
**Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par
Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires**

Mise à jour du 18/05/2022

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* » (**GISAI**D). 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 18/05/2022.....	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) : 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	8
4.1.	En France métropolitaine	8
4.2.	Dans les DROM.....	10
4.3.	Investigation des cas de BA.4 et BA.5.....	10
5.	Conclusion au 18/05/2022	13
	Références.....	14

1. Point-clés de l'analyse de risque en date du 18/05/2022

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, 1 comme VOI et 1 comme VUM ;

Surveillance par criblage des mutations d'intérêt :

- La proportion de prélèvements en France ayant un résultat de criblage compatible avec Omicron en S19 était de 98,1% pour le proxy A0C0 et de 97,9% pour le proxy D1 ;
- La mutation L452R (C1) était jusqu'ici utilisée comme un proxy de la circulation du variant Delta. Aujourd'hui, certains sous-lignages d'Omicron portant des mutations en position 452 (L452R majoritairement, mais aussi L452Q) ont émergé, dont les sous-lignages BA.4 et BA.5 mais aussi BA.2.11 et BA.2.12.1 ;
- La fréquence de détection des mutations en position L452 (C1), qui s'était stabilisée à des niveaux faibles au cours du mois de février 2022 (0,2%), est en augmentation depuis mi-avril. En semaine S19, elles étaient détectées dans 1,8% des prélèvements criblés pour ces mutations.

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 02/05/2022 ;
- Le sous-lignage d'Omicron BA.2 (incluant ses sous-lignages) est toujours très majoritaire en France, et ce dans toutes les régions : il représentait 98,7% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 02/05/2022 ;
- Les sous-lignages d'Omicron BA.4 et BA.5 font l'objet d'une surveillance renforcée, sur la base de leur profil génétique. En Afrique du Sud, où ils circulent majoritairement, ils ont remplacé BA.2 et sont associés à une nouvelle vague épidémique. Au Portugal, BA.5 semble remplacer BA.2, sans impact épidémiologique majeur à ce stade. Des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si leur impact sera similaire en France, où le contexte (en particulier le statut immunitaire de la population) est très différent ;
- En France, BA.4 et BA.5 représentaient 0,3% et 0,5% des séquences interprétables de l'enquête Flash du 02/05/2022 (S19), respectivement. Les cas confirmés (par séquençage) ou possibles (liés à un cas confirmé) d'infection par ces deux variants sont investigués par les cellules régionales de Santé publique France en collaboration avec le CNR et les laboratoires du consortium EMERGEN ;
- Le VOC Delta 21A/I/J (B.1.617.22, AY.*) n'a plus été détecté depuis l'enquête Flash du 11/04/2022. Le VOI 20A/C (B.1.640) n'a plus été détecté depuis la semaine S06-2022. Le VUM XD n'a jamais dépassé 0,1% au cours des enquêtes Flash de l'année 2022 et ne semble pas augmenter. Il continue cependant à être détecté à des niveaux faibles.

Tableau 1 : Classement des variants au 18/05/2022 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		
21A/I/J (B.1.617.2/AY.*, Delta) Non détecté depuis Flash S15-2022 (11/04/2022)	20I (V1, B.1.1.7/Q.*, Alpha) Non détecté depuis Flash S46 (15/11/2021)	20A/C (B.1.640) Non détecté depuis Flash S02-2022 (10/01/2022)	recombinant AY.4/BA.1 (XD) Non détecté dans Flash S14-2022
21K/L/M-22A/B/C (B.1.1.529/BA.*, Omicron) 100% des séquences (Flash S18-2022)	20H (V2, B.1.351*, Beta) Non détecté depuis Flash #19 (10/08/2021)		
	20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma) Non détecté depuis Flash #23 (07/09/2021)		

Mise à jour de l'analyse de risque au 18/05/2022. 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 S18-2022 réalisée le 02/05/2022 : données sur 1 764 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 97% (151 326 / 155 939) des séquences déposées sur la base de données internationale GISAID entre le 17/04 et le 16/05/2022, contre 97,9% (239 796 / 244 820) pour la période du 17/03 au 16/04/2022 (données au 16/05/2022). Le **VOC Delta est aujourd'hui très peu détecté** à l'échelle internationale, avec <0,2% (22 / 155 939) des séquences déposées sur GISAID entre le 17/04 et le 16/05/2022. 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, 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 même obtenu, 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. 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 17/05/2022, le VOC Omicron inclut un lignage parental (B.1.1.529, clade 21M) et cinq sous-lignages : BA.1 (clade 21K, dont 49 sous-lignages), BA.2 (clade 21L, dont 60 sous-lignages), BA.3 (clade 21M, dont 1 sous-lignage), BA.4 (clade 22A) et BA.5 (clade 22B). Seize 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 91%** des séquences Omicron déposées sur GISAID entre le 17/04 et le 16/05/2022, contre 89% entre le 17/03 et le 16/04/2022 (données cov-spectrum.org au 16/05/2022). Cette différence de transmissibilité semble être due à des facteurs intrinsèques et non à un échappement immunitaire plus important, et aucune différence en termes de sévérité n'a été observée (13-15). L'efficacité des anticorps monoclonaux varie entre BA.1 et BA.2, le Sotrovimab étant légèrement moins efficace contre BA.2 alors que le tixagévimab/cilgavimab (Evushield) est moins efficace contre BA.1 (16). Parmi les sous-lignages de BA.2, les sous-lignages BA.2.11 et BA.2.12.1 sont suivis de près car ils portent des mutations en position 452 (L452R ou L452Q). BA.2.11 (porteur de L452R) circule majoritairement en France, mais ne semble pas progresser ni diffuser dans d'autres pays. B.2.12.1 (porteur de L452Q) a été détecté aux Etats-Unis où il semble remplacer progressivement BA.2 et représente aujourd'hui plus de 40% des séquences (17).

