
**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 15/06/2022

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 sur leur diffusion.

Les sources utilisées pour cette analyse de risque sont les suivantes : données du **consortium EMERGEN** dont les enquêtes Flash (cf. **Dashboard InfoCovidFrance**), résultats des RT-PCR de criblage, base de données virologiques internationale « *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data* » (**GISAID**). Pour plus d'informations sur la définition des catégories de variants, se référer à l'**analyse de risque du 28/07/2021**.

La prochaine mise à jour de l'analyse de risque est prévue dans 4 semaines, sauf si l'évolution de la situation justifie une mise à jour plus précoce.

Table des matières

1.	Point-clés de l'analyse de risque en date du 15/06/2022.....	2
2.	Connaissances disponibles sur les VOC, VOI et VUM	3
2.1.	VOC (variants préoccupants) circulants : Delta et Omicron	3
	Situation épidémiologique internationale	3
	Caractéristiques du VOC Omicron.....	3
	Sous-lignages du VOC Omicron	4
2.2.	VOC (variants préoccupants) non-circulants : Alpha, Beta et Gamma	6
2.3.	VOI (variants à suivre) : déclassement de B.1.640	6
2.4.	VUM (variants en cours d'investigation) : XD	6
3.	Evolution de la détection des mutations d'intérêt ciblées par le criblage en France	6
4.	Evolution de la détection des VOC, VOI et VUM en France dans le cadre de la surveillance génomique	7
4.1.	En France métropolitaine	7
4.2.	Dans les DROM.....	10
4.3.	Investigation des cas de BA.4 et BA.5.....	10
5.	Conclusion au 15/06/2022	13
	Références.....	14

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 15/06/2022

Plusieurs faits marquants sont à noter dans la présente actualisation de l'analyse de risque liée aux variants émergents du SARS-CoV-2 :

Classement des variants (Tableau 1) :

- A ce jour, 2 variants sont classés comme VOC circulants, 3 comme VOC non-circulants et 1 comme VUM.
- Depuis la dernière analyse de risque, le VOI B.1.640 a été déclassé, en raison d'une absence de détection en France et à l'international depuis plus de 16 semaines.

Surveillance par criblage des mutations d'intérêt :

- La proportion de prélèvements en France ayant un résultat de criblage compatible avec Omicron en semaine 23 (6-12/06/2022) était de 97,9% pour le proxy D1.
- La fréquence de détection des mutations en position L452 (portées entre autres par BA.2.12.1, BA.4 et BA.5) avec le proxy C1, est en augmentation depuis mi-avril. En semaine 23, elles étaient détectées dans 46% des prélèvements criblés pour ces mutations (28% en semaine 22).

Surveillance génomique et impact en santé publique des variants classés

- Les données de séquençage confirment la circulation exclusive du VOC Omicron (B.1.1.529, BA.*) dans toutes les régions de France métropolitaine et en Outre-mer. En France métropolitaine, il représentait 100% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 30/05/2022.
- Le sous-lignage d'Omicron BA.2 (incluant ses sous-lignages) est toujours majoritaire en France métropolitaine : il représentait 54% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 30/05/2022, et 72% en incluant ses sous-lignages.
- Les sous-lignages d'Omicron BA.2.12.1, BA.4 et BA.5 sont suivis sur la base de leur profil génétique, en particulier la présence de mutations en position L452 (L452Q pour BA.2.12.1 et L452R pour BA.4 et BA.5). Des études *in vitro* sur ces trois sous-lignages n'ont pas montré de différences majeures de neutralisation par les anticorps comparé à BA.2, ce qui est en faveur d'une efficacité vaccinale similaire et d'une protection croisée.
- En Afrique du Sud, BA.4 et BA.5 ont complètement remplacé BA.2 et la vague épidémique concomitante à leur émergence est terminée. Au Portugal, BA.5 est devenu majoritaire et le pic de la vague épidémique semble passé. D'autres pays voient une augmentation de la circulation de BA.4, BA.5 et BA.2.12.1 sans signal épidémiologique important à ce stade. Soit un de ces trois variants est plus détecté que les deux autres, soit ils ont une progression parallèle.
- En France, on observe un remplacement progressif de BA.2 par BA.5, qui représentait 24,2% des séquences interprétables de Flash S22-2022 (contre 13,3% pour Flash S21-2022). La détection de BA.4 et de BA.2.12.1 est aussi en augmentation mais à des niveaux plus faibles : 3,7% pour BA.4 et 4,4% pour BA.2.12.1 au cours de Flash S22-2022 vs 1,4% pour BA.4 et 3,4% pour BA.2.12.1 au cours de Flash S21-2022.
- Plus de 300 cas confirmés (par séquençage) ou possibles (liés à un cas confirmé) d'infection par BA.4 ou BA.5 ont été investigués par les cellules régionales de Santé publique France en collaboration avec le CNR et les laboratoires du consortium EMERGEN. Environ 15% des cas BA.4 et BA.5 investigués ont rapporté une précédente infection par le SARS-CoV-2, soit un taux de réinfection similaire aux cas de BA.1 précédemment investigués. La probabilité de présenter anosmie et agueusie, mais aussi nausées, vomissements et diarrhée était plus élevée pour les cas de BA.4/BA.5 par rapport à ceux de BA.1. Les cas de BA.4/BA.5 ont aussi déclaré une durée des signes cliniques plus longue. Le taux d'hospitalisation n'était pas significativement plus élevé pour BA.4 et BA.5 par rapport à BA.1 et la majorité des cas hospitalisés présentaient des facteurs de risque.

Tableau 1 : Classement des variants au 15/06/2022 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)		Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
Circulant	Non-circulant		
<p>21A//J (B.1.617.2//AY.*, Delta)</p> <p>Non détecté depuis Flash S22-2022 (30/05/2022)</p>	<p>20I (V1, B.1.1.7//Q.*, Alpha)</p> <p>Non détecté depuis Flash S46 (15/11/2021)</p>		<p>recombinant AY.4//BA.1 (XD)</p> <p>Non détecté depuis Flash S20-2022 (16/05/2022)</p>
<p>21K//L//M-22A//B//C (B.1.1.529//BA.*, Omicron)</p> <p>100% des séquences (Flash S22-2022)</p>	<p>20H (V2, B.1.351.*, Beta)</p> <p>Non détecté depuis Flash #19 (10/08/2021)</p>		
	<p>20J (V3, P.1//P.1.*, Gamma)</p> <p>Non détecté depuis Flash #23 (07/09/2021)</p>		

Mise à jour de l'analyse de risque au 15/06/2022. Les données indiquées concernent la France métropolitaine. La nomenclature OMS attribuée à certains variants est ajoutée entre parenthèses (alphabet grec). * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade. Enquête Flash S22-2022 réalisée le 13/06/2022 : données sur 885 séquences interprétables.

2. Connaissances disponibles sur les VOC, VOI et VUM

Ce chapitre présente les nouvelles données disponibles sur les caractéristiques et l'impact en santé publique des VOC, VOI et VUM.

2.1. VOC (variants préoccupants) circulants : Delta et Omicron

Situation épidémiologique internationale

La situation mondiale est aujourd'hui caractérisée par la **dominance du VOC Omicron à l'échelle globale**, la majorité des pays rapportant une circulation quasi exclusive d'Omicron (1). Ce variant représentait 96% (129 963 / 135 425) des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID entre le 14/05 et le 13/06/2022, contre 96% (394 263 / 407 450) pour la période du 14/04 au 13/05/2022 (données au 13/06/2022). Le **VOC Delta est aujourd'hui très peu détecté** à l'échelle internationale, avec <0,2% (19 / 135 425) des séquences déposées sur GISAID entre le 14/05 et le 13/06/2022. Ces données doivent cependant être interprétées à la lumière des différences entre les systèmes de surveillance des différents pays, en particulier les capacités de séquençage, des différentes stratégies de séquençage (représentatif et/ou ciblé), les délais de soumission et les biais de sélection des échantillons.

