéristiques. Il est donc important de suivre ce sous-lignage afin d'évaluer son impact en population générale (7). Une étude *in vitro* a évalué la sensibilité des variants JN.1.1, KP.1.1, LB.1 et KP.3.3 à la neutralisation par des anticorps monoclonaux, le Pemivibart et le Sipavibart. Les capacités de neutralisation des sous-variants JN.1 susmentionnés par le Pemivibart sont considérablement diminuées avec des concentrations inhibitrices 50% (IC50) augmentées plus de 100X par rapport à la souche ancestrale. Le Sipavibart neutralise efficacement le variant JN.1.1 mais a perdu son efficacité antivirale contre les variants KP1.1, LB.1 et KP.3.3. Ces résultats soulignent la nécessité d'une surveillance clinique étroite pour le Pemivibart et suscite des interrogations relatives à l'efficacité clinique du Sipavibart (8).

5. Conclusion

Le variant JN.1* reste dominant en France et à l'international, avec une circulation persistante de KP.2* et KP.3* (hors KP.3.1.1) et surtout une augmentation marquée de KP.3.1.1 ces dernières semaines. En termes de sévérité, aucun signal préoccupant n'a été associé à JN.1* ou ses sous-lignages.

Le sous-lignage KP.3.1.1 présente une délétion de la sérine (S:S31del), qui pourrait lui conférer une infectiosité accrue et une capacité renforcée à échapper à la neutralisation par les anticorps selon des données obtenues *in vitro*. Ces observations doivent être confirmées en population générale. La circulation de KP.3.1.1 est en augmentation en France et à l'international ; cependant il ne semble pas avoir d'impact sur la dynamique épidémique jusqu'à présent.

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, en particulier la stratégie vaccinale au regard de l'évolution de la circulation des variants. **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.** Le nombre de séquences obtenues lors des enquêtes Flash est limité par le nombre de tests COVID-19 positifs. Au vu de ce contexte et en coopération avec le CNR Virus des infections Respiratoires, une évolution du modèle Flash, détaillée au début de cette analyse de risque, entrera en vigueur dès la semaine du 30 septembre 2024.

6. Références

1. microbiologie.sfd. Recommandations relatives aux indications médicales du génotypage par séquençage des virus respiratoires dont le SARS-CoV-2 2023 [Available from: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2023/06/Recommandations-geenotypage-V1_2023-06-12.pdf].
2. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022.
3. Focosi D, Spezia PG, Gueli F, Maggi F. The Era of the FLips: How Spike Mutations L455F and F456L (and A475V) Are Shaping SARS-CoV-2 Evolution. *Viruses*. 2023;16(1).
4. Kaku Y, Uriu K, Kosugi Y, Okumura K, Yamasoba D, Uwamino Y, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.2 variant. *Lancet Infect Dis*. 2024.
5. Li P, Faraone JN, Hsu CC, Chamblee M, Zheng YM, Carlin C, et al. Characteristics of JN.1-derived SARS-CoV-2 subvariants SLip, FLiRT, and KP.2 in neutralization escape, infectivity and membrane fusion. *bioRxiv*. 2024.
6. Karyakarte RP, Das R, Potdar V, Kulkarni B, Joy M, Mishra M, et al. Tracking KP.2 SARS-CoV-2 Variant in India and the Clinical Profile of KP.2 Cases in Maharashtra, India. *Cureus*. 2024;16(8):e66057.
7. Kaku Y, Uriu K, Okumura K, Ito J, Sato K. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.3.1.1 variant. *The Lancet Infectious Diseases*.
8. Planas D, Staropoli I, Planchais C, Yab E, Jeyarajah B, Rahou Y, et al. Escape of SARS-CoV-2 variants KP1.1, LB.1 and KP3.3 from approved monoclonal antibodies. *bioRxiv*. 2024:2024.08.20.608835.

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)

