

RÉSUMÉ DES PREUVES PERTINENTES

Sous-lignées BA.4 et BA.5 du variant Omicron du SRAS-CoV-2 : données probantes et évaluation des risques

Date de publication : 8 juillet 2022

Introduction

Le présent résumé des preuves pertinentes comprend les données probantes qui sont apparues depuis la publication du document sur les données probantes et l'évaluation des risques liés aux variants BA.4 et BA.5 de Santé publique Ontario (SPO).¹

Messages clés

- La proportion d'échantillons de séquençage représentatif du génome entier (WGS) identifiés comme **BA.5** continue d'augmenter en Ontario, passant de 14,8 % (du 5 au 11 juin 2022) à 25,7 % (du 12 au 18 juin 2022), avec un taux de croissance hebdomadaire de 3,11 (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 2,89-3,34) fois celui de BA.2. La proportion de **BA.4** a légèrement augmenté en Ontario, passant de 6,2 % (du 5 au 11 juin 2022) à 6,9 % (du 12 au 18 juin 2022) avec un taux de croissance hebdomadaire de 2,48 (2,27-2,71) fois celui de BA.2.
- Selon la modélisation Nowcast, les proportions de BA.5 et de BA.4 en Ontario devraient atteindre 66,3 % (IC de 95 % : 58,3 %-73,5 %) et 9,7 % (IC de 95 % : 6,5 %-14,0 %) respectivement au 6 juillet 2022. L'hospitalisation et la mortalité augmenteront probablement en raison de l'augmentation du volume de cas, mais il existe une incertitude quant à l'ampleur de l'augmentation puisque les données probantes concernant la gravité des cas de BA.4 et de BA.5 sont incertaines.
- Sur la base des personnes admissibles à un test moléculaire en Ontario, les cas de coronavirus 2019 (COVID-19) et le taux de positivité sont à la hausse après une période de déclin progressif. L'occupation des hôpitaux montre des signes précurseurs d'un plateau ou d'une augmentation potentielle, et le signal des eaux usées à l'échelle provinciale continue d'augmenter. L'ensemble de ces tendances épidémiologiques indique une augmentation de la transmission communautaire.
- Les données probantes continuent de montrer que BA.4 et BA.5 sont hautement transmissibles, au moins en partie en raison des titres d'anticorps neutralisants contre BA.4 et BA.5 qui sont réduits par rapport aux autres variants. BA.4/5 pourraient mener à des niveaux élevés de transmission communautaire en l'absence de mesures de santé publique.
 - Pour les sous-variants précédents d'Omicron, une série primaire complète et, pour les personnes admissibles, la ou les doses de rappel recommandées, offrent une protection optimale contre les conséquences graves.

- Les preuves indiquent que la réinfection par le SRAS-CoV-2 augmente le risque de mortalité, d'hospitalisation et d'effets indésirables sur la santé toutes causes confondues pendant la réinfection aiguë et post-aiguë par le SRAS-CoV-2, et que le risque et le fardeau peuvent augmenter de manière graduelle en fonction du nombre d'infections. Les preuves indiquant que le SRAS-CoV-2 peut provoquer une dysrégulation immunitaire sont de plus en plus nombreuses. La réduction du risque d'infection et de réinfection par le SRAS-CoV-2 pourrait réduire le fardeau global des décès et des maladies en Ontario pendant la pandémie et à plus long terme.
- Pour minimiser la morbidité et la mortalité en Ontario, ainsi que les perturbations sociétales, les efforts actuels de santé publique pourraient être renforcés en réaction aux tendances épidémiologiques croissantes. Compte tenu des preuves d'une évasion immunitaire importante par BA.4/5 et de la baisse de l'immunité après la vaccination, le recours à des mesures de santé publique sera le moyen le plus efficace de réduire le risque de transmission du SRAS-CoV-2. Ces mesures comprennent : le port d'un masque de haute qualité bien ajusté dans la mesure du possible dans les espaces intérieurs, les lieux bondés (y compris à l'extérieur) et les lieux impliquant des contacts étroits (p. ex., les transports en commun), le fait de rester à la maison en cas de maladie ou de symptômes de COVID-19, l'optimisation de la ventilation et l'utilisation des espaces extérieurs.

Enjeu et objet de la recherche

De multiples sous-lignées PANGO sont associées au variant préoccupant (VP) B.1.1.529 (Omicron). Les principales sous-lignées BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 et BA.5 peuvent également avoir leurs propres sous-lignées (p. ex. BA.1.1, BA.2.12, BA.2.12.1, BA.2.3, BA. 2,20, BA.2.9, BA.5.1). Compte tenu des changements possibles à la transmissibilité et à la gravité de ces sous-lignées ou à l'efficacité des vaccins contre celles-ci comparativement aux autres VP, il est important de surveiller leurs répercussions potentielles dans le contexte de l'Ontario.

Méthodes

Le personnel des Services de bibliothèque de SPO a effectué des recherches quotidiennes dans la littérature primaire et les prépublications à l'aide de la base de données MEDLINE (stratégies de recherche disponibles sur demande). Les prépublications sont des documents de recherche qui n'ont pas fait l'objet d'un examen par les pairs, mais qui sont mis à la disposition du public afin de fournir les données les plus récentes concernant l'évolution rapide de la pandémie de COVID-19. L'évaluation critique formelle de la littérature publiée et des prépublications sur la COVID-19 n'entre pas dans le cadre de la présente évaluation des risques effectuée par SPO. SPO a effectué quotidiennement des recherches dans la littérature grise à l'aide de divers fils d'actualité et des moteurs de recherche personnalisés. Les documents de langue anglaise examinés par les pairs et les prépublications qui décrivaient des variants de la COVID-19 ont été inclus. Les sections des évaluations de risques antérieures pour lesquelles il n'y a pas de nouvelle littérature digne d'intérêt ont été supprimées de la présente mise à jour.

Évaluation des risques en Ontario

Le risque actuel de transmissibilité de BA.4 et de BA.5 en Ontario est élevé, avec un faible degré d'incertitude. Le risque de maladie grave est faible, avec un degré d'incertitude élevé. Le risque de réinfection est élevé avec un degré faible d'incertitude. Le risque d'EV réduite et d'infection postvaccinale est élevé, avec un degré modéré d'incertitude. Le risque d'incidence sur les tests est faible, avec un degré modéré d'incertitude. L'évaluation globale du risque peut changer à mesure que de nouvelles données probantes émergent (voir [Tableau 1](#)).