Caractéristiques du VOC Omicron

Le variant Omicron est caractérisé par un **avantage de transmission** par rapport aux variants circulant précédemment. Une part de cet avantage de transmissibilité est intrinsèque à Omicron, qui présente une infection préférentielle des voies aériennes supérieures, des mécanismes d'entrée cellulaire spécifiques, une cinétique d'infection différente et une stabilité accrue dans l'environnement (2-6).

Un facteur majeur de la compétitivité d'Omicron est son important échappement à la réponse immunitaire, comme illustré par la séroneutralisation réduite d'Omicron par les anticorps post-vaccinaux et post-infection. Les estimations d'efficacité vaccinale (EV) sont toutes en faveur d'une protection limitée contre l'infection, mais la protection reste très élevée contre les formes graves, surtout avec une dose de rappel (7). L'échappement à la réponse immunitaire d'Omicron est aussi associé à des taux de réinfection par Omicron (suite à une infection préalable par un autre variant) plus élevés que pour les variants circulant précédemment (8).

La présentation clinique des infections par Omicron diffère de celle des variants circulant précédemment : l'anosmie (perte d'odorat) et l'agueusie (perte de goût) sont moins fréquentes et les formes sévères sont plus rares (9). La diminution importante du taux d'hospitalisation associée à Omicron par rapport aux autres variants est un facteur majeur limitant son impact en santé publique (10). Cette sévérité moindre est portée en partie par l'immunité préexistante dans la population, qui reste protectrice contre les formes sévères (11). Une étude plus récente menée aux Etats-Unis a estimé, après correction de co-facteurs (tels que la date du test, l'âge, le sexe, l'ethnie, la région de résidence, le statut vaccinal et les antécédents d'infection), des risques d'hospitalisation et de décès presque identiques entre la vague Omicron et les vagues précédentes, concluant à une sévérité intrinsèque d'Omicron similaire aux variants précédents (12). Ces études comparant les vagues successives sont cependant à prendre avec précautions car les périodes d'études peuvent être très dissemblables, en particulier en terme de couverture vaccinale dans la population.

En termes de traitements, les études sur l'efficacité des anticorps monoclonaux font état d'une activité neutralisante conservée pour trois anticorps monoclonaux à large activité neutralisante (Sotrovimab, S2X259 et S2H97) mais d'une réduction de l'efficacité des autres (13). Aucune différence d'efficacité des antiviraux n'a été rapportée. Enfin, l'efficacité des tests de diagnostic (PCR ou antigéniques) ne semble pas être réduite pour Omicron.

En résumé, les trois caractéristiques majeures d'Omicron sont sa transmissibilité élevée, son échappement immunitaire et sa moindre sévérité (liée en partie à une EV conservée contre les formes sévères). Des informations plus 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).

Sous-lignages du VOC Omicron

Au 13/06/2022, le VOC Omicron inclut un lignage parental (B.1.1.529, clade 21M) et cinq sous-lignages : BA.1 (clade 21K), BA.2 (clade 21L), BA.3 (clade 21M), BA.4 (clade 22A) et BA.5 (clade 22B). Des recombinaisons entre différents sous-lignages d'Omicron ont également été définies. Etant donné l'intensité de la circulation d'Omicron dans le monde, une diversification génétique au sein de ce variant et l'apparition progressive de sous-lignages est un phénomène attendu. Le premier sous-lignage d'Omicron ayant circulé est BA.1, et il a été remplacé au début de l'année 2022 par BA.2 (qui possède un avantage de transmissibilité sur BA.1). Aujourd'hui, **le sous-lignage BA.2 est majoritaire à l'échelle mondiale avec 93%** des séquences déposées sur GISAID entre le 14/05 et le 13/06/2022, contre plus de 99% entre le 14/04 et le 13/05/2022 (données cov-spectrum.org au 13/06/2022). Le sous-lignage BA.3 est peu détecté, avec seulement 846 séquences disponibles au total (source : GISAID au 13/06/2022). Les sous-lignages BA.4 et BA.5 ont été identifiés début avril 2022 en Afrique du Sud (14). Au 13/06/2022, BA.4 et BA.5 représentaient respectivement 3% et 6% des séquences déposées sur GISAID entre le 14/05 et le 13/06/2022, contre 0,8% pour BA.4 et 0,7% pour BA.5 entre le 14/04 et le 13/05/2022. Ces deux sous-lignages sont assez similaires à BA.2 mais leur protéine Spike possède en plus les mutations L452R, F486V, la réversion R493Q et la délétion en position 69/70. Trois sous-lignages de BA.4 (BA.4.1, BA.4.1.1 et BA.4.1.2) et 15 sous-lignages de BA.5 (13 BA.5.*, BE.1 et BF.1) ont été définies au 13/06/2022 (15).

Trois sous-lignages d'Omicron font l'objet d'un suivi particulier : **BA.2.12.1, BA.4 et BA.5**, qui portent des mutations en position L452 (L452Q pour BA.2.12.1 et L452R pour BA.4 et BA.5). Comme la mutation L452R

a été identifiée comme un des facteurs majeurs de la transmissibilité accrue de Delta, il est important d'évaluer quel sera l'impact de mutations en positions L452 dans un contexte génétique Omicron. BA.2.12.1 a été initialement détecté aux Etats-Unis où il a remplacé BA.2 et représente aujourd'hui plus de 60% des séquences (16). BA.2.12.1 a ensuite diffusé dans d'autres pays et sa détection à l'échelle mondiale est en augmentation, avec 29% des séquences déposées sur GISAID entre le 14/05 et le 13/06/2022 contre 12% entre le 14/04 et le 13/05/2022 (données au 13/06/2022). Depuis leur détection en Afrique du Sud, BA.4 et BA.5 ont rapidement remplacé BA.2 dans le pays (68% de BA.4 et 22% de BA.5 sur le mois de mai 2022) et ont été associés à une cinquième vague épidémique (17). Cette vague a cependant été courte (moins de 8 semaines), de faible intensité (pic autour de 10 000 cas par jour contre 30 000 cas par jour pour la vague BA.1) et avec un impact hospitalier limité (<3 500 admissions par semaine au pic, contre presque 10 000 pour la vague BA.1) (18, 19). Au Portugal, BA.5 est aujourd'hui majoritaire, avec 69% en S21 (20). BA.5 a été associé à une reprise épidémique dans le pays, mais le pic de cette vague débutée fin avril semble aujourd'hui passé. Si cela se confirme, l'amplitude de la vague aura été bien moindre que la précédente. Dans d'autres pays, on observe une augmentation de la circulation de BA.4, BA.5 et BA.2.12.1, soit avec un de ces trois variants dominant (BA.5 en Espagne/Allemagne/Danemark, BA.2.12.1 dans les pays américains), soit avec une croissance parallèle des trois sous-lignages (Israël/Pays-Bas/ Royaume-Uni) (21).

Ces dynamiques de diffusion de BA.2.12.1, BA.4 et BA.5 suggèrent par contre qu'ils possèdent un avantage par rapport à BA.2. Les équipes de UKHSA ont réalisé des estimations du taux de croissance de BA.4 et BA.5 par rapport à BA.2 dans différents pays à partir des données de séquençage internationales et ont trouvé des taux de croissance similaires à ceux de BA.2 par rapport à BA.1. Cependant, ces calculs sont basés sur un petit nombre de cas et il existe un degré élevé d'incertitude (22). Des études sont en cours pour évaluer si certaines caractéristiques de ces sous-lignages, en particulier en termes de transmissibilité et d'échappement à la réponse immunitaire, peuvent expliquer cette dynamique, ou si cette dernière est liée à des facteurs extrinsèques (comme la couverture vaccinale ou l'adhésion aux mesures de prévention non pharmaceutiques). Deux études ont montré une augmentation de l'activité fusogène de BA.4/BA.5 par rapport à BA.2 (23, 24). Si la fusogénicité est un facteur pouvant influencer sur la transmissibilité d'un variant, son impact est difficile à estimer et, dans le cas de BA.4 et BA.5, reste encore inconnu.