Lien Bulletin COVID-19 : COVID-19 en France. Point au 11 septembre 2024

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

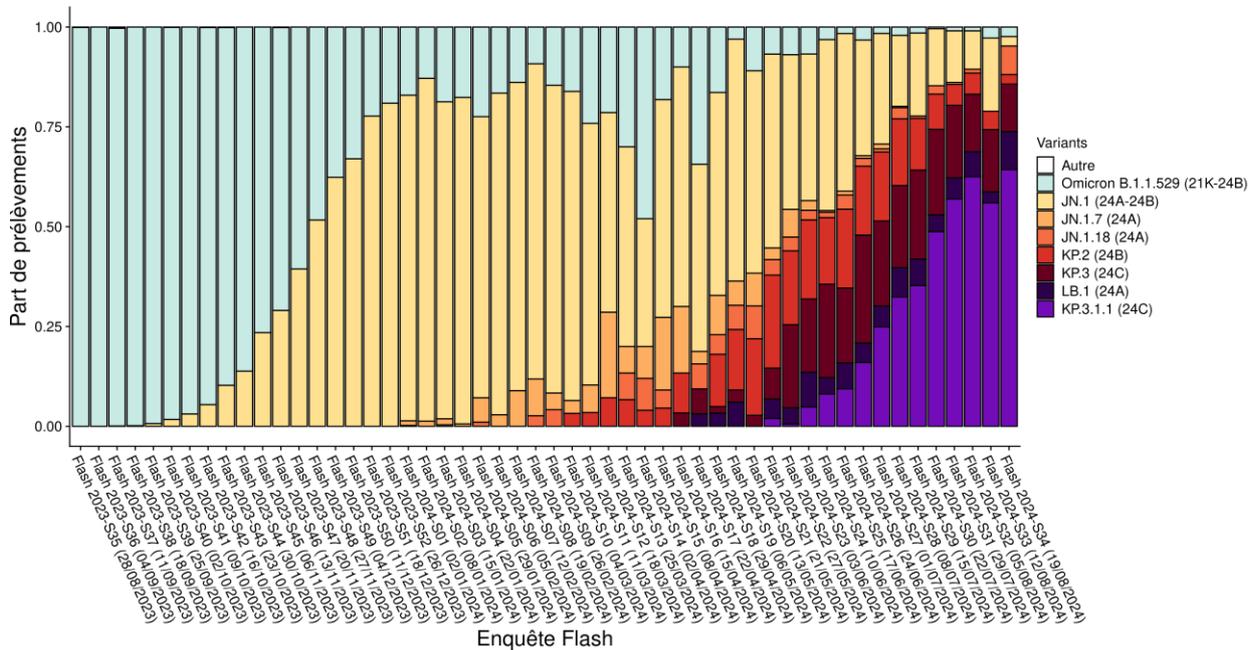


Figure 2 : Détection des variants classés au cours des enquêtes Flash, en France, entre le 28/08/2023 et le 19/08/2024 (source : EMERGEN, au 09/09/2024). * Données de l'enquête Flash S34-2024 non consolidées.