Autres éléments à prendre en compte

- Le syndrome post-COVID-19 (SPC ou « COVID longue ») n'est pas pris en compte dans le tableau d'évaluation des risques, toutefois, plusieurs études suggèrent que les séquelles et leur incidence varient.²⁻¹² La prévention de niveaux élevés de transmission communautaire de la COVID-19 pourrait atténuer l'incidence des séquelles post-COVID-19 et leurs répercussions à long terme au niveau de la personne et de la population.
 - Les preuves émergentes indiquent que la réinfection augmente le risque de mortalité, d'hospitalisation et d'effets indésirables sur la santé toutes causes confondues pendant la réinfection aiguë et post-aiguë par le SRAS-CoV-2.¹³ De plus, le risque et le fardeau peuvent augmenter de manière graduelle en fonction du nombre d'infections, ce qui suggère que la prévention de la réinfection pourrait réduire le fardeau global de mortalité et de maladie liées au SRAS-CoV-2.¹² Les vaccins actuels contre la COVID-19 et l'infection antérieure par le SRAS-CoV-2 ne confèrent pas une immunité stérilisante (c.-à-d. une protection complète contre l'infection ou la réinfection); par conséquent, les mesures de santé publique ont un rôle considérable à jouer dans la lutte actuelle contre la pandémie.
- Les preuves indiquant qu'une infection par le SRAS-CoV-2 peut provoquer une dysrégulation immunitaire sont de plus en plus nombreuses.²⁻⁹ Bien que tous les résultats et l'ampleur de la dysrégulation immunitaire ne soient pas encore clairs, une augmentation potentielle de l'immunité déficiente acquise dans la population ontarienne pourrait avoir un impact important sur l'incidence et le fardeau associé des maladies infectieuses (p. ex. charges virales élevées, utilisation et résistance accrues aux antibiotiques) et d'autres conditions à plus long terme.
- Même s'il s'avère que BA.4 ou BA.5 ne sont pas plus graves que BA.1 et BA.2, la transmissibilité accrue de BA.4 et BA.5 suggère que le nombre total de cas (et donc le nombre total de cas graves) devrait augmenter. Les premières données suggèrent que plusieurs anticorps monoclonaux approuvés pour un usage clinique présentent une perte substantielle d'activité *in vitro* contre BA.4/5.¹⁴ La couverture vaccinale élevée, l'immunité partielle due aux infections antérieures et la prise de mesures supplémentaires de santé publique pourraient atténuer l'augmentation du nombre de cas découlant de BA.4 et BA.5 et leur incidence en Ontario.
- Les hospitalisations attribuables à la COVID-19 ne sont plus à la baisse en Ontario (voir ci-dessous) Les absences des travailleurs de la santé, les pénuries et les répercussions sur les soins planifiés pourraient présenter des difficultés encore plus importantes dans le contexte de la transmission communautaire de BA.4 ou de BA.5. La transmission d'autres maladies transmissibles (p. ex., la grippe, l'orthopoxvirose simienne) est un autre élément à prendre en considération dans la planification du rétablissement et de la capacité du système de soins de santé en Ontario.

- Bien que les étés aient des périodes de transmission plus faibles pour la COVID-19 en Ontario au cours des deux dernières années, et que les gens puissent se rassembler à l'extérieur, ce qui réduit le risque d'événements de transmission, les principaux facteurs de risque accru en Ontario en ce moment sont les suivants (sans ordre particulier) : premièrement, l'EV contre l'infection par le SRAS-CoV-2 a diminué chez les personnes qui ont reçu leur dernier vaccin il y a plus de quatre mois, et encore plus chez les personnes qui ont reçu deux doses comparativement à trois doses (selon des études provenant de vagues précédentes d'Omicron); deuxièmement, BA.4 et BA.5 sont plus transmissibles que les sous-lignées antérieures et leur représentation proportionnelle en Ontario augmente selon la surveillance du WGS; troisièmement, bien que les souches puissent partager un ancêtre et une sous-lignée communs, il peut y avoir des mutations ponctuelles et des changements antigéniques importants entre les souches évolutives de la même sous-lignée (p. ex. BA.2.12 par rapport à BA.2.12.1, BA.2 par rapport à BA.4/5), ce qui entraîne une neutralisation croisée variable des anticorps après une infection. Par conséquent, les réinfections et les infections postvaccinales pourraient entraîner une résurgence de la COVID-19, ce que pourrait refléter le contexte actuel en Ontario.

Tableau 1. Évaluation des risques pour les sous-lignées BA.4 et BA.5 du variant Omicron

Problèmes	Niveau de risque	Degré d'incertitude
Transmissibilité accrue	Élevé	Bas
Gravité de la maladie	Bas	Élevé
Réinfection par la COVID-19	Élevé	Bas
Efficacité réduite des vaccins ou infections postvaccinales	Élevé	Moyen
Répercussions sur les tests de dépistage	Bas	Moyen

Épidémiologie

À l'échelle mondiale

- Sur la base des séquences soumises à GSAID entre le 27 mai et le 27 juin 2022, le VP Omicron était le variant dominant circulant **dans le monde**, représentant 94 % des séquences signalées.¹⁵ Parmi les séquences Omicron, de la semaine du 6 au 12 juin à la semaine du 13 au 19 juin, BA.2 a baissé de 30 % à 25 %, BA.2.12.1 a baissé de 18 % à 11 %, tandis que BA.4 a augmenté de 9 % à 12 % et BA.5 de 28 % à 43 %. La semaine du 20 au 26 juin 2022 a connu une augmentation de 18 % des cas hebdomadaires par rapport à la semaine précédente. Le nombre de nouveaux décès hebdomadaires est resté semblable à celui de la semaine précédente; toutefois, les hospitalisations et les admissions dans les unités de soins intensifs (USI) sont des indicateurs tardifs. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande d'interpréter les tendances avec prudence en raison des limites des systèmes de surveillance.

- Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a signalé que BA.4 et BA.5 sont les variants dominants dans 7 des 10 pays qui déclarent des volumes de séquençage suffisants.¹⁶ Parmi les 10 pays ayant un volume de séquençage suffisant pour la période du 6 au 19 juin 2022, la distribution estimée des variants était de 58,2 % (36,3-99,9 % dans 10 pays) pour BA.4/BA.5, 35,5 % (0,1-59,7 % dans 10 pays) pour BA.2, 11,1 % (3,1-23,0 % dans 5 pays) pour BA.2+L452X, 0,1 % (0,0-0,5 %, 118 détections dans 7 pays) pour BA.1 et 0,0 % (0,0-0,0 %, 3 détections dans 2 pays) pour B.1.617.2. L'ECDC a signalé le début d'une vague généralisée alimentée par BA.4 et BA.5, avec une augmentation de 27 % des taux de cas chez les personnes âgées de 65 ans et plus au cours de la semaine se terminant le 26 juin 2022 (par rapport à la semaine précédente) dans 21 des 26 pays ayant communiqué ces données. Sur les 28 pays disposant de données sur les admissions ou les taux d'occupation des hôpitaux ou des USI, 15 ont signalé une tendance à la hausse d'au moins un de ces indicateurs au cours de la semaine se terminant le 26 juin 2022 par rapport à la semaine précédente. Le European COVID-19 Forecast Hub prévoit des tendances à la hausse des cas, des tendances stables des admissions à l'hôpital et des tendances à la hausse des décès pour l'ensemble de **l'Union européenne (UE)/l'Espace économique européen (EEE)** d'ici la fin de la semaine se terminant le 10 juillet 2022. Les prédictions doivent être interprétées avec prudence en raison des modifications apportées aux critères de test et de déclaration.
- En **Afrique du Sud**, BA.5 a été détecté pour la première fois en janvier 2022 et BA.4 en février 2022.¹⁷ Ensemble, BA.4 et BA.5 sont devenus dominants (73 %) en avril et ils représentaient 94 % de tous les échantillons séquencés en mai. Les tendances épidémiologiques suggèrent que la vague de BA.4 et BA.5 en Afrique du Sud a passé son pic. La courbe épidémique observée en Afrique du Sud peut ne pas être généralisable au contexte ontarien en raison des différences dans les antécédents d'infection par le SRAS-CoV-2, le statut vaccinal, les mesures de santé publique et la répartition par âge de la population.¹⁸

 - Depuis la mi-mai 2022, les taux de positivité des tests de COVID-19 sont en baisse, avec un taux de positivité quotidien de 3,3 % signalé le 4 juillet 2022.¹⁹ Au cours de la semaine se terminant le 25 juin 2022, le nombre de nouveaux cas a diminué de 30,4 % (3 618) par rapport à la semaine précédente (5 197).²⁰
 - Le nombre de nouvelles admissions à l'hôpital a diminué de 41 % au cours de la semaine se terminant le 25 juin 2022 (558) par rapport au nombre d'admissions de la semaine précédente (948).²¹ Les retards dans la déclaration des admissions à l'hôpital peuvent affecter les chiffres déclarés dans la semaine la plus récente.
- Le **Portugal** a été le premier pays de l'UE/EEE à signaler une augmentation importante du nombre de cas de BA.5, qui représentait 95 % des cas selon le séquençage d'échantillons aléatoires au cours de la semaine du 13 au 16 juin 2022.^{22,23} La fréquence relative de BA.2, BA.2.12.1 et BA.2.35 est en baisse depuis que la fréquence relative de BA.5 a commencé à augmenter. La vague la plus récente au Portugal a commencé la première semaine de juin 2022. Ces dernières semaines, le nombre de cas s'est stabilisé et a diminué dans la plupart des régions du pays, ce qui suggère que le pic de BA.5 a été atteint dans la région.²³ Le taux de reproduction réel est <1.

- Aux **États-Unis**, les proportions estimées de BA.5 et de BA.4 parmi les variants en circulation ont augmenté, passant de 40,5 % (IC de 95 % : 37,5 %-43,6 %) pour BA.5 et 14,8 % (IC de 95 % : 12,9 %-16,9 %) pour BA.4 la semaine se terminant le 25 juin 2022, à 53,6 % (IC de 95 % : 49,5 %-57,6 %) pour BA.5 et 16,5 % (IC de 95 % : 13,9 %-19,4 %) pour BA.4 la semaine se terminant le 2 juillet 2022.²⁴ Pendant la même période, la proportion estimée de BA.2 a chuté, passant de 5,4 % (IP de 95 % : 4,8 %-6,1 %) à 2,8 % (IP de 95 % : 2,4 %-3,3 %), tandis que celle de BA.2.12.1 a diminué, passant de 39,2 % (IP de 95 % : 36,5 %-42,1 %) à 27,2 % (IP de 95 % : 24,2 %-30,3 %). Au 22 juin 2022, la moyenne mobile sur 7 jours des nouveaux cas quotidiens (97 430) a diminué de 5,6 % par rapport à la moyenne mobile sur 7 jours de la semaine précédente (103 175).²⁵ Toutefois, le COVID Data Tracker Weekly Review pour le 24 juin 2022 a également signalé que le taux de positivité moyen sur 7 jours provenant des TAAN était de 13,6 %, ce qui représente une augmentation par rapport au taux moyen sur 7 jours précédent de 12,1 %. La moyenne quotidienne des hospitalisations sur 7 jours du 15 au 21 juin 2022 était de 4 375, soit une augmentation de 1,0 % par rapport à la moyenne quotidienne sur 7 jours précédente (4 329), du 8 au 14 juin 2022.
- Dans son évaluation des risques du 22 juin 2022, la UK Health Security Agency (UKHSA) du **Royaume-Uni** a classé l'avantage de croissance globale de BA.4 et BA.5 au niveau le plus élevé (rouge) avec un niveau de confiance élevée.²⁶ La moyenne mobile des cas sur 7 jours est passée de 59,59 à 316,04 par 1 000 000 habitants entre le 15 juin 2022 au 1^{er} juillet 2022, des nombres record de cas étant atteints en Écosse et au Pays de Galles.²⁷ L'étude sur la santé ZOE du Royaume-Uni, qui utilise une appli téléphonique pour recueillir des données sur la COVID-19, a déclaré que le Royaume-Uni se trouve dans une nouvelle vague de COVID-19 et estime que le nombre de cas quotidiens pourrait bientôt dépasser 300 000, ce qui correspond au nombre de cas au plus fort de la pandémie dans ce pays.²⁸
- Sur la base des données jusqu'au 21 juin 2022, l'UKHSA a estimé que 22,28 % (IC : 16,25 à 28,77) et 39,46 % (IC : 32,19 à 51,31) des cas en **Angleterre** étaient actuellement respectivement BA.4 et BA.5.²⁹ En Angleterre, du 20 au 26 juin 2022, 116 312 personnes ont présenté un résultat de test positif confirmé pour le SRAS-CoV-2, ce qui représente une augmentation de 33,3 % comparativement aux 7 jours précédents.³⁰ Au 24 juin 2022, la fourchette de R pour l'Angleterre était de 1,1 à 1,4 et la fourchette de taux de croissance était de +2 % à +5 % par jour.³¹ Le taux d'admissions aux USI ou aux unités de haute dépendance (UHD) pour la COVID-19 était de 0,27 pour 100 000 personnes au cours de la semaine du 20 au 26 juin 2022, contre 0,20 pour 100 000 personnes la semaine précédente. Du 23 au 29 juin 2022, 9 033 personnes ont été hospitalisées en raison du coronavirus, ce qui représente une augmentation de 34,2 % comparativement aux sept jours précédents.³⁰ Du 20 au 26 juin 2022, 407 décès ont été signalés dans les 28 jours qui suivaient un test positif pour le coronavirus, ce qui représente une augmentation de 22,2 % comparativement aux sept jours précédents.