Des travaux *in vitro* récemment publiés en pre-print (non relus par des pairs) se sont intéressés à la neutralisation de BA.4, BA.5 et/ou BA.2.12.1 par des anticorps post-vaccinaux et/ou post-infectieux (23-31). Certaines de ces études concluent à une neutralisation diminuée de ces trois sous-lignages par rapport à BA.1 et dans une moindre mesure par rapport à BA.2, en particulier par les sérums d'individus précédemment infectés mais aussi par ceux d'individus vaccinés. Cependant, ces interprétations sont à prendre avec précaution car elles sont basées sur peu de tests et l'amplitude des différences entre les variants est faible par rapport à la dispersion au sein de ces groupes. Des études épidémiologiques sont nécessaires pour estimer plus précisément l'EV contre BA.2.12.1, BA.4 et BA.5, mais elles ne pourront être réalisées qu'avec un certain recul sur l'émergence de ces sous-lignages. BA.5 est associé au Portugal à une proportion de réinfections plus importante, mais la part relative du variant et du contexte (en particulier lié à la diminution de l'immunité au cours du temps) sur ce phénomène est encore à évaluer (32). Nous n'avons à ce jour toujours pas de données sur la probabilité de réinfection par BA.4/BA.5 après une infection par BA.2. Etant donnée la proximité génétique entre ces trois sous-lignages, une protection croisée est attendue (33).

Les données accumulées dans plusieurs pays n'ont pas observé d'augmentation de la sévérité associée à BA.4 et BA.5 (33). Selon le dernier rapport épidémiologique de l'ECDC, rien n'indique actuellement un quelconque changement de gravité pour des cas infectés par BA.4 ou BA.5 par rapport aux autres sous-lignages d'Omicron (34). Une étude réalisée sur un modèle *in vivo* de hamster a conclu que BA.4/BA.5 étaient plus pathogène que BA.2, mais ces résultats sont à prendre avec précaution (23). Le modèle hamster est difficilement transposable chez l'homme, les virus utilisés portent la Spike de BA.4/BA.5 mais le reste du génome de la souche indienne (Wuhan) et cette étude a été réalisée sur un très faible nombre de sujets. Pour ce qui est des options thérapeutiques, sur les huit anticorps monoclonaux thérapeutiques différents testés

dans une étude, un seul (cilgavimab) a montré une baisse d'efficacité neutralisante supplémentaire pour BA.4/BA.5 par rapport à BA.2 (35).

2.2. VOC (variants préoccupants) non-circulants : Alpha, Beta et Gamma

A l'international, **Alpha, Beta et Gamma n'ont pas été détectés** sur la période du 14/05 au 13/06/2022 (sur 135 425 séquences). Pour plus d'informations sur les caractéristiques de ces variants, se référer aux Tableaux 5, 6 et 7 de l'[analyse de risque du 28/07/2021](#).

2.3. VOI (variants à suivre) : déclassement de B.1.640

Le **variant 20A/C (B.1.640)** a été classé VOI depuis l'analyse de risque du 05/01/2022 en raison de sa circulation constante en France et d'un échappement plus important à la réponse immunitaire par rapport à Delta. Cependant, ce dernier n'a pas été détecté en France depuis la semaine S06-2022 (source : EMERGEN au 13/06/2022, toutes indications de séquençage confondues). B.1.640 a été peu détecté hors de France et la dernière séquence provenant d'un autre pays a une date de prélèvement au 24/01/2022 (d'après la base de données internationale GISAID au 13/06/2022). Etant donné l'absence de détection de ce variant en France et à l'internationale depuis plus de 16 semaines, ce variant est déclassé et n'est plus considéré comme VOI.

2.4. VUM (variants en cours d'investigation) : XD

La majorité du génome du **recombinant XD** correspond au sous-lignage AY.4 du VOC Delta, et une large portion du gène S (codant pour la protéine Spike) correspond au sous-lignage BA.1 du VOC Omicron. Hors de France, le variant XD n'est plus détecté depuis le 16/02/2022 (d'après GISAID au [13/06/2022](#)).

3. Evolution de la détection des mutations d'intérêt ciblées par le criblage en France

Une description de la stratégie de criblage déployée en France et de ses évolutions au cours du temps est disponible dans la section 3.1 de l'[analyse de risque variants du 05/01/2022](#). Les données de criblage sont disponibles en Open Data sur [GEODES](#) et [data.gouv](#). Les indicateurs suivis sont la présence de la mutation E484K (A1), la présence de mutations en position L452 (C1) et la présence d'une mutation associée à Omicron (del69-70 et/ou K417N et/ou S371L-S373P et/ou Q493R, D1).

- La proportion de détection de la **mutation E484K (A1)** se maintient à des niveaux très faibles depuis le début du mois d'août ; elle était de 0,1% en S22 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation ;
- La proportion de détection de **mutations en position L452 (L452R ou L452Q, C1)** est en augmentation depuis mi-avril. En S22, les mutations en position L452 étaient détectées dans 27,8% des prélèvements criblés pour cette mutation (contre 12,4% en S21) ;
- La proportion de prélèvements en France ayant un **résultat de criblage compatible avec Omicron (D1)** en S22 était de 97,6% (contre 97,5% en S21).

Jusqu'ici le criblage C1 était utilisé comme un proxy de la circulation du variant Delta, car la mutation L452R était portée ultra-majoritairement par ce variant. Aujourd'hui, certains sous-lignages d'Omicron portant la mutation L452R (ou L452Q, aussi reconnue par le criblage C1) ont émergé, dont les sous-lignages BA.4 et BA.5 mais aussi les sous-lignages de BA.2 BA.2.11 et BA.2.12.1. L'augmentation des prélèvements criblés C1 depuis mi-avril (27,8% en S22 contre 0,2% jusqu'à S15) correspond à celle des résultats de criblage C1D1, ce qui confirme qu'il s'agit d'Omicron portant une mutation en position L452 et non d'une résurgence de Delta

(Figure 1). Cependant, les données de criblage ne permettent pas de distinguer BA.4 et BA.5 des autres sous-lignages d'Omicron porteurs de mutations en position L452, dont BA.2.12.1.

Les résultats de criblages de toutes les régions de France métropolitaine et tous les DROM indiquent une dominance d'Omicron et une augmentation des sous-lignages d'Omicron porteurs de mutations en position L452. La proportion de résultats C1 en S22 variait entre 28% et 46% en France métropolitaine et était de 7% à Mayotte, 5% à la Réunion, 7% en Guyane, 19% à la Guadeloupe et 62% en Martinique. Une augmentation de l'incidence est observée dans toute la France métropolitaine, mais les départements ayant la plus forte hausse ne sont pas forcément ceux avec le taux de tests criblés C1 le plus important.