Il reste cependant très peu détecté dans les autres pays, avec 12 729 des 13 715 séquences BA.2.12.1 disponibles provenant des Etats-Unis (données GISAID au 16/05/2022).

Le sous-lignage BA.3 est peu détecté, avec seulement 811 séquences disponibles au total (source : GISAID au 16/05/2022). **Les sous-lignages BA.4 et BA.5 ont été identifiés début avril 2022 en Afrique du Sud** (18). Au 16/05/2022, 1 333 séquences de BA.4 et 756 séquences de BA.5 ont été soumises sur GISAID. Ces deux sous-lignages sont assez similaires à BA.2 mais leur protéine Spike possède en plus les mutations L452R/F486V et la réversion R493Q. Ils circulent majoritairement en Afrique du Sud mais ont également été détectés dans d'autres pays (Figure 1).

BA.4 et BA.5 ont rapidement remplacé BA.2 en Afrique du Sud. BA.4 et BA.5 présentent dans ce pays un avantage de croissance de 8% et 12% par jour par rapport à BA.2, respectivement (19). Ce remplacement est aujourd'hui associé à une cinquième vague dans le pays, dans un contexte de relâchement complet des mesures de contrôle et de l'entrée dans l'hiver austral. L'impact sur les hospitalisations semble encore modéré (20). Au Portugal, le sous-lignage BA.2 est encore majoritaire (avec 62.9% des cas séquencés en fin de semaine 18), mais BA.5 croît de manière exponentielle. Sa fréquence a doublé entre les semaines 15 et 16 et atteint environ 37% à la fin de la semaine 18. D'après le service national de santé, BA.5 pourrait atteindre une fréquence d'environ 80% d'ici le 22 mai 2022, soit un taux de croissance de 13% par jour (21). Aucun cas BA.4 n'a été identifié à ce jour au Portugal. Contrairement à l'Afrique du Sud, l'incidence reste élevée mais stable, avec une diminution des hospitalisations.

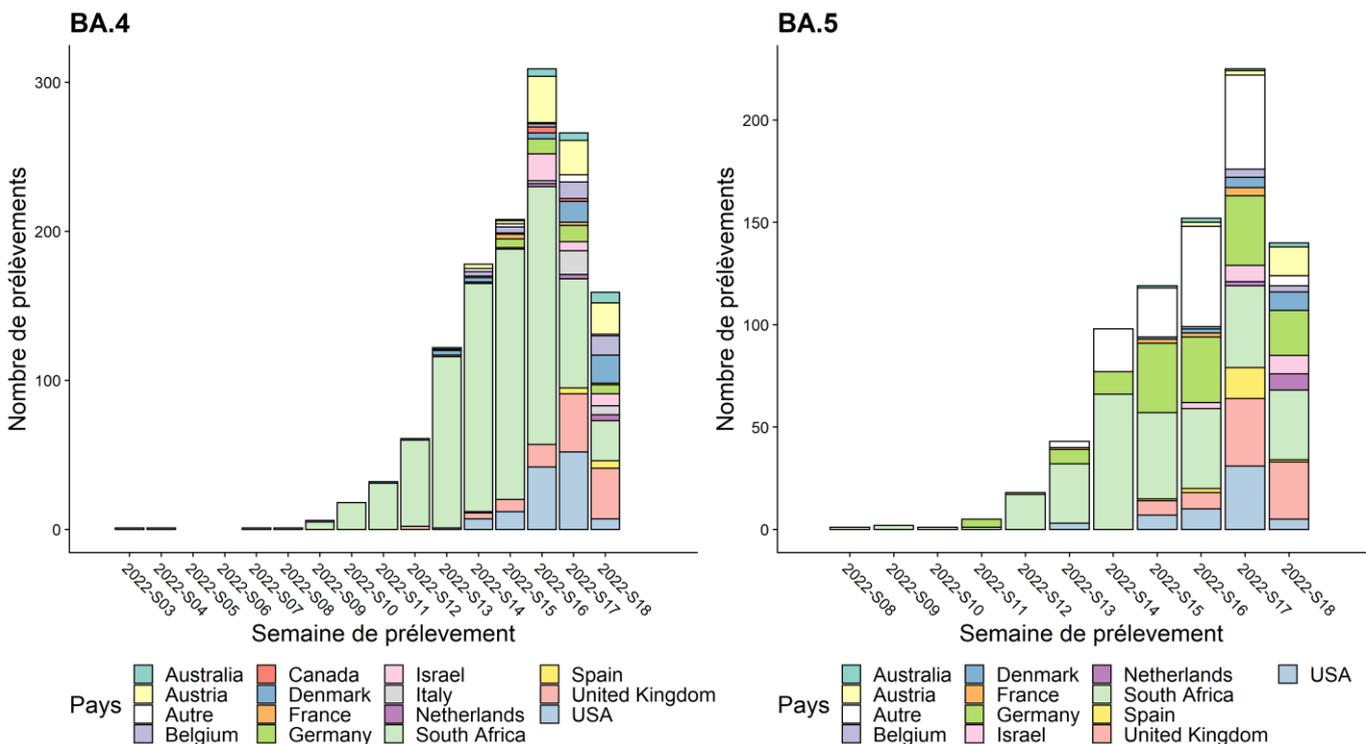


Figure 1 : Nombre de séquences correspondant aux sous-lignages BA.4 et BA.5, par pays et par semaine de prélèvement (source : GISAID, au 16/05/2022). Les pays qui ont déposé 5 séquences ou moins sont regroupés dans la catégorie « autre ». Les séquences BA.5 du Portugal n'avaient pas encore été soumises à la date de l'analyse.