Canada et Ontario

- La surveillance WGS à travers le **Canada** a indiqué que BA.5 et BA.4 représentaient respectivement 20,4 % et 7,4 % des échantillons séquencés pour la semaine terminée le 12 juin 2022, en hausse par rapport à 13,3 % et en baisse par rapport à 7,5 % la semaine précédente (les données continuent à s'accumuler).³² Le 4 juillet 2022, le taux de positivité moyen sur 7 jours était de 11,8 %, ce qui représente une augmentation par rapport aux 9,3 % déclarés le 24 juin 2022.³³

- Le nombre de cas en Ontario est basé sur des tests moléculaires positifs provenant de populations admissibles à ces tests et reste donc une sous-estimation du nombre total de cas de COVID-19 dans la province. De plus, la surveillance représentative du WGS n'est effectuée que pour les cas où les résultats du test moléculaire sont positifs. Par conséquent, la triangulation entre les indicateurs peut augmenter la confiance dans les tendances.
 - Pour la semaine du 12 au 18 juin 2022, BA.2.12.1 était la lignée la plus répandue (39,0 %), suivie de BA.5 (25,7 %), BA.2 (14,3 %) et BA.4 (6,9 %).³⁴
- La proportion de BA.5 augmente en Ontario, passant de 14,8 % (du 5 au 11 juin 2022) à 25,7 % (du 12 au 18 juin 2022) avec un taux de croissance hebdomadaire de 3,11 (IC de 95 % : 2,89-3,34) fois celui de BA.2 au cours des 12 dernières semaines. Selon la modélisation Nowcast, la proportion de BA.5 devrait atteindre 66,3 % (IC de 95 % : 58,3 %-73,5 %) d'ici au 6 juillet 2022.³⁴
- La proportion de BA.4 a légèrement augmenté en Ontario, passant de 6,2 % (du 5 au 11 juin 2022) à 6,9 % (du 12 au 18 juin 2022) avec un taux de croissance hebdomadaire correspondant à 2,48 (2,27-2,71) fois celui de BA.2 au cours des 12 dernières semaines. Selon la modélisation Nowcast, la proportion de BA.4 devrait atteindre 9,7 % (6,5-14,0) d'ici le 6 juillet 2022.
- Pendant la semaine du 19 au 25 juin 2022, le nombre de cas déclarés en Ontario a augmenté pour la première fois depuis avril, passant à 5 385 cas par rapport à 4 374 la semaine précédente.³⁵ Les taux de cas ont augmenté dans tous les groupes d'âge. Alors que les volumes de tests récents sont stables, le taux de positivité était de 8,4 % pour la semaine du 19 au 25 juin 2022, ce qui est supérieur aux 6,8 % de la semaine précédente.
- Les hospitalisations, les admissions en USI et les décès sont des indicateurs tardifs, qui surviennent souvent plusieurs jours ou semaines après que les cas ont été initialement déclarés aux bureaux de santé publique, et ils font l'objet de retards de déclaration (c.-à-d. signalement à la santé publique ou saisie dans la Solution de gestion des cas et des contacts [Solution GCC]). Par conséquent, les tendances peuvent évoluer et ne sont pas nécessairement représentatives de la situation la plus récente. Le déclin des admissions à l'hôpital et des décès semble s'être interrompu. À l'heure actuelle, les Ontariens âgés de 80 ans et plus présentent des taux d'hospitalisation et de décès plus élevés que les autres groupes d'âge.³⁵
- Le 5 juillet 2022, l'Ontario Dashboard indiquait que le nombre de cas de COVID-19, le taux de positivité, le taux d'occupation des hôpitaux et le signal des eaux usées à l'échelle provinciale présentaient une tendance à la hausse, ce qui suggère que la transmission communautaire est à la hausse.³⁶ Il s'agit d'une inversion des tendances depuis la dernière évaluation des risques de SPO.

Transmissibilité

Des preuves épidémiologiques, moléculaires et *in vitro* suggèrent un avantage de croissance pour BA.5 et BA.4 par rapport à BA.1 et BA.2.¹ Deux rapports récents sont brièvement décrits ci-dessous.

- Les données du UK Genotype2Phenotype Consortium montrent quelques changements dans l'interaction de BA.4 et de BA.5 avec la cellule hôte humaine par rapport aux variants antérieurs d'Omicron, ce qui pourrait être associé à une meilleure valeur adaptative.²⁹ L'UKHSA a déclaré que de petites modifications de l'antigénicité et de petites augmentations potentielles de la valeur adaptative peuvent toutes deux contribuer à l'avantage de croissance observé pour BA.4 et BA.5. L'UKHSA estime que le variant BA.5 présente l'avantage relatif le plus important sur le plan de la valeur adaptative, suivi de BA.4, puis de BA.2.12.1, lorsqu'on compare ces trois variants. Il est prévu que la BA.5 soit le variant dominant dans toutes les régions du Royaume-Uni. Au cours de la semaine se terminant le 19 juin 2022, le temps de doublement relatif de BA.2.12.1, BA.4 et BA.5 était respectivement de -24,38 jours (IC : -10,91 à 104,03), -173,52 jours (IC : -21,95, 29,38) et 25,24 (IC : -306,54 à 12,12). Sur la base des données de l'Angleterre, l'UKHSA estime que BA.4 et BA.5 ont des taux de croissance médians de 75,8 % et 65,6 % par semaine, respectivement, par rapport à BA.2.
- Wang et coll. ont utilisé la résonance plasmonique de surface (RPS) pour mesurer l'affinité de liaison des protéines S des variants du SARS-CoV-2 à hACE2 et ont signalé que les protéines S des sous-variants d'Omicron avaient des affinités similaires avec hACE2, et une affinité légèrement supérieure à celle d'un SARS-CoV-2 ancestral, D614G.¹⁴ Les essais de neutralisation de hACE2 dimérique ont montré que la concentration inhibitrice de 50 % (IC50) était inférieure pour BA.4/5 par rapport à celle de BA.2, ce qui suggère que BA.4/5 n'a pas perdu son affinité pour hACE2. Bien que la mutation F486V ait compromis l'affinité des récepteurs, la mutation R493Q peut compenser pour retrouver la valeur adaptative en matière de liaison des récepteurs.
- Tuekprakhon et coll. ont réalisé une caractérisation antigénique de BA.4/5 par rapport aux autres sous-lignées d'Omicron, en utilisant des tests de neutralisation et des études de liaison biophysique, entre autres méthodes.³⁷ Ils mesurent l'affinité du domaine de liaison du récepteur (DLR) de BA.4/5 pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) et signalent qu'elle est supérieure à celle des souches antérieures d'Omicron BA.1 et BA.2.