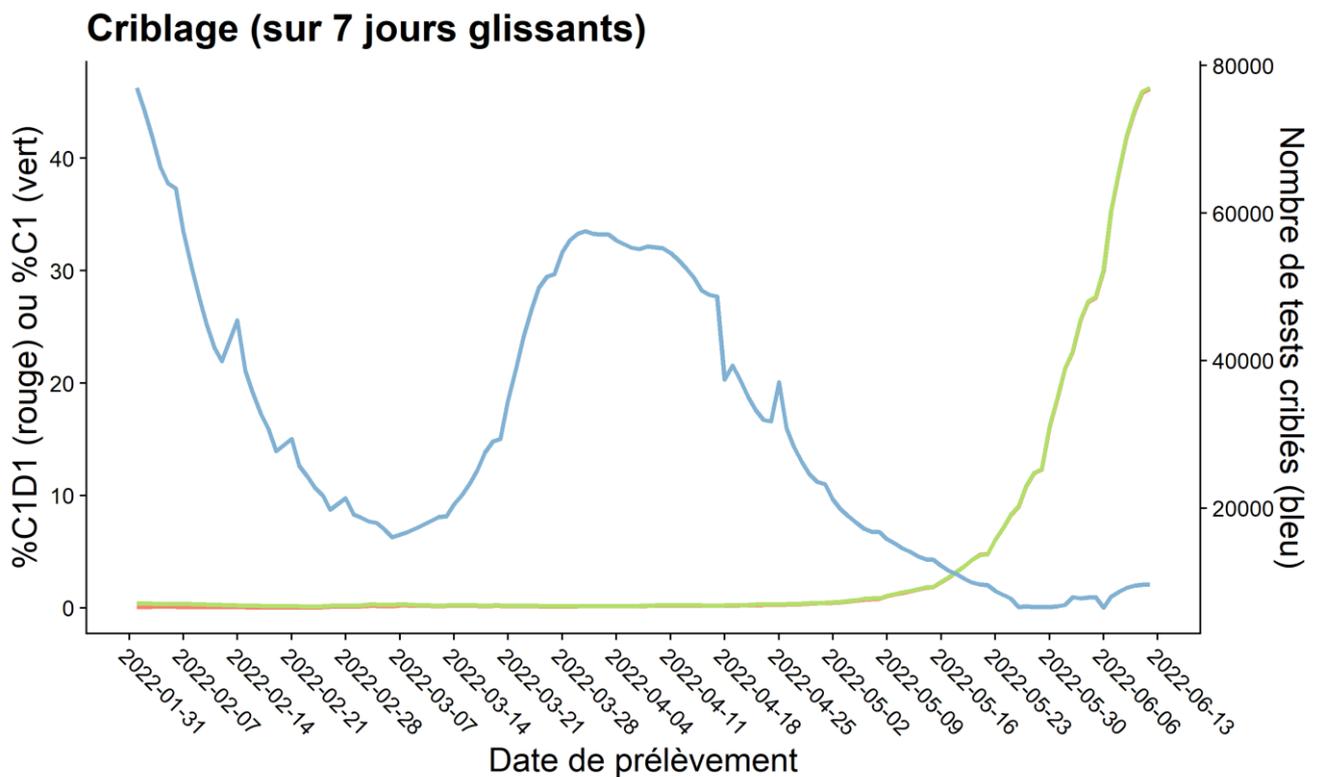


Figure 1 : Proportions de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés C1 (présence de mutations en position L452, courbe verte) et C1D1 (présence de mutation en position L452 et d'une mutation spécifique d'Omicron, courbe rouge), et nombre total de tests criblés (courbe bleue), par semaine de prélèvement (source : SIDEF, au 15/06/2022).

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

4.1. En France métropolitaine

VOC circulants

Le **VOC Omicron domine actuellement en France**. Depuis la semaine S05, il représente plus de 99% des prélèvements séquencés dans le cadre des enquêtes Flash (Tableau 2 et Figure 2). D'après l'enquête Flash S22-2022 (30/05), il représentait 100% des séquences interprétables en France métropolitaine (sur 885 séquences interprétables, données non consolidées de la base EMERGEN au 13/06/2022). Le VOC Delta, qui a dominé de juillet à mi-décembre 2021, représente moins de 0,1% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S08-2022 (21/02) avec les deux derniers cas détectés dans Flash S15-2022 et S21-2022.

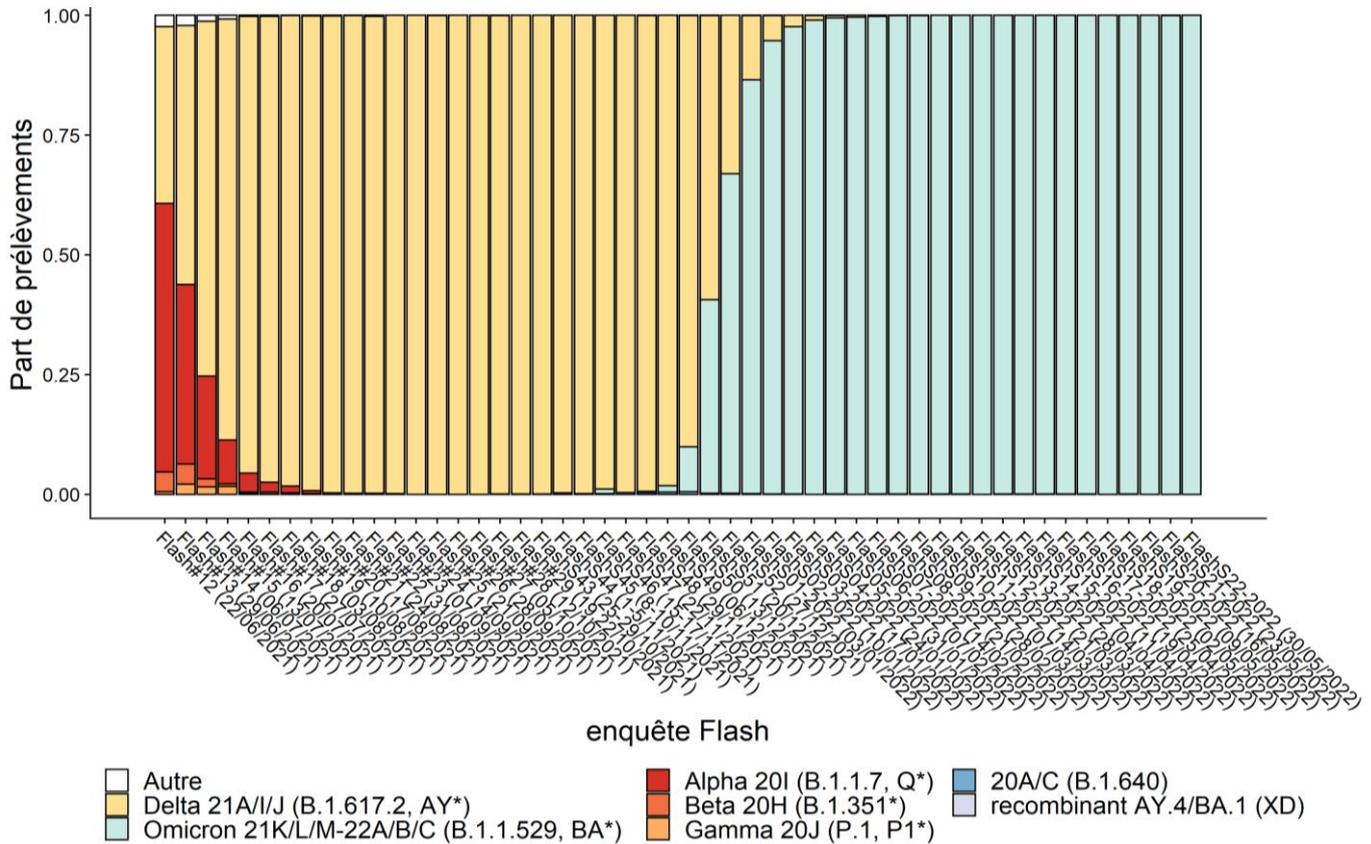


Figure 2 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 13/06/2022). Les données Flash S21-2022 et Flash S22-2022 sont préliminaires.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S18 - Flash S22-2022, France métropolitaine. * indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

Variant	Classement	Flash S18 (02/05/2022)		Flash S19 (09/05/2022)		Flash S20 (16/05/2022)		Flash S21# (23/05/2022)		Flash S22# (30/05/2022)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Delta 21A/I/J (B.1.617.2, AY*)	VOC circulant	0	0	0	0	0	0	1	<0,1	0	0
Omicron 21K/L/M-22A/B/C (B.1.1.529, BA*)	VOC circulant	3740	100,0	3664	>99,9	2024	100,0	1455	>99,9	885	100
Alpha 20I (B.1.1.7, Q*)	VOC non-circulant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Beta 20H (B.1.351*)	VOC non-circulant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gamma 20J (P.1, P.1*)	VOC non-circulant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20A/C (B.1.640)	VOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Recombinant AY.4/BA.1 (XD)	VUM	0	0	2	<0,1	0	0	0	0	0	0

Nombre de séquences interprétables : Flash S18 : 3 740; Flash S19 : 3 666; Flash S20 : 2 024; Flash S21 : 1 455; Flash S22 : 885

Les données de Flash S21 et Flash S22 sont préliminaires

Au sein du VOC Omicron, le **sous-lignage BA.2 est majoritaire en France**, avec 54% des séquences interprétables de l'enquête Flash S22-2022 et 72% en incluant ses sous-lignages (30/05/2022, Figure 3). Au sein du sous-lignage BA.2, la majorité des séquences ne sont pas classées en sous-lignages et les sous-lignages les plus détectés sont BA.2.9 (8,3%), BA.2.12.1 (4,4%) et BA.2.3 (1,8%). La détection du sous-lignage BA.2.12.1 est en augmentation sur les dernières enquêtes Flash (4,4% au cours de Flash S22-2022 vs 3,4% pour Flash S21-2022). Au total, 172 séquences correspondant à BA.3 ont été identifiées au cours d'enquêtes Flash (données EMERGEN au 13/06/2022).