Une première étude sud-africaine a testé la neutralisation de BA.4 et BA.5 par les anticorps de patients précédemment infectés par BA.1 (22). Elle était 7,6 (BA.4) et 7,5 (BA.5) fois inférieure à celle de BA.1 pour les cas non vaccinés, mais cette diminution d'efficacité de neutralisation était plus faible pour les individus

précédemment infectés par BA.1 et vaccinés (3,2 pour BA.4 et 2,6 fois pour BA.5). Une autre étude de séroneutralisation a montré une diminution de la neutralisation de BA.4 et BA.5 par rapport à BA.1 par du plasma de personnes ayant reçu 3 doses de vaccin et de convalescents BA.1 vaccinés (23). Aucune donnée n'est à ce jour disponible quant à la protection conférée par un antécédent d'infection par BA.2, génétiquement plus proche de BA.4 et BA.5. De telles études sont essentielles pour évaluer le possible impact de BA.4 et BA.5 dans les populations où, contrairement à l'Afrique du Sud, BA.2 a beaucoup circulé (comme c'est le cas en France). En ce qui concerne les anticorps monoclonaux, LY-CoV1404 (Bebtelovimab4) et COV2-2130 (Cilgavimab5) neutralisent efficacement BA.4/BA.5, mais les mutations S371F, D405N et R408S portées par ces sous-lignages compromettraient la plupart des anticorps neutralisants à large spectre.

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

A l'international, **Alpha, Beta et Gamma ont été très peu ou pas détectés** sur la période du 17/04 au 16/05/2022 (1, 0 et 0 des 155 939 séquences, respectivement). Ces quelques détections peuvent d'ailleurs être des erreurs d'assignation sur des séquences de mauvaise qualité. 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) : B.1.640

Au total, 916 séquences du **variant 20A/C (B.1.640)** ont été déposées dans la base de données internationale GISAID au [16/05/2022](#), dont 71% proviennent de France (654). La séquence la plus récente déposée sur GISAID a une date de prélèvement au 24/01/2022.

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 20/01/2022 (d'après GISAID au [16/05/2022](#)).

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](#).

En plus de la présence des mutations E484K (A1) et L452R (C1), deux profils de criblage permettant de suspecter un variant Omicron sont inclus dans les indicateurs suivis par Santé publique France : A0C0 (absence de E484K et L452R, suspicion d'Omicron) et D1 (présence de del69-70 et/ou K417N et/ou S371L-S373P et/ou Q493R, suspicion forte d'Omicron).

- 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 S19 parmi l'ensemble des tests criblés interprétables pour cette mutation ;
- La proportion de détection de **la mutation L452R (C1)**, qui était stabilisée à des niveaux faibles (0,2%) au cours du mois de février 2022, est en augmentation depuis mi-avril. En S19, L452R était détectée dans 1,8% des prélèvements criblés pour cette mutation (contre 0,8% en S18) ;
- La proportion de prélèvements en France ayant un **résultat de criblage compatible avec Omicron** en S19 était de 98,2% pour le proxy A0C0 (contre 99,1% en S18) et de 97,9% pour le proxy D1 (contre 98,0% en S18).

Ces tendances sont observées dans toutes les régions de France métropolitaine et dans tous les DROM.

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 (1,8% en S19 contre 0,2% jusqu'à S15) correspond à celle des résultats de criblage C1D1, ce qui confirme qu'il s'agit d'Omicron portant la mutation L452R et non d'une résurgence de Delta (Figure 2). Cependant, les données de criblage ne permettent pas de distinguer BA.4 et BA.5 des autres sous-lignages d'Omicron porteurs de L452R.

Cette augmentation de la proportion de tests criblés C1 sur les dernières semaines est visible dans toutes les régions de France métropolitaine. Une augmentation importante de la proportion de résultats C1 semble être observée en Martinique et est associée à un contexte global d'augmentation de la circulation virale sur l'île. A la Guadeloupe, en Guyane à La Réunion ou à Mayotte, la proportion de C1 reste encore très faible.

Criblage (sur 7 jours glissants)