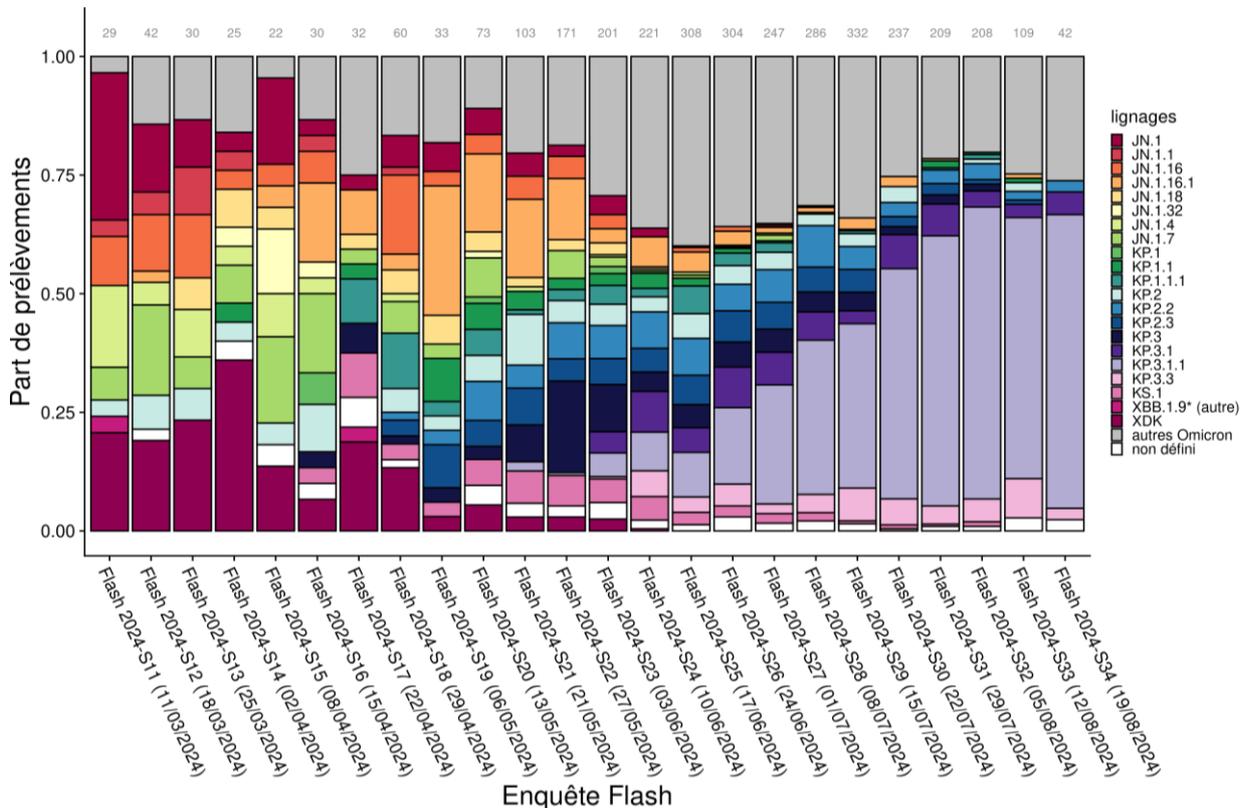


Figure 3 : Détection des lignages du variant Omicron à au moins 5 % au cours des enquêtes Flash, en France hexagonale, entre le 11/03/2024 et le 19/08/2024 (source : EMERGEN, au 09/09/2024).

Les autres lignages d'Omicron qui n'ont jamais dépassé 5 % des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « 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 S34-2024 ne sont pas consolidées.