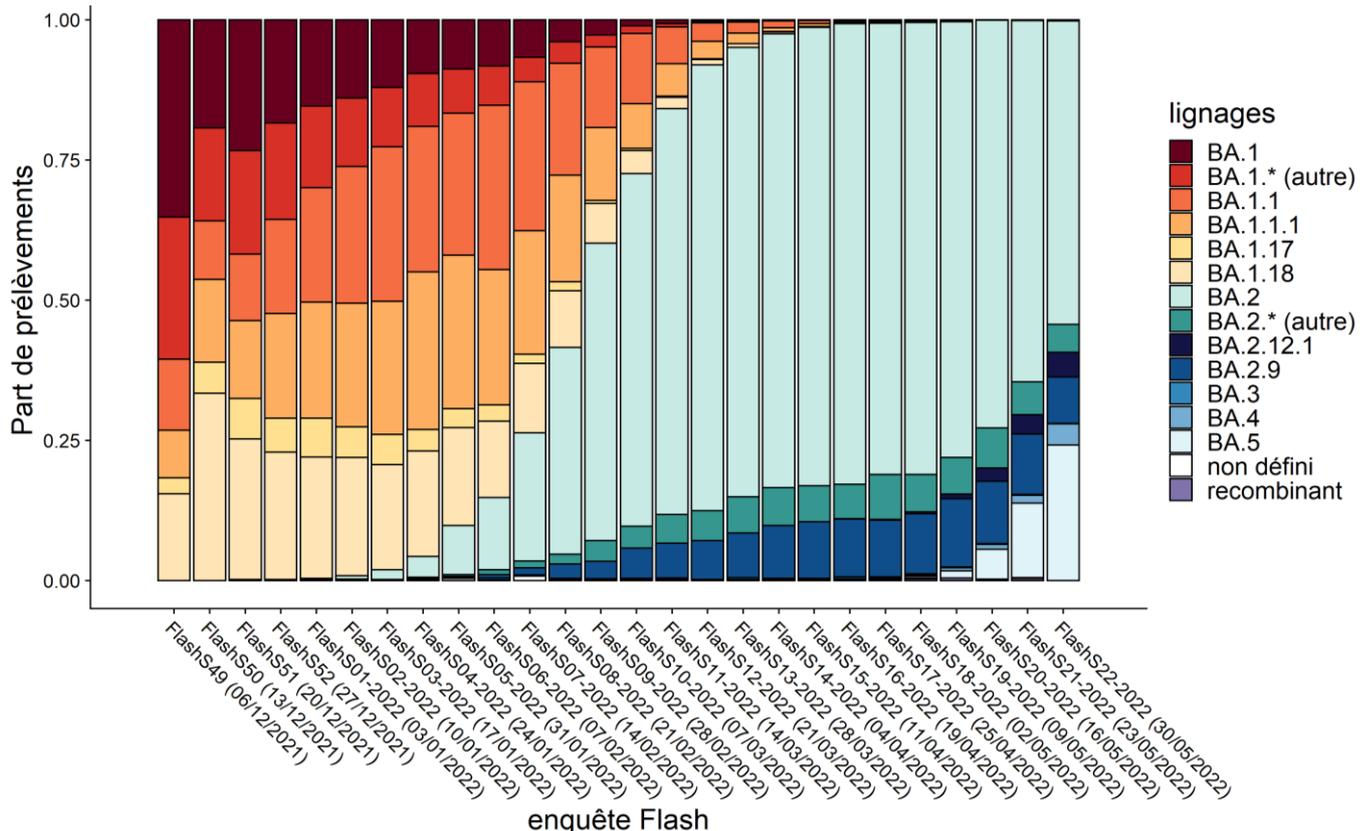


Figure 3 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash (source : EMERGEN, au 13/06/2022). Les sous-lignages de BA.1 et BA.2 qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « BA.1.* (autres) » et « BA.2.* (autres) ». Les recombinants BA.1/BA.2 sont regroupés dans la catégorie « recombinants ».

Les **sous-lignages BA.4 et BA.5 d'Omicron** font l'objet d'une surveillance renforcée par les laboratoires du consortium EMERGEN, le CNR et Santé publique France. Au 13/06/2022, on observe un remplacement progressif de BA.2 par BA.5, qui représentait 24,2% des séquences interprétables de Flash S22-2022 (contre 13,3% pour Flash S21-2022). La détection de BA.4 est aussi en augmentation mais à des niveaux plus faibles, avec 3,7% des séquences interprétables de Flash S22-2022 (contre 1,4% pour Flash S21-2022).

VOI

Aucun variant n'est classé VOI dans cette analyse de risque.

VUM

Le **recombinant AY.4/BA.1 (XD)** a circulé en France début 2022. Il est détecté à des niveaux faibles depuis début janvier et n'a plus été détecté depuis Flash S20-2022.

4.2. Dans les DROM

On retrouve aujourd'hui la **prédominance d'Omicron dans tous les DROM** :

- **En Martinique**, Omicron représente 100% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S04-2022 (sur 491 séquences interprétables). BA.2 est le sous-lignage majoritaire avec plus de 60% des séquences interprétables depuis Flash S13-2022 (Flash S22-2022 n'étant pas encore consolidée en Martinique). Le premier cas de BA.5 a été détecté au cours de Flash S10-2022 et ce sous-lignage augmente depuis S21, avec 12 cas détectés au cours de Flash S21-2022. D'après les données de criblage, la part des variants portant des mutations en position L452 (C1) augmente également, avec 74.5% des prélèvements criblés en S23, contre 61% en S22 et 37% en S21. Les données de séquençage laissent penser que ces criblages C1 correspondent à BA.5, ce qui reste à confirmer dans les prochaines enquêtes Flash. L'installation de ce nouveau sous-lignage du variant Omicron se confirme en Martinique et a coïncidé avec une augmentation des cas, la levée des mesures de gestion (fin de l'état d'urgence sanitaire le 31 mars 2022) et avec une forte reprise des activités festives, privées et publiques. Au 8 juin 2022, il n'y a pas encore eu d'augmentation significative des nouvelles hospitalisations, mais la situation du système hospitalier local est actuellement préoccupante.
- **En Guadeloupe**, Omicron représente 100% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S05-2022 (sur 305 séquences interprétables). BA.2 et BA.2.9 sont les sous-lignages d'Omicron les plus fréquemment détectés et représentent plus de 80% des séquences interprétables depuis Flash S12-2022. A noter que ces proportions sont basées sur un faible nombre d'échantillons. Deux cas de BA.4 et un BA.5 ont été détectés par séquençage au cours des enquêtes Flash S18-2022 et Flash S22-2022, respectivement ;
- En **Guyane**, les 365 prélèvements séquencés dans le cadre d'enquêtes Flash depuis Flash S03-2022 correspondent au variant Omicron. Le sous-lignage d'Omicron BA.2 est majoritaire en Guyane, avec plus de 80% des séquences interprétables depuis Flash S17-2022. Cinq cas de BA.5 ont été identifiés depuis Flash S18-2022, les faibles effectifs ne permettant pas encore de déterminer les tendances d'évolution de BA.5 ;
- A **La Réunion**, Omicron est le seul variant détecté au cours d'enquêtes Flash depuis Flash S06-2022 (sur un total de 1 454 séquences interprétables). Le sous-lignage d'Omicron majoritaire est BA.2, avec plus de 90% depuis Flash S14-2022. Un cas de BA.2.12.1 a été détecté dans Flash S16-2022 et un cas de BA.5 dans Flash S21-2022 ;
- A **Mayotte**, le nombre de prélèvements séquencés dans le cadre d'enquêtes Flash est faible, mais seul Omicron a été détecté depuis Flash S02-2022, ce qui est en ligne avec les résultats de criblage D1 (>85% depuis février 2022).