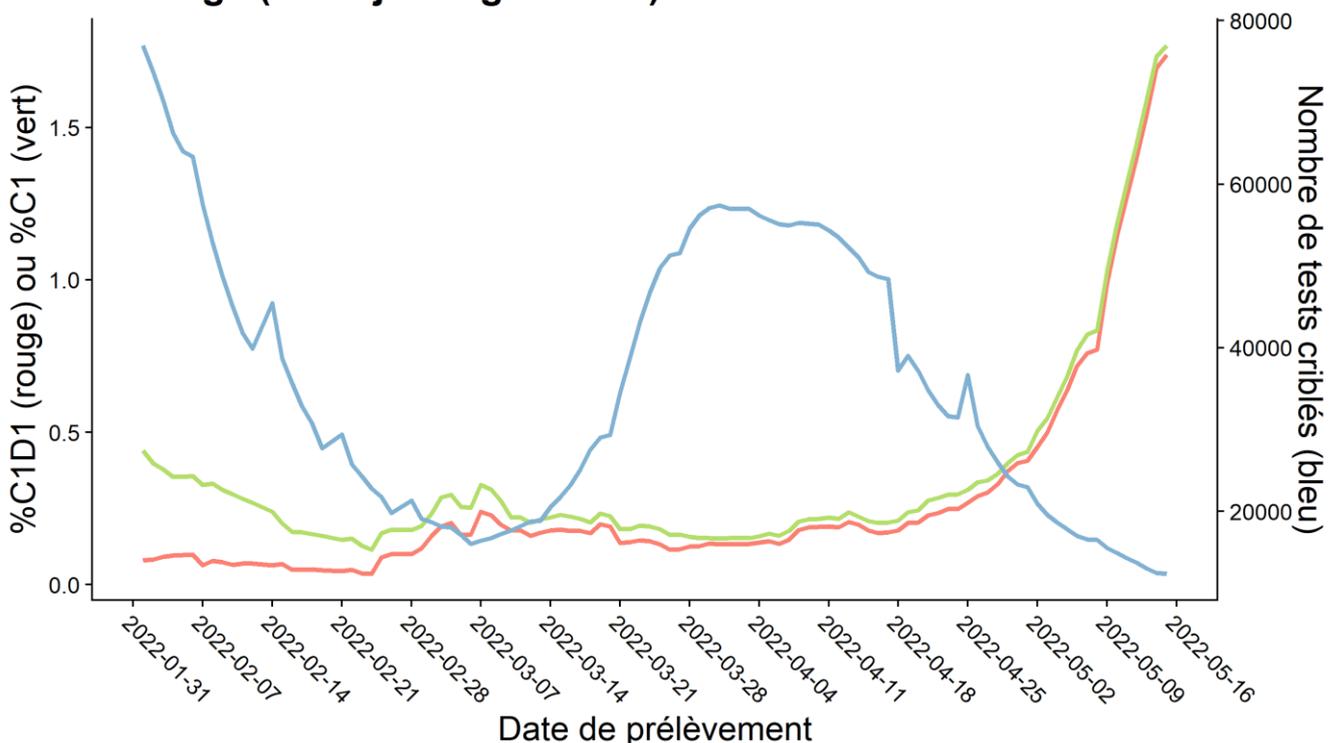


Figure 2 : Proportions de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés C1 (présence de L452R, courbe verte) et C1D1 (présence de L452R/Q et d'une mutation spécifique d'Omicron, courbe rouge), et nombre total de tests criblés (courbe bleue), par semaine de prélèvement (source : SIDEPA, au 18/05/2022).

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 3). D'après l'enquête Flash de la S18-2022 (02/05), il représentait 100% des séquences interprétables en France métropolitaine (sur 1 764 séquences interprétables, données EMERGEN au 16/05/2022). Le VOC Delta, qui a dominé de juillet à mi-décembre 2021, n'a plus été détecté depuis l'enquête Flash S15-2022 (11/04).

Au sein du VOC Omicron, **le sous-lignage BA.2 est majoritaire en France**, avec 98,7% des séquences interprétables de l'enquête Flash S18-2022 (02/05/2022, Figure 4). 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 (9,8%), BA.2.6 (2%) et BA.2.3 (2%). La fréquence de détection de BA.2.11 au cours des enquêtes Flash reste faible et semble même diminuer, avec un maximum de 0,3% pour Flash S14-2022. BA.2.12.1 est détecté en France métropolitaine mais à des niveaux faibles (0,5% des séquences interprétables de Flash S18-2022). Au total, 141 séquences correspondant à BA.3 ont été identifiées au cours d'enquêtes Flash (données EMERGEN au 16/05/2022).