Gravité de la maladie

On ne sait pas encore si BA.4 ou BA.5 provoque une maladie plus grave que BA.1 ou BA.2. Le manque de clarté est dû à un manque de preuves ainsi qu'au fait que la gravité des vagues d'Omicron a varié selon les pays et dans la littérature.³⁸⁻⁴³ L'épidémiologie, y compris la gravité de la maladie, n'est pas facilement généralisable d'un pays à l'autre.⁴⁴ Les rapports faisant état d'une augmentation du nombre d'hospitalisations et d'admissions en USI dans toutes les tranches d'âge au cours des vagues provoquées par BA.4/5 signalent que les augmentations semblent les plus fortes dans les populations plus âgées, bien qu'il ne soit pas clair si l'augmentation des hospitalisations est due à la gravité intrinsèque de BA.4 ou BA.5, ou à l'augmentation globale du nombre de cas.^{15,16,45}

- Wolter et coll. ont évalué les facteurs de risque d'hospitalisation et de gravité, en comparant les infections par Delta, BA.2, BA.4 et BA.5 à celles par BA.1, et en comparant également les infections de la lignée Omicron aux infections par Delta en Afrique du Sud.³⁸ Parmi les personnes infectées par Delta, 13,5 % ont été hospitalisées, contre 4,0 % des personnes infectées par BA.1, 3,3 % par BA.2 et 4,8 % par BA.4/BA.5. Les analyses multivariées ont contrôlé les facteurs associés à l'hospitalisation (y compris l'infection antérieure par le SRAS-CoV-2) et les facteurs associés à la gravité (y compris l'infection antérieure connue par le SRAS-CoV-2 et le statut vaccinal contre le SRAS-CoV-2, mais pas le délai depuis la dernière vaccination). Par rapport à BA.1, la probabilité d'admission à l'hôpital était semblable pour les personnes infectées par BA.4/BA.5 (ratio ajusté [aOR] 1,24, IC de 95 % 0,98-1,55). Par rapport aux infections par le variant Delta, toutes les lignées Omicron présentaient une probabilité réduite d'hospitalisation (BA.1, aOR 0,29, IC de 95 % 0,25-0,35; BA.2, aOR 0,26, IC de 95 % 0,22-0,32; BA.4/BA.5, aOR 0,36, IC de 95 % 0,27-0,48). Dans une analyse de sensibilité, les personnes infectées par BA.4/BA.5 présentaient une probabilité d'hospitalisation semblable à celle des personnes infectées par BA.2 (aOR 1,00, IC de 95 % 0,65-1,53). Par rapport aux infections à BA.1, la probabilité d'une maladie grave après l'hospitalisation ne différait pas pour les infections par BA.4/BA.5 (aOR 0,71, IC de 95 % 0,41-1,25). Par rapport aux infections par BA.2, les personnes infectées par BA.4/BA.5 présentaient des probabilités semblables de maladie grave (aOR 0,78, IC de 95 % 0,37-1,62).
- Un rapport du 1^{er} juin 2022 sur la vague de BA.5 du Portugal indique que le rapport entre le nombre de cas hospitalisés et les infections notifiées était de 0,09, ce qui est semblable à ce qui a été observé depuis le début de l'année 2022 (pendant les vagues de BA.1 et de BA.2).²² Un rapport du 29 juin 2022 sur la vague de BA.5 du Portugal indiquait que le rapport entre le nombre de cas hospitalisés et les infections faisant l'objet d'une notification était passé à 0,17.²³ Bien qu'elle indique toujours une gravité similaire à celle observée depuis le début de l'année 2022, cette tendance est à la hausse. La mortalité toutes causes confondues est cependant supérieure à la valeur attendue pour cette période de l'année, ce qui suggère un excès de mortalité toutes causes confondues.
- Davies et coll. ont comparé la gravité de l'infection par BA.4/BA.5 à celle des infections par BA.1 et par des variants antérieurs parmi les cas de SRAS-CoV-2 chez les personnes âgées de ≥ 20 ans dans la province du Cap occidental, en Afrique du Sud, en utilisant le moment de l'infection pour déduire la lignée ou le variant à l'origine de l'infection.⁴⁶ Le rapport de risque corrigé (aHR) d'hospitalisation grave (admission en soins intensifs ou ventilation mécanique ou prescription de stéroïdes par voie orale/intraveineuse ou décès) dans la vague de BA.4/BA.5 était semblable à celui de la vague de BA.1 (aHR 1,12; IC de 95 % : 0,93; 1,34), et inférieur à celui des vagues précédentes autres qu'Omicron. Une infection antérieure a été protectrice contre l'hospitalisation grave ou le décès (aHR 0,29; IC de 95 % : 0,24; 0,36), tout comme trois doses de vaccin (Pfizer-BioNTech ou Janssen) (aHR 0,17; IC de 95 % : 0,07; 0,40), deux doses de vaccin (0,37; IC de 95 % : 0,33; 0,42) et une dose de vaccin (0,26, IC de 95 % : 0,21; 0,32). Dans l'analyse limitée à la période de BA.4/BA.5, une infection antérieure est restée fortement protectrice contre l'hospitalisation grave ou le décès (aHR 0,23; IC de 95 % : 0,10; 0,52), tout comme trois doses (aHR 0,20; IC de 95 % : 0,08; 0,49), deux doses (aHR 0,39; IC de 95 % : 0,25; 0,59) et une dose de vaccin (0,51, IC de 95 % : 0,27; 0,99), avec des résultats semblables pour le décès.