4.3. Investigation des cas de BA.4 et BA.5

Les cas de BA.4 et BA.5 confirmés par séquençage ou possibles (liés à un cas confirmé) ont été investigués par les cellules régionales de Santé publique France pour évaluer les caractéristiques de ces deux sous-lignages. Au 13/06/2022, 73 cas d'infection par le variant BA.4 (67 cas confirmés et 6 cas possibles) et 228 cas d'infection par le variant BA.5 (210 cas confirmés et 18 cas possibles) ont été investigués par les cellules régionales de Santé publique France à l'aide d'un questionnaire standardisé. Ce questionnaire ayant déjà été utilisé au cours de l'émergence d'Omicron BA.1 pour investiguer les premiers cas en France, les caractéristiques des cas d'infections par BA.4 et BA.5 ont pu être comparées à celles des cas d'infections par BA.1 (9). La date de prélèvement du cas le plus ancien était le 28/03/2022 et la première investigation a été effectuée le 06/04/2022. Les régions ayant investigués le plus de cas sont : la Bretagne (6 cas BA.4 et 55 cas BA.5), l'Occitanie (6 cas BA.4 et 30 cas BA.5) et l'Auvergne-Rhône-Alpes (10 cas BA.4 et 18 cas BA.5, Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques de 301 cas possibles ou confirmés d'infection par les sous-lignages BA.4 ou BA.5

Caractéristiques	BA.4 et BA.5		BA.4		BA.5		
	N	%	N	%	N	%	
Région (n=301)	Auvergne-Rhône-Alpes	28	9,3%	10	13,7%	18	7,9%
	Bourgogne-Franche-Comté	26	8,6%	9	12,3%	17	7,5%
	Bretagne	61	20,3%	6	8,2%	55	24,1%
	Centre-Val de Loire	14	4,7%	2	2,7%	12	5,3%
	Corse	7	2,3%	0	0%	7	3,1%
	Grand Est	15	5%	11	15,1%	4	1,8%
	Guyane	1	0,3%	0	0%	1	0,4%
	Hauts-de-France	21	7%	4	5,5%	17	7,5%
	Île-de-France	16	5,3%	5	6,8%	11	4,8%
	La Réunion	3	1%	2	2,7%	1	0,4%
	Martinique	17	5,6%	0	0%	17	7,5%
	Normandie	13	4,3%	6	8,2%	7	3,1%
	Nouvelle-Aquitaine	28	9,3%	7	9,6%	21	9,2%
	Occitanie	36	12%	6	8,2%	30	13,2%
	Pays de la Loire	2	0,7%	1	1,4%	1	0,4%
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	13	4,3%	4	5,5%	9	3,9%
	Sexe (n=299)	Femmes	174	58,2%	45	61,6%	129
Hommes		125	41,8%	28	38,4%	97	42,9%
Voyage (n=297)	Oui	80	26,9%	11	15,3%	69	30,7%
	Non	217	73,1%	61	84,7%	156	69,3%
Cluster (n=292)	Oui	153	52,4%	38	53,5%	115	52%
	Non	139	47,6%	33	46,5%	106	48%
Antécédent d'infection SARS-CoV-2 (n=290)	Oui	42	14,5%	8	12,1%	34	15,2%
	Non	248	85,5%	58	87,9%	190	84,8%
Statut vaccinal (n=292)	Non vacciné	61	20,9%	18	26,1%	43	19,3%
	Une dose	4	1,4%	0	0%	4	1,8%
	Deux doses	112	38,4%	26	37,7%	86	38,6%
	Trois doses	115	39,4%	25	36,2%	90	40,4%
Symptomatique (n=299)	Oui	290	97%	68	94,4%	222	97,8%
	Non	9	3%	4	5,6%	5	2,2%
Facteurs de risque (n=295)	Oui	80	27,1%	17	24,6%	63	27,9%
	Non	215	72,9%	52	75,4%	163	72,1%
Hospitalisation (n=290)	Oui	12	4,1%	2	2,9%	10	4,5%
	Non	278	95,9%	66	97,1%	212	95,5%
Soins intensifs (n=290)	Oui	0	0%	0	0%	0	0%
	Non	290	100%	68	100%	222	100%

Parmi les 301 cas d'infection par les variants BA.4 ou BA.5 investigués, le sexe ratio était de 0,7 (125 hommes pour 174 femmes). L'âge médian des cas était de 47 ans (écart inter-quartiles EIQ 30-58), le cas le plus jeune ayant 1 an et le plus âgé 97 ans (Figure 4, panel de gauche). L'âge médian était plus élevé que celui des cas d'infections par BA.1 investigués entre novembre 2021 et janvier 2022 (35 ans). La proportion des cas de BA.4 ou BA.5 ayant plus de 70 ans (15,5%) était significativement supérieure à celle des cas de BA.1 (2,7%, $p < 0,001$). Ces différences illustrent les variations des profils épidémiques au cours du temps et doivent être prises en compte dans l'analyse des résultats.

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 11 cas d'infection par le variant BA.4 (15,3%) et 69 cas d'infection par le variant BA.5 (30,7%). Parmi eux, 37 étaient liés au Portugal et 6 à l'Afrique du Sud. La part des cas investigués associés à des clusters était de 52,4%.

Quarante-deux cas d'infection par les variants BA.4 ou BA.5 ont rapporté une précédente infection par le SARS-CoV-2 (14,5%, Tableau 3), soit une proportion similaire aux cas d'infections par BA.1 (14%). Le délai médian entre la dernière infection et la date du test BA.4/BA.5 était de 257 jours (EIQ 117-569 jours). Le statut vaccinal était disponible pour 292 cas : 20,9% des cas investigués étaient non vaccinés, 1,4% vaccinés une dose, 38,4% vaccinés deux doses et 39,4% vaccinés trois doses. La proportion des cas infectés par BA.4 ou BA.5 ayant reçu trois doses de vaccin était significativement plus élevée par rapport aux cas infectés par BA.1 (38,2% contre 4,7%, $p < 0,001$). Mais cette différence est plus probablement liée aux différentes périodes d'investigations pour les deux variants (avril-mai 2022 pour BA.4 et BA.5, novembre 2021-janvier 2022 pour BA.1) et l'augmentation de la population vaccinée trois doses entre ces deux périodes. Le délai médian entre l'administration de la dernière dose et la date du test positif était de 167 jours (EIQ 126-310 jours).

Seuls 9 cas investigués (3%) étaient asymptomatiques (4 BA.4 et 5 BA.5), soit une proportion moins importante que pour les cas de BA.1 (10,9%). Les différentes périodes d'études, en particulier les modifications des comportements vis-à-vis du recours au test, pourraient expliquer ces différences. Les signes cliniques les plus fréquents étaient asthénie/fatigue (75,7%), toux (58,3%), fièvre (58,3%), céphalées (52,1%) et écoulement nasal (50,7%, Figure 4, panel de droite). Les cas de BA.4 et BA.5 présentaient plus fréquemment que les cas de BA.1 un écoulement nasal (odds ratio OR 1,79, intervalle de confiance à 95% [IC95 1,22-2,63]), nausées/vomissements (OR 2,39 [IC95 1,36-4,34]) diarrhée (OR 2,33 [IC95 1,27-4,43]), agueusie (OR 1,77 [IC95 1,02-3,10]) et anosmie (OR 1,88 [IC95 1,08-3,36]). La durée médiane des signes était de 7 jours (EIQ 3-10 jours), soit plus longue que pour les cas de BA.1 (4 jours [EIQ 2-7 jours]).