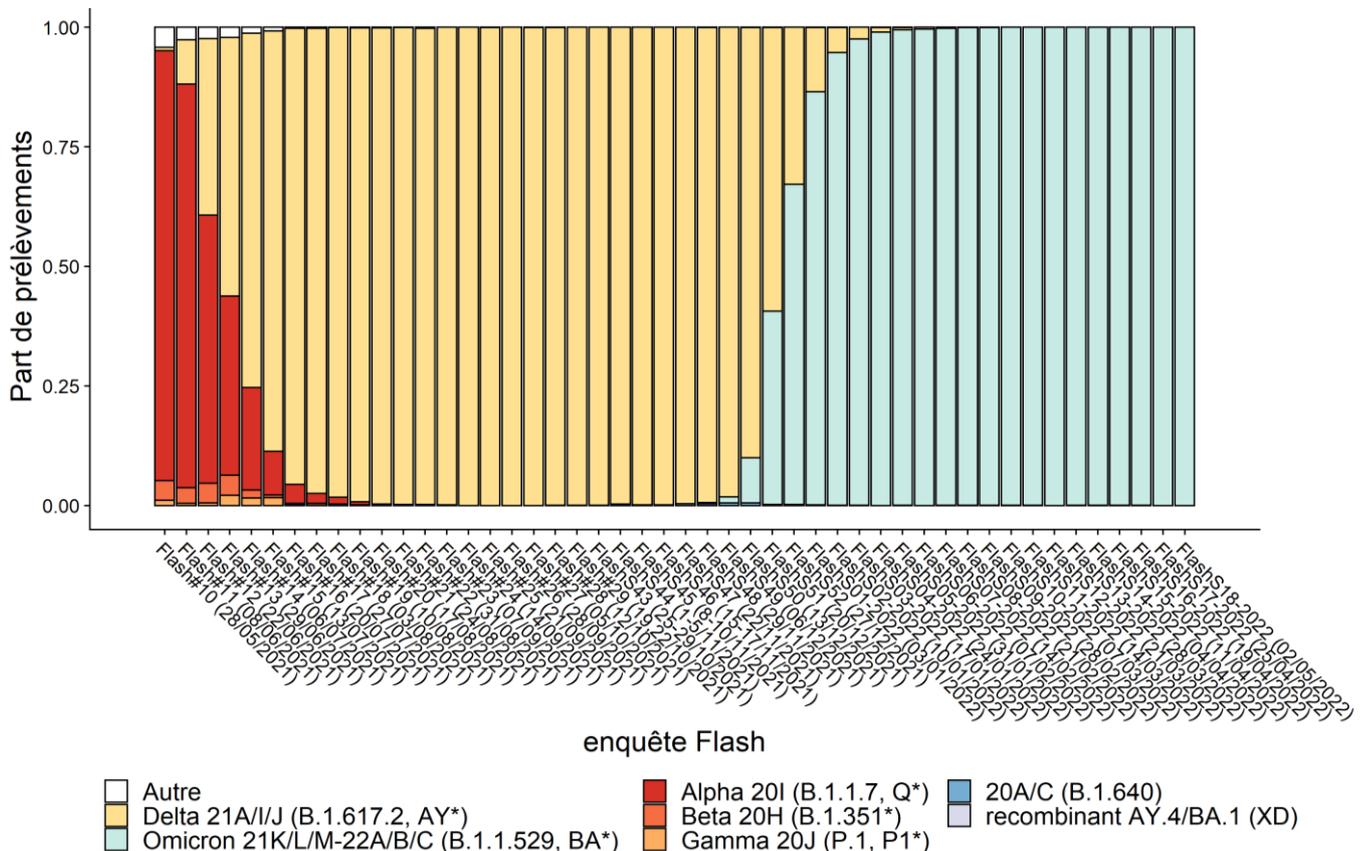


Figure 3 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 16/05/2022). Les données Flash S17-2022 et Flash S18-2022 sont préliminaires.

Tableau 2 : Détection des variants lors des enquêtes Flash S14 - Flash S18-2022, France métropolitaine.
*indique l'inclusion de tous les sous-lignages connus à ce stade.

Variant	Classement	Flash S14 (04/04/2022)		Flash S15 (11/04/2022)		Flash S16 (19/04/2022)		Flash S17# (25/04/2022)		Flash S18# (02/05/2022)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Delta 21A/I/J (B.1.617.2, AY.*)	VOC circulant	0	0	1	<0,1	0	0	0	0	0	0
Omicron 21K/L/M-22A/B/C (B.1.1.529, BA.*)	VOC circulant	4831	>99,9	5620	>99,9	4569	>99,9	1933	100	1764	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	1	<0,1	1	<0,1	4	<0,1	0	0	0	0
Autre		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Nombre de séquences interprétables : Flash S14 : 4 832; Flash S15 : 5 622; Flash S16 : 4 573; Flash S17 : 1 933; Flash S18 : 1 764