Immunogénicité

Les mutations L452R et F486V du DLR trouvées dans BA.4 et BA.5 ont le potentiel d'affecter la reconnaissance par les anticorps de ces sous-lignées.^{37,47}

- Le 25 juin 2022, Pfizer-BioNTech a rapporté des données positives évaluant l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité de deux candidats vaccins contre la COVID-19 adaptés à Omicron : un monovalent et l'autre bivalent.⁴⁸ Pfizer a signalé que les deux candidats adaptés à Omicron neutralisent BA.4 et BA.5, mais dans une moindre mesure que pour BA.1. L'entreprise a déclaré que dans un test de neutralisation du virus vivant du SRAS-CoV-2 utilisant des sérums de participants âgés de 56 ans et plus, les sérums ont efficacement neutralisé BA.4/BA.5 avec des titres environ 3 fois inférieurs à ceux de BA.1 (on ne sait pas si les sérums provenaient de doses de rappel monovalentes ou bivalentes, ou des deux). Des données supplémentaires concernant BA.4/5 sont attendues au cours des prochaines semaines.
- Le 28 juin 2022, une grande majorité du US Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee a voté en faveur de l'inclusion d'un composant Omicron SRAS-CoV-2 dans les vaccins contre la COVID-19 qui seront utilisés pour les doses de rappel à l'automne 2022.⁴⁹ La US Food and Drug Administration (FDA) a conseillé aux fabricants qui prévoient de mettre à jour leurs vaccins contre la COVID-19 de développer des vaccins modifiés qui ajoutent un composant de protéine Spike BA.4/5 afin de créer un vaccin de rappel à deux composants (bivalent).
- Wang et coll. ont effectué une analyse antigénique systématique des sous-variants d'Omicron afin d'étudier leur potentiel d'évasion immunitaire.¹⁴ Pour comprendre les différences antigéniques entre BA.2.12.1 et BA.4/5 de BA.1, BA.1.1, BA.2 et le SRAS-CoV-2 de type sauvage (D614G), ils ont fabriqué chaque pseudovirus et évalué sa sensibilité à la neutralisation par un panel de 21 anticorps monoclonaux dirigés vers des épitopes neutralisants connus sur la protéine S virale. Sur 21 anticorps monoclonaux, 19 ont perdu complètement ou partiellement leur capacité de neutralisation contre BA.4/5. Par rapport à BA.2 et BA.2.12.1, BA.4/5 présentait une résistance à la neutralisation nettement supérieure à deux anticorps monoclonaux de classe 2 du DLR et une résistance modeste à deux anticorps monoclonaux de classe 3 du DLR. Sur la base de toutes leurs analyses, les auteurs suggèrent que les mutations dans BA.4/5 peuvent conférer une plus grande évasion des anticorps aux régions de classe 2 et de classe 3, tandis que les mutations dans BA.2.12.1 confèrent une plus grande évasion des anticorps à la région de classe 3 du DLR. Les sérums des personnes ayant reçu trois doses de vaccins à ARNm présentaient des titres pour BA.4/5 inférieurs de 19,2 fois par rapport à D614G, et de 4,2 fois par rapport à BA.2. Les sérums des personnes ayant reçu des vaccins à ARNm avant ou après une infection par un variant autre qu'Omicron, et les personnes qui ont eu une infection postvaccinale par BA.1 ou BA.2 présentaient une tendance semblable. Par rapport à BA.2, BA.4/5 a présenté une résistance à la neutralisation de 1,6 à 4,3 fois supérieure par des sérums provenant de personnes ayant eu à la fois une vaccination par ARNm et une infection par le SRAS-CoV-2. En utilisant le virus authentique, les sérums des personnes vaccinées ayant reçu au moins une dose de rappel présentaient des titres pour BA.4 inférieurs de 2,7 fois par rapport à BA.2. Wang et coll. ont également cartographié les distances antigéniques entre D614G, divers sous-variants d'Omicron et des mutants ponctuels individuels. La cartographie antigénique a montré que BA.4/5 se trouve à 4,3 unités antigéniques plus loin que D614G, et 2 unités antigéniques plus loin que BA.2. Sur la base de ces analyses et d'autres analyses non décrites ici, les auteurs déclarent que BA.4/5 est nettement plus résistant à la neutralisation que les sérums obtenus à partir de personnes ayant reçu au moins une dose de rappel, plusieurs mutations contribuant à l'évasion des anticorps.

- Tuekprakhon et coll. ont utilisé du sérum obtenu 28 jours après une troisième dose du vaccin AZD1222 d'Oxford-AstraZeneca (n = 41) ou du vaccin BNT162b2 de Pfizer-BioNTech (n = 19), et ont rapporté que pour AstraZeneca, les titres de neutralisation pour BA.4/5 étaient réduits de 2,1 fois par rapport à BA.1 (p < 0,0001) et de 1,8 fois par rapport à BA.2 (p < 0,0001).³⁷ Chez les personnes ayant reçu trois doses du vaccin Pfizer-BioNTech, les titres de neutralisation pour BA.4/5 ont été réduits de 3,1 fois (p < 0,0001) et de 3,1 fois (p < 0,0001) par rapport à BA.1 et BA.2, respectivement. En utilisant des sérums provenant d'infections postvaccinales, ils ont signalé qu'à un stade précoce, les titres de BA.4/5 étaient réduits de 1,9 (p = 0,0005) et de 1,5 (p = 0,0015) par rapport à BA.1 et BA.2, respectivement. Par la suite, les titres de BA.4/5 ont été réduits de 3,4 (p = 0,0001) et de 2 (p = 0,0017) fois par rapport à BA.1 et BA.2, respectivement. Les auteurs concluent que les réductions des titres peuvent réduire l'EV contre l'infection, en particulier à des moments plus tardifs en raison de la baisse de l'immunité, mais ils s'attendent à ce que l'EV contre la maladie grave reste intacte. Les auteurs ont corroboré les résultats de la neutralisation par une analyse biophysique de la liaison d'anticorps sélectionnés des DLR de BA.4/5 et BA.2 par résonance plasmonique de surface (RPS).
- L'UKHSA a rapporté des analyses préliminaires selon lesquelles le statut vaccinal des cas infectés par BA.4 et BA.5 n'était pas très différent de celui des cas infectés par BA.2 (aOR 1,13; IC de 95 % 0,88-1,44 et aOR 0,83; IC de 95 % 0,88-1,44, respectivement), ce qui suggère que la protection conférée par les vaccins reste probablement comparable à celle observée précédemment.²⁹ Une analyse formelle de l'efficacité des vaccins suivra lorsque les données seront disponibles.
- Les analyses de Wolter et coll. portant sur des personnes infectées par Delta, BA.1, BA.2 et BA.4/BA.5 en Afrique du Sud ont révélé que les personnes infectées par Omicron présentaient une proportion plus élevée d'infections identifiées comme des réinfections (9,7 % BA.1, 9,3 % BA.2 et 11,7 % BA.4/BA.5) par rapport aux personnes infectées par Delta (2,9 %).³⁸

Répercussions sur les tests de dépistage et la surveillance

WGS

- Tests antigéniques : Le rendement des tests antigéniques rapides pour BA.4 et BA.5 est actuellement inconnu, mais il s'est maintenu ou a légèrement diminué (selon l'étude, la source de l'échantillon et le test) pour Omicron en général par rapport aux autres variants. En outre, la sous-lignée BA.4 contient une mutation supplémentaire sur la protéine de la nucléocapside (N), P151S, et son incidence sur les tests antigéniques détectant la protéine N n'est pas encore établie.
- Tests moléculaires : Aucune incidence n'est attendue sur la capacité des tests moléculaires à détecter BA.4 ou BA.5. Il convient de noter que les lignées BA.4 et BA.5 présentent la mutation del69-70, qui entraîne une perte de cible du gène S (SGTF), ce qui pourrait contribuer à les distinguer des sous-lignées BA.2 (qui ne présentent pas de SGTF).
- Surveillance WGS : Aucune incidence n'est attendue sur la capacité de la surveillance WGS à détecter et à différencier BA.4 ou BA.5.