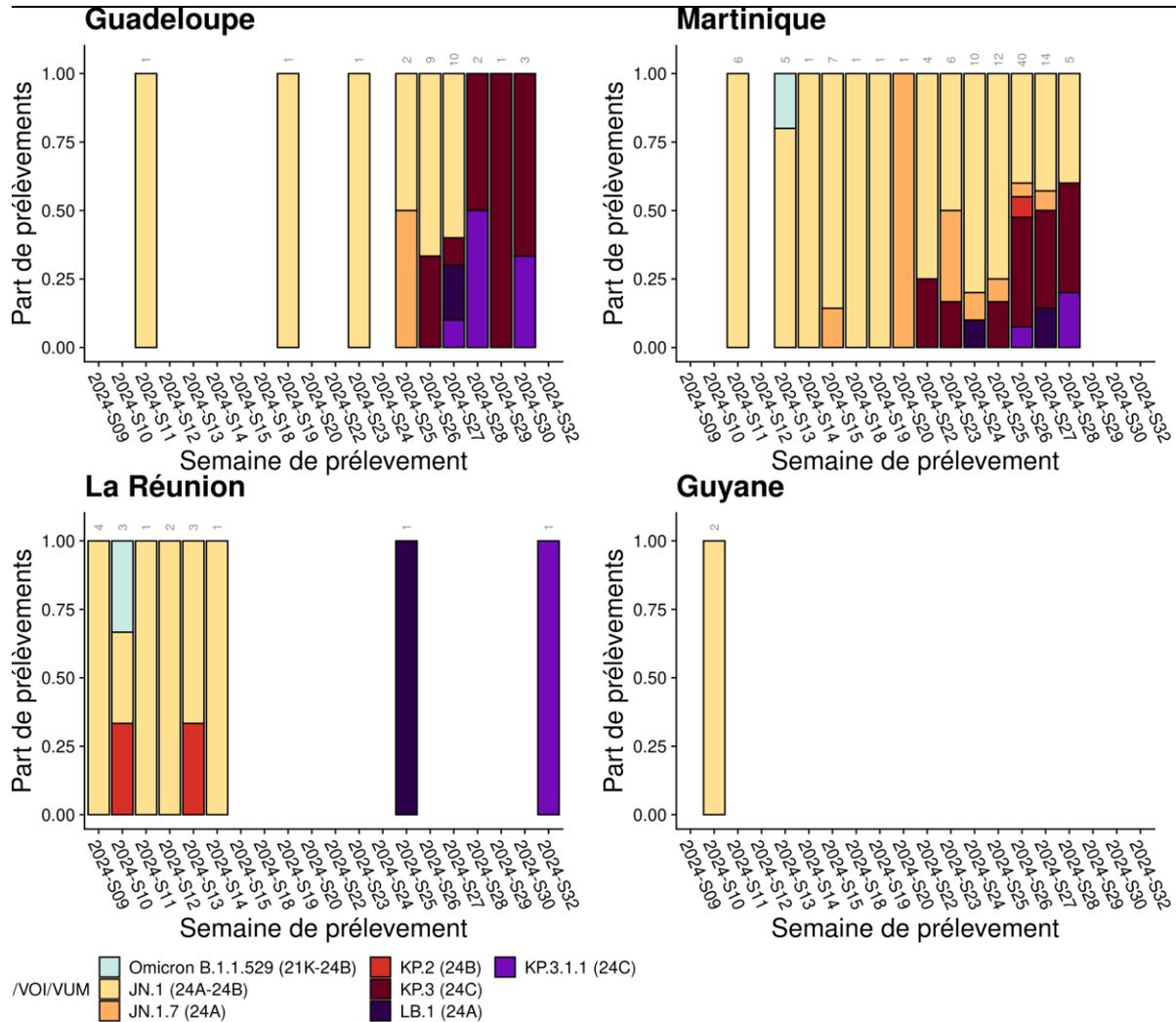
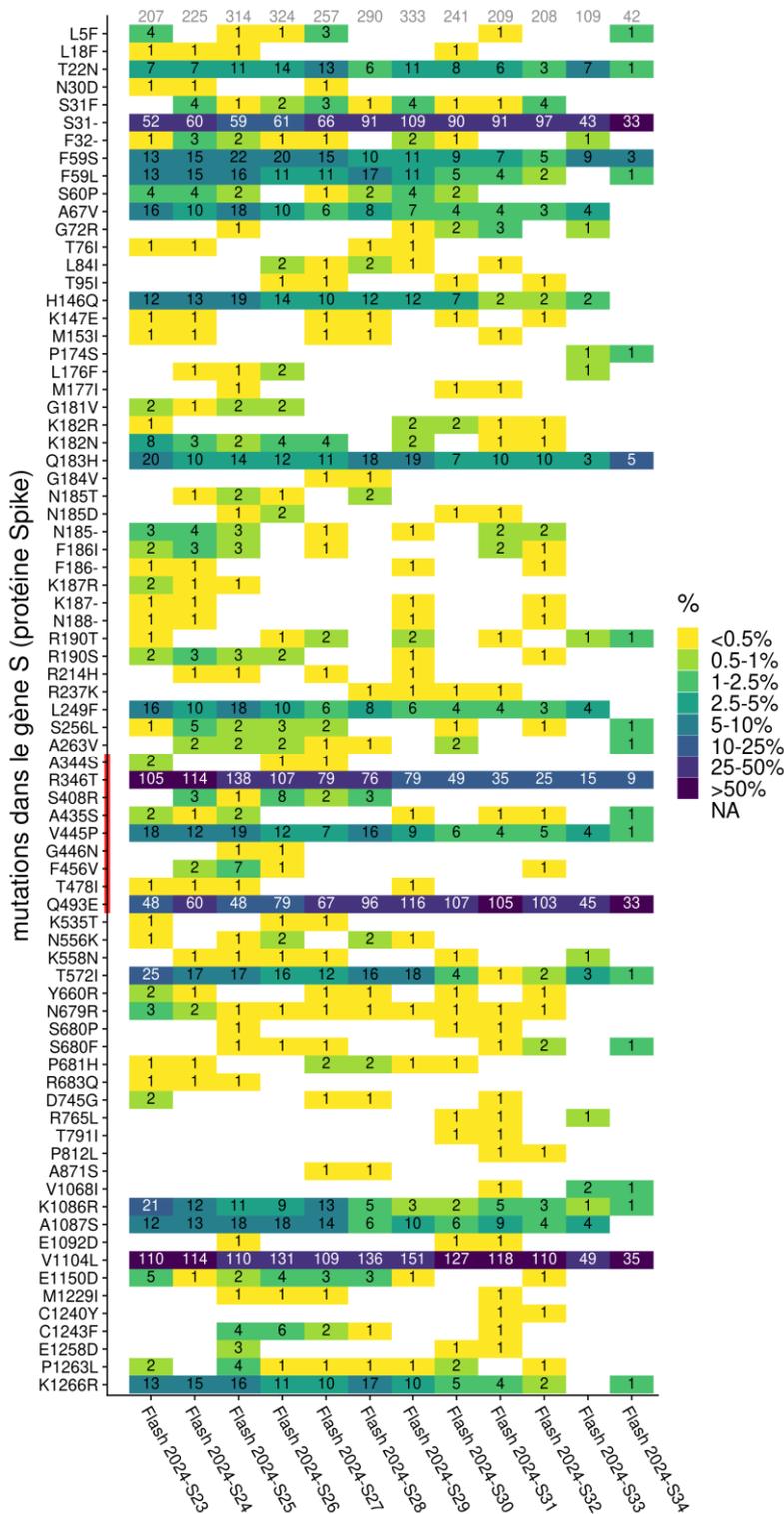


Figure 4 : Détection des variants classés, toutes indications de séquençage confondues, par DROM, entre S09-2024 et S32-2024 (source : EMERGEN, au 09/09/2024).

Pas de données de séquençage disponibles pour Mayotte depuis la S51-2023 et dans tous les territoires d’Outre-mer entre les semaines 16 et 18-2024.

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

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-lignées 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 09/09/2024).