#Les données de Flash S17-2022 et Flash S18-2022 sont préliminaires

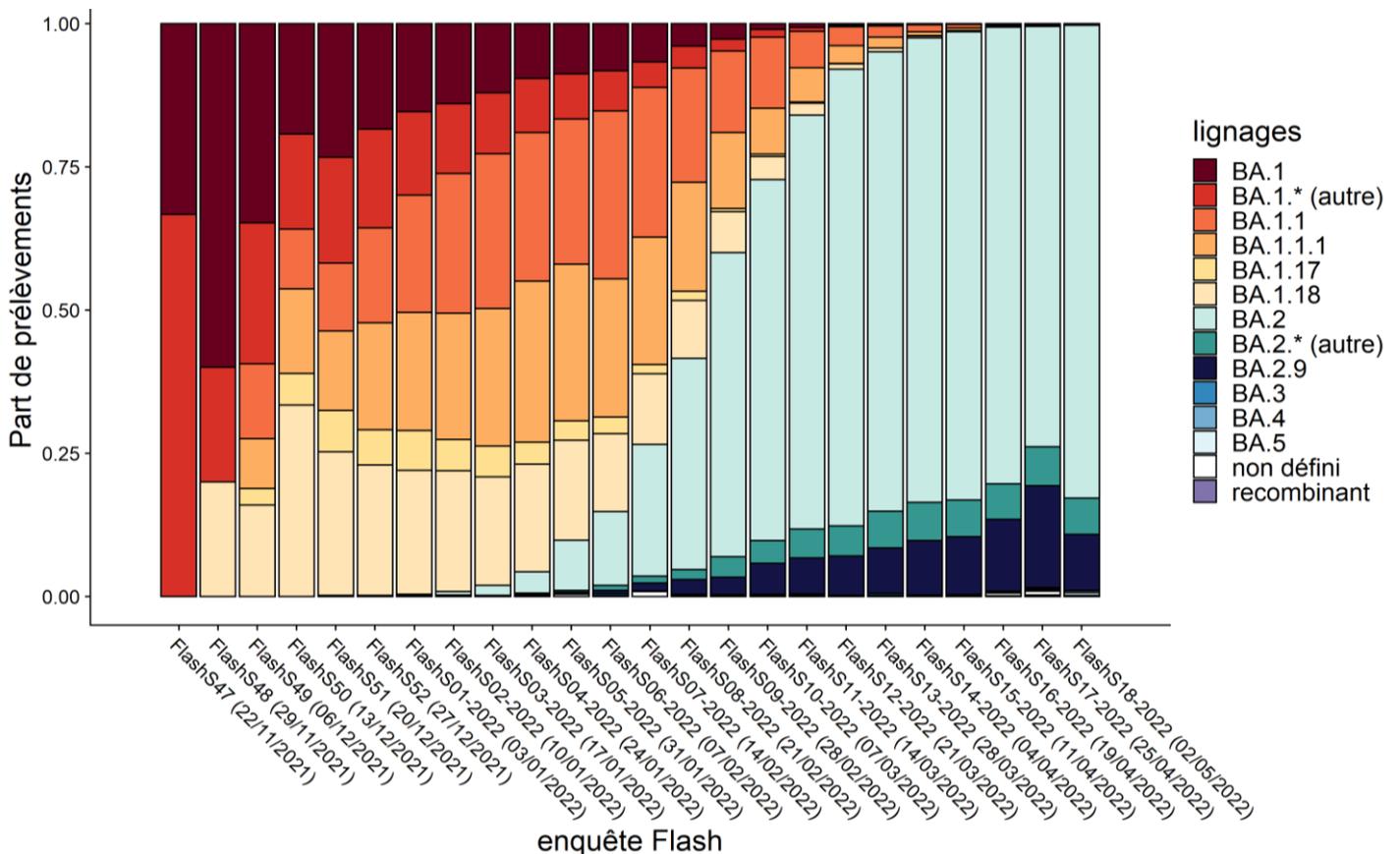


Figure 4 : Sous-lignages du variant Omicron au cours des enquêtes Flash (source : EMERGEN, au 16/05/2022). Les sous-lignages de BA.1 et BA.2 qui n'ont jamais dépassé 5% des séquences interprétables au cours d'une enquête Flash sont regroupés dans les catégories « BA.1.* (autres) » et « BA.2.* (autres) ». 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 16/05/2022, 11 cas confirmés de BA.4 et 36 cas confirmés de BA.5 ont été détectés au cours d'enquêtes Flash, et des cas supplémentaires ont été identifiés via le séquençage systématique des prélèvements ayant un résultat de criblage C1D1 (ce qui est le cas de BA.4 et BA.5). La proportion de BA.4 et BA.5 est toujours faible mais en légère augmentation : 0,3% pour BA.4 et 0,5% pour BA.5 au cours de Flash S18-2022, contre 0,1% pour BA.4 et 0,3% pour BA.5 au cours de Flash S17-2022.

VOI

Le variant **20A/C B.1.640** a été détecté dans le cadre d'enquêtes Flash pour la dernière fois au cours de Flash S02-2022 (10/01). Toutes indications de séquençages confondues, B.1.640 n'a plus été détecté depuis la semaine S06.

VUM

Le **recombinant AY.4/BA.1 (XD)** a circulé en France depuis début 2022, et il est toujours détecté à des niveaux faibles (0,2% au cours de Flash S16-2022 et non détecté au cours de Flash S17-2022 et S18-2022). La détection stable du variant XD à des niveaux faibles est plutôt en faveur d'une absence d'avantage de compétitivité de ce variant par rapport à BA.2.

4.2. Dans les DROM

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

- **En Martinique et à la Guadeloupe**, avec Omicron représente 100% des séquences interprétables depuis l'enquête Flash S05-2022 (sur 247 et 377 séquences interprétables, respectivement). Ni B.1.640 ni le recombinant XD n'ont été détectés dans ces territoires. A la Martinique, BA.2 est le sous-lignage majoritaire avec plus de 60% des séquences interprétables depuis Flash S13-2022. A la Guadeloupe, BA.2.9 est plus fréquemment détecté, plus de 60% des séquences interprétables depuis Flash S11-2022. BA.4 et BA.5 n'y ont pas encore été détectés par séquençage ;
- En **Guyane**, les 282 prélèvements séquencés dans le cadre d'enquêtes Flash depuis Flash S03 correspondent au variant Omicron. Une séquence B.1.640 a été identifiée en 2021. Le sous-lignage d'Omicron BA.2 est majoritaire en Guyane, avec plus de 90% des séquences interprétables depuis Flash S17-2022, et un cas de BA.5 a été identifié ;
- A **La Réunion**, Omicron est le seul variant détecté au cours d'enquêtes Flash depuis Flash S06-2022 (sur un total de 899 séquences interprétables). B.1.640 a été détecté à La Réunion en 2021 mais pas en 2022. Le sous-lignage d'Omicron majoritaire est BA.2, avec plus de 95% depuis Flash S14-2022. Des recombinants BA.1/BA.2 (XE et XN) ont aussi été détectés ;
- 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 confirmé par les résultats de criblage A0C0 et D1 (100% et >85% depuis février 2022, respectivement).

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)** sont investigués par les cellules régionales de Santé publique France pour évaluer les caractéristiques de ces deux sous-lignages. Au 16/05/2022, 15 cas d'infection par le variant BA.4 (14 cas confirmés et 1 cas possibles) et 31 cas d'infection par le variant BA.5 (23 cas confirmés et 8 cas possibles) ont été investigués par les cellules régionales de Santé publique France avec 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'infection par BA.4 et BA.5 ont pu être comparées à celles des cas d'infection 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. La région ayant investigué le plus de cas est l'Occitanie, avec 2 cas BA.4 et 12 cas BA.5, suite à l'investigation d'un cluster important dans cette région.