Répercussions pour la pratique de la santé publique

- Les cas de COVID-19, le taux de positivité, le taux d'occupation des hôpitaux et le signal des eaux usées à l'échelle provinciale sont à la hausse en Ontario, ce qui indique une augmentation de la transmission communautaire, probablement attribuable à BA.4 et BA.5. Les tendances épidémiologiques actuelles suggèrent que BA.4 et BA.5 pourraient provoquer une résurgence des cas de COVID-19 pendant l'été. L'affaiblissement de l'EV contre l'infection, la neutralisation croisée variable des anticorps entre les sous-lignées du SRAS-CoV-2 après une infection et la réduction des mandats de mesures de santé publique exigent que l'épidémiologie de la COVID-19 en Ontario soit étroitement surveillée.⁵⁰
- Alors que nous continuons à en apprendre davantage sur la gravité de BA.4 et BA.5, pour minimiser la morbidité et la mortalité (y compris le syndrome post-COVID-19 ou « COVID longue ») ainsi que les perturbations sociétales, les interventions actuelles en matière de santé publique pourraient être complétées par des interventions qui réduisent la transmission du SRAS-CoV-2. Il convient d'envisager les mesures les moins restrictives et les plus équitables pour atteindre les objectifs d'intervention en cas de pandémie en fonction des tendances épidémiologiques. Il convient de continuer à promouvoir les différents niveaux de protection pour tous, notamment la vaccination, le fait de rester à la maison en cas de maladie ou de symptômes de la COVID-19, la distanciation physique et l'évitement des lieux bondés, le fait de passer du temps à l'extérieur ou dans des espaces intérieurs bien ventilés, le port d'un masque bien ajusté dans des espaces intérieurs ou des espaces publics fermés (p. ex. les transports publics) ou des espaces extérieurs bondés (p. ex. les festivals) et la pratique de l'étiquette respiratoire et du lavage des mains.⁵¹
- Des mesures au niveau de la population, en particulier dans les lieux publics intérieurs essentiels (p. ex. épiceries, pharmacies) et ceux où la population la plus à risque est service, peuvent minimiser les répercussions inévitables sur les personnes les plus à risque de maladie grave (p. ex. les personnes immunodéprimées, âgées, racialisées et à faible revenu) et sur les personnes qui ne peuvent pas être vaccinées (c.-à-d. les enfants de moins de 5 ans).
 - Une approche prudente en matière d'isolement et de quarantaine, basée sur les données probantes actuelles, est un autre élément d'une approche à plusieurs niveaux qui, avec d'autres mesures, peut contribuer à briser les chaînes de transmission du SRAS-CoV-2.^{51,52} Il est également important de rester à la maison en cas de symptômes de la COVID-19, quel que soit le nombre de jours de la maladie.
- La vaccination contre la COVID-19 demeure une composante essentielle de l'intervention en matière de santé publique dans le contexte actuel, l'accent étant mis sur l'amorce et l'achèvement d'une série primaire au sein de toutes les communautés (y compris celles qui sont sous-vaccinées), ainsi que sur les doses de rappel pour les personnes admissibles. Les groupes présentant un risque plus élevé de conséquences graves devraient être traités en priorité.

- Bien que la vaccination soit un outil de santé publique essentiel pour la pandémie, parce que la vaccination contre la COVID-19 et l'infection antérieure par le SRAS-CoV-2 ne confèrent pas une immunité stérilisante et en raison des preuves solides de la capacité de BA.4 et BA.5 à échapper à l'immunité attribuable aux anticorps neutralisants, une stratégie de lutte contre la pandémie de COVID-19 qui repose entièrement sur l'immunité induite par la vaccination et l'infection antérieure ne contiendra pas la transmission. En outre, la protection contre l'infection conférée par le vaccin est limitée dans le temps. Bien qu'elles fassent partie intégrante de l'intervention face à la COVID-19, les limites des vaccins sont plus évidentes dans le contexte des variants qui échappent à l'immunité induite par les vaccins et l'immunité (p. ex. BA.4, BA.5). De plus en plus de données associées montrent une neutralisation croisée variable des anticorps entre les variants du SRAS-CoV-2 après une infection, ce qui rend difficile l'évaluation du niveau d'immunité contre une réinfection par de futurs variants. Une surveillance continue du WGS, la surveillance des répercussions de la mise en œuvre et de l'élimination des mesures de santé publique et les efforts visant à accroître l'équité en matière de vaccins peuvent aider à préparer l'Ontario aux prochaines étapes de la pandémie de COVID-19.
- Les preuves qu'un nouveau VP du SRAS-CoV-2 pourrait émerger et modifier le cours de la pandémie restent préoccupantes.⁵³⁻⁵⁵ L'émergence de sous-lignées telles que BA.2.12.1, BA.4 et BA.5 en Ontario, en Afrique du Sud et au Portugal, peu après le déclin de leurs vagues de BA.1 ou de BA.2,^{56,57} souligne la nécessité d'une surveillance WGS soutenue.
- Une communication claire des risques à la population concernant les niveaux actuels de transmission du SRAS-CoV-2 et le risque de maladie lié à la COVID-19 peut être utile, surtout dans le contexte de l'augmentation du signal des eaux usées, de la couverture inférieure à 50 % de la troisième dose du vaccin contre la COVID-19, de la faible couverture de la série primaire du vaccin contre la COVID-19 dans certains groupes d'âge (p. ex. 40,5 % chez les enfants de 5 à 11 ans) et de l'émergence de sous-lignées plus transmissibles, particulièrement BA.5, en Ontario.⁵⁸