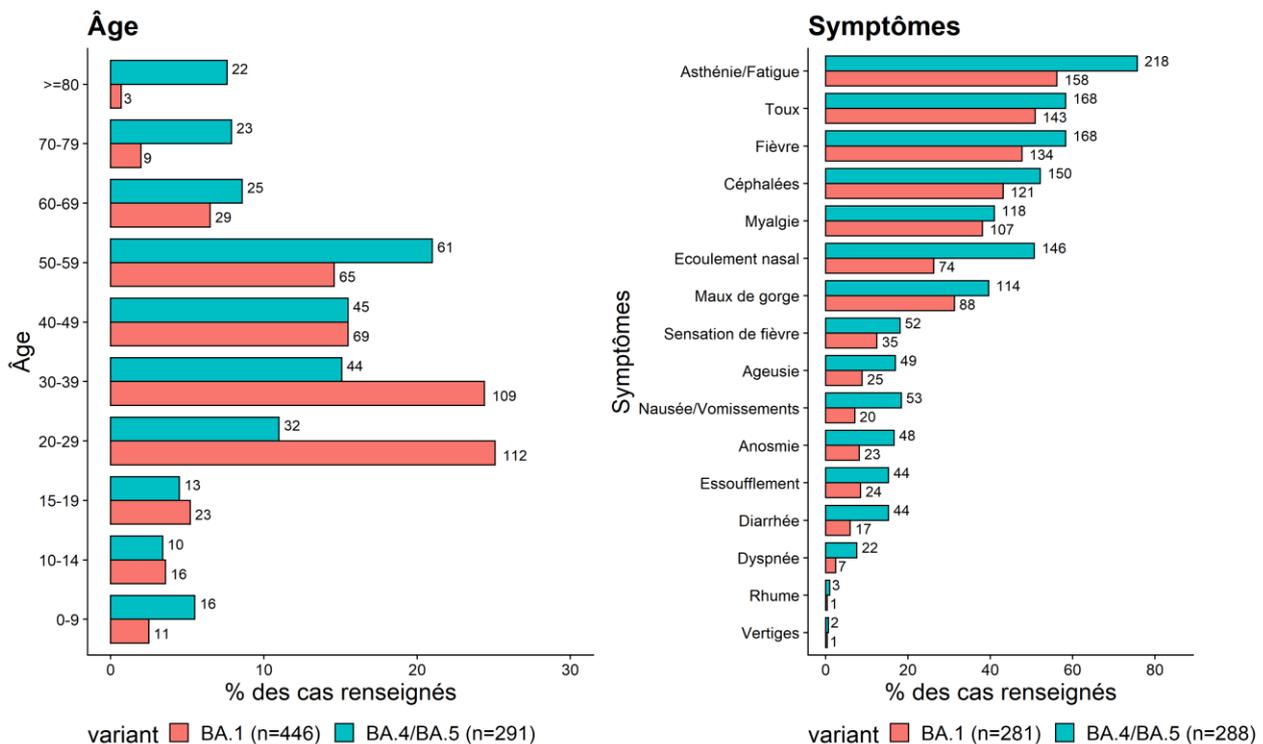


Figure 4 : Âge et symptômes des cas d'infection par BA.4 et BA.5 comparés aux cas d'infection par BA.1 précédemment investigués.

Parmi les cas investigués d'infection par BA.4 ou BA.5, douze hospitalisations, aucune admission en soin critique et aucun décès ont été rapportés. Parmi les hospitalisés, 10 présentaient des facteurs de risques et la durée médiane d'hospitalisation était de 5 jours (EIQ 2-16 jours).

En résumé, le profil démographique des cas de BA.4 et BA.5 était différent de ceux de BA.1 (en particulier une proportion plus importante de personnes âgées et rapportant des facteurs de risques), qui doit être pris en compte dans l'analyse de résultats. Les deux périodes d'études correspondent aussi à des contextes différents, en terme de situation épidémique, couverture vaccinale, l'utilisation des tests, mesures en place et comportement des populations. Environ 15% des cas de BA.4 et BA.5 ont rapporté une précédente infection par le SARS-CoV-2, soit un taux de réinfection similaire aux cas de BA.1 investigués. La probabilité de présenter anosmie et agueusie, mais aussi nausées, vomissements et diarrhée était plus élevés pour les cas de BA.4/BA.5 par rapport à ceux de BA.1. Les cas de BA.4/BA.5 ont aussi déclaré une durée des signes cliniques plus longue. Le taux d'hospitalisation n'était pas significativement plus élevé pour BA.4 et BA.5 par rapport à BA.1, et la majorité des cas hospitalisés présentaient des facteurs de risque.

En plus de ce suivi épidémiologique des cas, l'isolement de BA.4 et BA.5 a été réalisé par le CNR et le partage de ces souches est en cours afin de caractériser ces variants sur le plan virologique.

5. Conclusion au 15/06/2022

Après avoir rapidement remplacé Delta, **le VOC Omicron reste hégémonique en France et à l'international**. Delta a aujourd'hui quasiment disparu, et les recombinants Delta/Omicron (XD, XF, XS) n'ont pas largement diffusé. L'impact en santé publique d'Omicron est atténué par son association à des formes cliniques moins sévères, conduisant à un impact moindre sur le système de santé. Cependant, une composante majeure de cette moindre sévérité est l'efficacité de la réponse immunitaire (post-infection ou post-vaccinale) contre les formes graves. Il est donc essentiel de maintenir des niveaux d'immunité élevés dans la population et en particulier chez les personnes à risque.

Au sein du VOC Omicron, **un nombre croissant de sous-lignages de BA.2 sont définis afin de refléter la diversification génétique de ce variant circulant de manière soutenue**. Le sous-lignage BA.2 est encore majoritaire à l'échelle mondiale, mais trois sous-lignages sont en augmentation : BA.2.12.1, BA.4 et BA.5. Ces trois sous-lignages portent des mutations en position L452 (L452Q pour BA.2.12.1 et L452R pour BA.4 et BA.5). L452R ayant été associée chez Delta à une transmissibilité accrue, il est essentiel d'évaluer l'impact des mutations en position L452 dans le contexte génétique d'Omicron. Plusieurs pays ont vu un remplacement de BA.2 par BA.2.12.1, BA.4 ou BA.5, qui progressent parfois en parallèle. Ces dynamiques suggèrent une compétitivité plus élevée par rapport à BA.2 et similaire entre ces trois sous-lignages, la temporalité de leurs introductions impactant leurs dynamiques relatives. A ce jour, peu de données sont disponibles sur les caractéristiques de BA.2.12.1, BA.4 et BA.5. Ces trois sous-lignages sont génétiquement plus proches de BA.2 que de BA.1, et une précédente infection par BA.2 pourrait donc conférer une meilleure protection. Les données *in vitro* sont aussi en faveur d'une protection croisée entre BA.2, BA.2.12.1, BA.4 et BA.5. Aucun signal en terme de sévérité n'a été rapporté pour ces trois sous-lignages, et les investigations des cas de BA.4 et BA.5 réalisées par Santé publique France vont dans ce sens.

En France, on observe une augmentation de la détection de BA.2.12.1, BA.4 et surtout BA.5. L'incidence repart à la hausse en France métropolitaine après plusieurs semaines de baisse et la Martinique est particulièrement touchée (36). **Il est probable que BA.5 joue un rôle dans cette reprise épidémique, mais ce n'est pas le seul facteur**. La diminution de l'adhésion aux mesures barrières, l'augmentation du nombre de contacts et la diminution de la protection conférée par la vaccination ou une précédente infection ont un impact majeur sur les dynamiques épidémiques (36, 37). L'impact modéré et limité dans le temps des vagues épidémiques associées à BA.4 et BA.5 en Afrique du Sud et au Portugal est rassurant quant aux conséquences que pourrait avoir BA.5 en France. De plus, la circulation soutenue de BA.2 en France, contrairement à l'Afrique du Sud et au Portugal, pourrait avoir un effet protecteur contre BA.5 et modérer encore son impact. Il reste cependant essentiel de continuer à protéger les personnes à risque, par des rappels vaccinaux dès que nécessaire et le respect des gestes barrières.