Tableau 3 : Caractéristiques de 46 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=46)	Auvergne-Rhône-Alpes	6	13%	1	6,7%	5	16,1%
	Bourgogne-Franche-Comté	5	10,9%	0	0%	5	16,1%
	Centre-Val de Loire	2	4,3%	0	0%	2	6,5%
	Grand Est	5	10,9%	4	26,7%	1	3,2%
	Guyane	1	2,2%	0	0%	1	3,2%
	Île-de-France	4	8,7%	2	13,3%	2	6,5%
	La Réunion	3	6,5%	2	13,3%	1	3,2%
	Normandie	1	2,2%	0	0%	1	3,2%
	Nouvelle-Aquitaine	1	2,2%	0	0%	1	3,2%
	Occitanie	14	30,4%	2	13,3%	12	38,7%
	Pays de la Loire	1	2,2%	1	6,7%	0	0%
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	3	6,5%	3	20%	0	0%
	Total	46	100%	15	100%	31	100%
	Sexe (n=46)	Females	26	56,5%	11	73,3%	15
Males		20	43,5%	4	26,7%	16	51,6%
Total		46	100%	15	100%	31	100%
Voyage (n=45)	Oui	15	33,3%	5	33,3%	10	33,3%
	Non	30	66,7%	10	66,7%	20	66,7%
	Total	45	100%	15	100%	30	100%
Cluster (n=45)	Oui	24	53,3%	7	46,7%	17	56,7%
	Non	21	46,7%	8	53,3%	13	43,3%
	Total	45	100%	15	100%	30	100%
Antécédent d'infection SARS-CoV-2 (n=42)	Oui	6	14,3%	2	15,4%	4	13,8%
	Non	36	85,7%	11	84,6%	25	86,2%
	Total	42	100%	13	100%	29	100%
Statut vaccinal (n=42)	Non vacciné	2	4,8%	0	0%	2	6,5%
	Une dose	0	0%	0	0%	0	0%
	Deux doses	15	35,7%	8	72,7%	7	22,6%
	Trois doses	25	59,5%	3	27,3%	22	71%
	Total	42	100%	11	100%	31	100%
Symptomatique (n=45)	Oui	43	95,6%	15	100%	28	93,3%
	Non	2	4,4%	0	0%	2	6,7%
	Total	45	100%	15	100%	30	100%
Facteurs de risque (n=42)	Oui	8	19%	3	23,1%	5	17,2%
	Non	34	81%	10	76,9%	24	82,8%
	Total	42	100%	13	100%	29	100%
Hospitalisation (n=43)	Oui	0	0%	0	0%	0	0%
	Non	43	100%	15	100%	28	100%
	Total	43	100%	15	100%	28	100%
Soin intensif (n=43)	Oui	0	0%	0	0%	0	0%
	Non	43	100%	15	100%	28	100%
	Total	43	100%	15	100%	28	100%

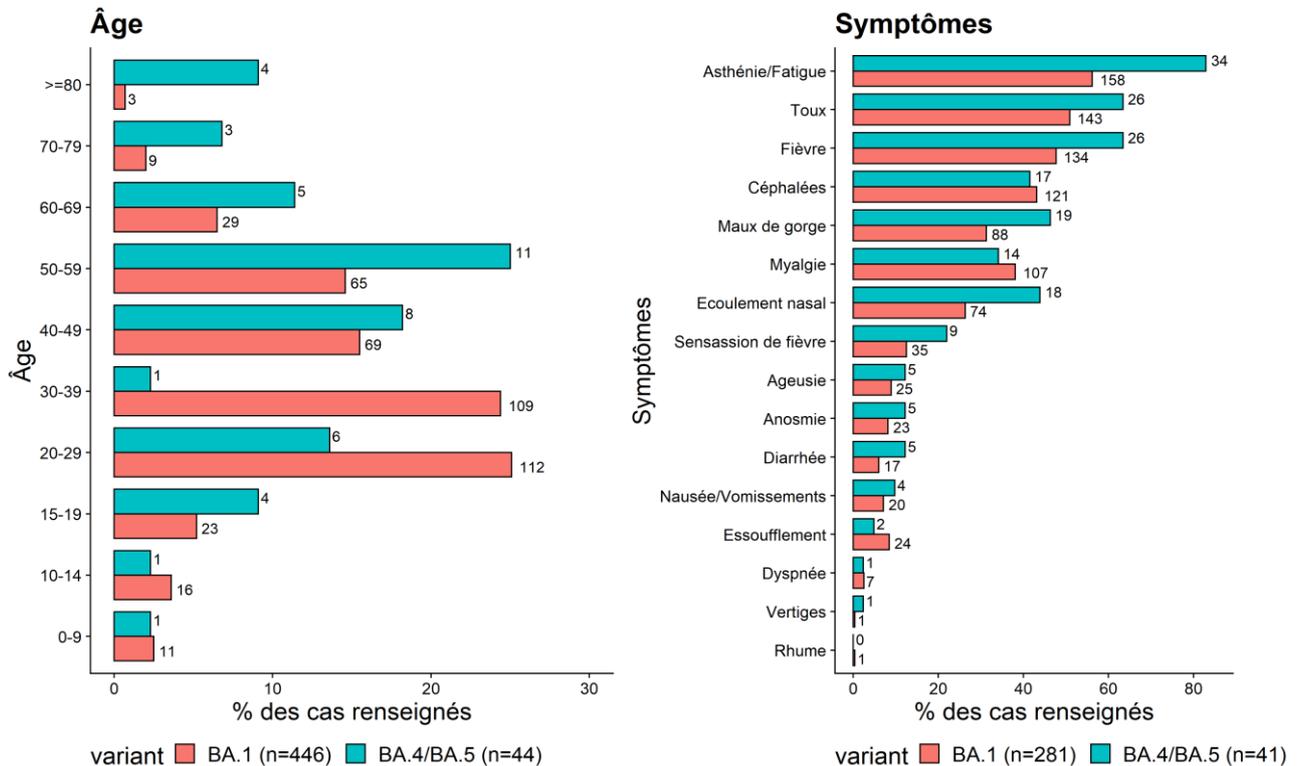


Figure 5 : Âge et symptômes des 46 cas d'infection par BA.4 et BA.5 comparés aux cas d'infection par BA.1 précédemment investigués.

Parmi les 46 cas d'infection par les variants BA.4 et BA.5 investigués, le sexe ratio était de 0,8 (20 hommes pour 26 femmes, Tableau 3). L'âge médian était de 50,5 ans (écart interquartiles EIQ 28,8-60,3), le cas le plus jeune ayant 6 ans et le plus âgé 89 ans. L'âge médian était plus élevé que celui des cas d'infection par BA.1 investigués entre novembre 2021 et janvier 2022 (35 ans), avec une distribution différente (Figure 5). La proportion des cas de BA.4 ou BA.5 ayant plus de 40 ans (70,5%) était significativement supérieure à celle des cas de BA.1 (39,2%, $p < 0,0001$).

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 5 cas d'infection par le variant BA.4 (33,3%) et 10 cas d'infection par le variant BA.5 (33,5%). Parmi ces cas, 5 ont rapporté un retour d'Afrique du Sud, 4 d'Allemagne, 2 de Grèce, 1 du Royaume-Uni, 1 de l'Île Maurice et 1 cas en Guyane revenait de métropole. La part des cas investigués associés à des clusters était de 46,7% pour le variant BA.4 et 56,7% pour le variant BA.5.

Six cas d'infection par les variants BA.4 ou BA.5 ont rapporté une précédente infection par le SARS-CoV-2 (14,3%, Tableau 3), soit une proportion similaire aux cas d'infection par BA.1 (14%). Le statut vaccinal était disponible pour 42 cas : 4,8% étaient non vaccinés, 35,7% vaccinés deux doses et 59,5% vaccinés trois doses (Tableau 3). 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 (54,3% contre 4,7%, $p < 0,0001$). Mais cette différence est plutôt 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 136 jours (EIQ 108-244).

Seuls deux cas de BA.5 étaient asymptomatiques. Les signes cliniques les plus fréquents étaient asthénie/fatigue (82,9%), toux (63,4%), fièvre (63,4%), maux de gorge (46,3%) et écoulement nasal (43,9%, Figure 5). Aucune différence n'a été identifiée dans la fréquence des différents symptômes répertoriés par rapport à ceux des cas d'infections par BA.1. Aucune hospitalisation n'a été rapportée parmi les cas

investigués d'infection par BA.4 ou BA.5. Également, aucune admission en soins critiques et aucun décès n'ont été rapportés, mais un suivi longitudinal serait nécessaire pour le confirmer.

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 18/05/2022

Après avoir rapidement remplacé Delta, **le VOC Omicron reste hégémonique en France et à l'internationale**. Delta a aujourd'hui quasiment disparu, et les recombinaux 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, le sous-lignage BA.2 a remplacé le sous-lignage BA.1 à l'échelle mondiale. **Un nombre croissant de sous-lignages de BA.2 sont définis afin de refléter la diversification génétique au sein de ce variant circulant de manière soutenue**. Certains de ces sous-lignages de BA.2 sont particulièrement surveillés, car ils portent une mutation en position L452, la L452R ayant été associée chez Delta à une transmissibilité accrue. Il est donc essentiel d'évaluer l'impact d'une mutation en position 452 dans le contexte génétique d'Omicron. Parmi ces BA.2 portant une mutation en position L452, BA.2.12.1 (porteur de L452Q) circule largement aux États-Unis mais ne semble pas diffuser dans d'autres pays. BA.2.11, porteur de la mutation L452R et circulant majoritairement en France, reste détecté à des niveaux très faibles et ne semble pas avoir d'avantage compétitif par rapport à BA.2.

Les sous-lignages d'Omicron BA.4 et BA.5 font l'objet d'une attention particulière de la communauté internationale sur la base de leurs profils de mutations. Ils circulent majoritairement en Afrique du Sud, où ils ont été détectés dès janvier 2022. Ce n'est cependant qu'à partir de mars, quand l'incidence était retombée à des niveaux plus faibles, qu'ils ont commencé à remplacer BA.2. Ce remplacement est associé à une cinquième vague épidémique dans le pays, et si le nombre d'hospitalisation est en augmentation, il reste à des niveaux inférieurs aux vagues précédentes. Au Portugal, une dynamique de remplacement de BA.2 par BA.5 est observée, mais pour l'instant sans modification majeure de la situation épidémiologique. Dans ces deux pays, la vague précédente a été portée par BA.1 et BA.2 a assez peu circulé. Or BA.4 et BA.5 sont génétiquement plus proches de BA.2 que de BA.1, et BA.2 pourrait donc conférer une meilleure protection contre BA.4 et BA.5. L'impact de BA.4 et BA.5 dans des pays qui, comme la France, ont connu une circulation soutenue de BA.2, pourrait donc être très différent de ce qui est observé actuellement en Afrique du Sud et au Portugal.

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, 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, Spaccaveri 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. Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *medRxiv*. 2022:2022.03.13.22272308.
14. Kirsebom FCM, Andrews N, Stowe J, Toffa S, Sachdeva R, Gallagher E, et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron BA.2 variant in England. *medRxiv*. 2022:2022.03.22.22272691.
15. Wolter N, Jassat W, group D-Ga, von Gottberg A, Cohen C. Clinical severity of Omicron sub-lineage BA.2 compared to BA.1 in South Africa. *medRxiv*. 2022:2022.02.17.22271030.
16. Touret F, Baronti C, Pastorino B, Saba Villarroel PM, Ninove L, Nougairède A, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2. *Research Square* (<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1415749/v1>). 2022.
17. CDC. COVID Data Tracker, Variant proportions 2021 [Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>].
18. 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>].
19. Tegally H, Moir M, Everatt J, Giovanetti M, Scheepers C, Wilkinson E, et al. Continued Emergence and Evolution of Omicron in South Africa: New BA.4 and BA.5 lineages. *medRxiv*. 2022:2022.05.01.22274406.
20. National Institute for Communicable Diseases, South Africa. National Covid-19 Daily Report 2021 [Available from: <https://www.nicd.ac.za/diseases-a-z-index/disease-index-covid-19/surveillance-reports/national-covid-19-daily-report/>].
21. SNS. Genetic diversity of the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) in Portugal - Situation report 10 May 2022. 2022 10/05/2022.
22. 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.
23. 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.