La situation actuelle en France en termes de variants circulants est stable, avec une dominance du variant Omicron. Cependant, l'émergence de nouveaux variants est attendue, dont certains pourraient avoir des caractéristiques différentes. L'émergence des sous-lignages BA.4 et BA.5 d'Omicron, associée à un signal épidémiologique en Afrique du Sud, au Portugal et aujourd'hui en France, est l'exemple le plus récent de l'impact de l'évolution constante du SARS-CoV-2 sur le profil de la pandémie. L'hypothèse d'un futur variant dominant plus pathogène qu'Omicron, intrinsèquement ou par un échappement plus important à la réponse immunitaire, ne peut pas non plus être exclue. **Il est donc essentiel de maintenir une surveillance de qualité pour suivre la circulation du SARS-CoV-2 et identifier au plus tôt des variants émergents, afin d'être en capacité de prendre des mesures de contrôle adaptées.**

Références

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 11 May 2022, edition 91 2022 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---11-may-2022>].
2. Peacock TP, Brown JC, Zhou J, Thakur N, Newman J, Kugathasan R, et al. The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry. *bioRxiv*. 2022:2021.12.31.474653.
3. Willett BJ, Grove J, MacLean O, Wilkie C, Logan N, De Lorenzo G, et al. The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism. *medRxiv*. 2022:2022.01.03.21268111.
4. Backer JA, Eggink D, Andeweg SP, Veldhuijzen IK, van Maarseveen N, Vermaas K, et al. Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with Omicron variant compared to Delta variant in the Netherlands, 13 - 19 December 2021. *medRxiv*. 2022:2022.01.18.22269217.
5. Bouton TC, Atarere J, Turcinovic J, Seitz S, Sher-Jan C, Gilbert M, et al. Viral dynamics of Omicron and Delta SARS-CoV-2 variants with implications for timing of release from isolation: a longitudinal cohort study. *medRxiv*. 2022:2022.04.04.22273429.
6. Hirose R, Itoh Y, Ikegaya H, Miyazaki H, Watanabe N, Yoshida T, et al. Differences in environmental stability among SARS-CoV-2 variants of concern: Omicron has higher stability. *bioRxiv*. 2022:2022.01.18.476607.
7. Bruel T, Pinaud L, Tondeur L, Planas D, Staropoli I, Porrot F, et al. SARS-CoV-2 Omicron neutralization and risk of infection among elderly after a booster dose of Pfizer vaccine. *medRxiv*. 2022:2022.03.30.22273175.
8. Bastard J, Taisne B, Fignon J, Mailles A, Durand J, Fayad M, et al. Impact of the Omicron variant on SARS-CoV-2 reinfections in France, March 2021 to February 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(13).
9. Maisa A, Spaccaverri G, Fournier L, Schaeffer J, Deniau J, Rolland P, et al. First cases of Omicron in France are exhibiting mild symptoms, November 2021-January 2022. *Infectious Diseases Now*. 2022.
10. Auvigne V, Vaux S, Le Strat Y, Schaeffer J, Fournier L, Montagnat C, et al. Serious hospital events following symptomatic infection with Sars-CoV-2 Omicron and Delta variants: an exposed-unexposed cohort study in December 2021 from the COVID-19 surveillance databases in France. *medRxiv*. 2022:2022.02.02.22269952.
11. Davies M-A, Kassanje R, Rosseau P, Morden E, Johnson L, Solomon W, et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in the Omicron-driven fourth wave compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *medRxiv*. 2022:2022.01.12.22269148.
12. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*. 2022;399(10332):1303-12.
13. Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, Saliba C, Zepeda SK, Culap K, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature*. 2022;602(7898):664-70.
14. designations GP. BA.* sublineages with S:L452R and S:F486V (79 sequences as of 2022-04-05, mainly South Africa) - issue #517 2022 [Available from: <https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/517>].
15. Lineage List - cov-lineages.org 2022 [Available from: https://cov-lineages.org/lineage_list.html].
16. CDC. COVID Data Tracker, Variant proportions 2021 [Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>].
17. NGS-SA. SARS-CoV-2 Sequencing Update - Network for Genomic Surveillance in South Africa - 10 June 2022. 2022 10/06/2022.
18. NICD. COVID-19 Weekly Epidemiology Brief - National Institute for Communicable Diseases - Week ending 04 June 2022 (Week 22 of 2022). 2022 04/06/2022.

19. NICD. National COVID-19 Hospital Surveillance - National Institute for Communicable Diseases - 10 June 2022. 2022 10/06/2022.
20. SNS. Genetic diversity of the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) in Portugal - Situation report 7 June 2022. 2022 07/06/2022.
21. Chen C, Nadeau S, Yared M, Voinov P, Xie N, Roemer C, et al. CoV-Spectrum: analysis of globally shared SARS-CoV-2 data to identify and characterize new variants. *Bioinformatics*. 2021;38(6):1735-7.
22. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical Briefing 42 - 20/05/2022 2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077180/Technical-Briefing-42-20May2022.pdf.
23. Kimura I, Yamasoba D, Tamura T, Nao N, Oda Y, Mitoma S, et al. Virological characteristics of the novel SARS-CoV-2 Omicron variants including BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *bioRxiv*. 2022:2022.05.26.493539.
24. Qu P, Faraone JN, Evans JP, Zou X, Zheng Y-M, Carlin C, et al. Differential Evasion of Delta and Omicron Immunity and Enhanced Fusogenicity of SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 Subvariants. *bioRxiv*. 2022:2022.05.16.492158.
25. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *bioRxiv*. 2022:2022.04.30.489997.
26. Hachmann NP, Miller J, Collier A-rY, Ventura JD, Yu J, Rowe M, et al. Neutralization Escape by the SARS-CoV-2 Omicron Variants BA.2.12.1 and BA.4/BA.5. *medRxiv*. 2022:2022.05.16.22275151.
27. Khan K, Karim F, Ganga Y, Bernstein M, Jule Z, Reedoy K, et al. Omicron sub-lineages BA.4/BA.5 escape BA.1 infection elicited neutralizing immunity. *medRxiv*. 2022:2022.04.29.22274477.
28. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, et al. Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *bioRxiv*. 2022:2022.05.21.492554.
29. Wang Q, Guo Y, Iketani S, Li Z, Mohri H, Wang M, et al. SARS-CoV-2 Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants evolved to extend antibody evasion. *bioRxiv*. 2022:2022.05.26.493517.
30. Kurhade C, Zou J, Xia H, Liu M, Yang Q, Cutler M, et al. Neutralization of Omicron sublineages and Deltacron SARS-CoV-2 by 3 doses of BNT162b2 vaccine or BA.1 infection. *bioRxiv*. 2022:2022.06.05.494889.
31. Willett BJ, Kurshan A, Thakur N, Newman J, Manali M, Tyson G, et al. Distinct antigenic properties of the SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5. *bioRxiv*. 2022:2022.05.25.493397.
32. INSA. Monitoring of COVID-19 - report number 12. 2022 01/06/2022.
33. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 8 June 2022. 2022.
34. ECDC. Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 variants of concern BA.4 and BA.5 for the EU/EEA – 14 June 2022. ECDC: Stockholm; 2022. . 2022.
35. Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, Fujita S, Uriu K, Ito J, et al. Sensitivity of novel SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.2.11, BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 to therapeutic monoclonal antibodies. *bioRxiv*. 2022:2022.05.03.490409.
36. SpF. COVID-19 : point épidémiologique du 9 juin 2022. 2022 09/06/2022.
37. SpF. Comment évolue l'adhésion des Français aux mesures de prévention contre la Covid-19 ? Résultats de la vague 34 de l'enquête CoviPrev. 2022 09/06/2022.