Bibliographie

1. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). SARS-CoV-2 Omicron variant sub-lineages BA.4 and BA.5: evidence and risk assessment (up to date as of June 23, 2022) [Internet]. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2022 [cited 2022 Jul 8]. Available from: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/voc/2022/06/evidence-brief-ba4-ba5-risk-assessment.ashx?la=en>
2. Dunai C, Collie C, Michael BD. Immune-mediated mechanisms of COVID-19 neuropathology. *Front Neurol*. 2022;13:882905. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.882905>
3. Walitt B, Johnson TP. The pathogenesis of neurologic symptoms of the postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(3):384-391. Available from: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001051>
4. Carmona-Torre F, Mínguez-Olaondo A, López-Bravo A, Tijero B, Grozeva V, Walcker M, et al. Dysautonomia in COVID-19 patients: a narrative review on clinical course, diagnostic and therapeutic strategies. *Front Neurol*. 2022;13:886609. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.886609>
5. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157-72. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
6. Stefanou M-I, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221076890. Available from: <https://doi.org/10.1177/20406223221076890>
7. He W, Liu X, Hu B, Li D, Chen L, Li Y, Tu Y, Xiong S, Wang G, Deng J, Fu B. Mechanisms of SARS-CoV-2 infection-induced kidney injury: a literature review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:838213. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.838213>
8. Rovito R, Augello M, Ben-Haim A, Bono V, d'Arminio Monforte A, Marchetti G. Hallmarks of severe COVID-19 pathogenesis: a pas de deux between viral and host factors. *Front Immunol*. 2022;13:912336. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.912336>
9. Russo A, Morrone HL, Rotundo S, Treçarichi EM, Torti C. Cytokine profile of invasive pulmonary aspergillosis in severe COVID-19 and possible therapeutic targets. *Diagnostics*. 2022;12(6):1364. Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061364>
10. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Impact of vaccination on post-acute COVID-19 syndrome (PACS) - what we know so far [Internet]. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2022 [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/COVID-WWKSF/2022/04/impact-vaccination-post-acute-covid-19-syndrome.pdf?sc_lang=en

11. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Post-acute COVID-19 syndrome (PACS) in adults [Internet]. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2022 [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/ipac/2022/04/post-acute-covid-syndrome-pacs.pdf?sc_lang=en
12. United Kingdom. Office for National Statistics. Coronavirus (COVID-19) Infection Survey, characteristics of people testing positive for COVID-19, UK: 22 June 2022 [Internet]. London: Crown Copyright; 2022 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronaviruscovid19infectionsurveycharacteristicsofpeopletestingpositiveforcovid19uk/22june2022#risk-factors-associated-with-coronavirus-covid-19-re-infections-uk>
13. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Outcomes of SARS-CoV-2 reinfection. Res Sp 1749502 [Preprint]. 2022 Jun 17 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1749502/v1>
14. Wang Q, Guo Y, Iketani S, Nair MS, Li Z, Mohri H, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, & BA.5. Nature. 2022 Jul 5 [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05053-w>
15. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 29 June 2022, edition 98 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---29-june-2022>
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Country overview report: week 25 2022 Produced on 30 June 2022 at 18.15. Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Infectious-diseases-of-specific-relevance-to-newly-arrived-migrants-in-EU-EEA.pdf>
17. European Centre for Disease Prevention and Control. 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 [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/epidemiological-update-BA4-BA5-13-june-2022.pdf>
18. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Omicron in Ontario: risk analysis for approaching public health measures in winter 2022 [Internet]. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2022 [cited 2022 Jun 24]. Available from: https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/phm/2022/01/covid-19-omicron-ontario-risk-analysis.pdf?sc_lang=en
19. South Africa. National Institute for Communicable Diseases. National covid-19 daily report (04 July 2022) [Internet]. Johannesburg: National Institute for Communicable Diseases; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.nicd.ac.za/diseases-a-z-index/disease-index-covid-19/surveillance-reports/national-covid-19-daily-report/>
20. South Africa. National Institute for Communicable Diseases. COVID-19 weekly epidemiology brief: week ending 25 June 2022 (week 25 of 2022) [Internet]. Johannesburg: National Institute for Communicable Diseases; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2022/06/COVID-19-Weekly-Epidemiology-Brief-week-25-2022.pdf>

21. South Africa. National Institute for Communicable Diseases. Weekly hospital surveillance (DATCOV) update [Internet]. Johannesburg: National Institute for Communicable Diseases; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.nicd.ac.za/diseases-a-z-index/disease-index-covid-19/surveillance-reports/weekly-hospital-surveillance-datcov-update/>
22. Portugal. Serviço Nacional de Saúde. Situation report on genetic diversity of the new coronavirus SARS-CoV-2 in Portugal - 21-06-2022 [Internet]. Lisbon: Serviço Nacional de Saúde; 2022 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.insa.min-saude.pt/relatorio-desituacao-sobre-diversidade-genetica-do-novo-coronavirus-sars-cov-2-em-portugal-21-06-2022/>
23. Leite PP, Fernandes E, Casaca P, Peralta Santos A, Oliviera AL. COVID-19 Monitoring of COVID-19: report no. 15 [Internet]. Lisbon: Government of the Portuguese Republic. Ministry of Health; 2022 [cited 2022 Jul 8]. Available from: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/06/20220622_Monitorizacao_COVID-19.pdf
24. Centers for Disease Control and Prevention. COVID data tracker: variant proportions [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [modified 2022 Jun 23; cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>
25. Centers for Disease Control and and Prevention. COVID data tracker weekly review [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and and Prevention; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html>
26. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: technical briefing 42 [Internet]. London: Crown Copyright; 2022 [cited 2022 Jun 3]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077180/Technical-Briefing-42-20May2022.pdf
27. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus pandemic (COVID-19): coronavirus (COVID-19) cases [Internet]. Oxford: Our World in Data; 2022 [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-cases>
28. Drake M. COVID cases: people urged to watch out for the 'most common' symptom among vaccinated people. Kent News [Internet], 2022 Jul 7 [cited 2022 Jul 7]; Opinion. Available from: <https://www.kentlive.news/news/kent-news/covid-cases-people-urged-watch-7302791>
29. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England technical briefing 43 [Internet]. London: Crown Copyright; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1086494/Technical-Briefing-43-28.06.22.pdf
30. UK Health Security Agency. Coronavirus (COVID-19) in the UK: simple summary for United Kingdom [Internet]. London: Crown Copyright; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: https://coronavirus.data.gov.uk/easy_read
31. UK Health Security Agency. The R value and growth rate [Internet]. London: Crown Copyright; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/the-r-value-and-growth-rate#full-publication-update-history>

32. Public Health Agency of Canada. COVID-19 epidemiology update: COVID-19 variants in Canada [Internet]. Ottawa, ON: Government of Canada; 2022 [modified 2022 Jul 4; cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/#VOC>
33. Public Health Agency of Canada. COVID-19 epidemiology update: COVID-19 variants in Canada [Internet]. Ottawa, ON: Government of Canada; 2022 [modified 2022 Jun 24; cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/archive/2022-06-24/index.html>
34. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Epidemiologic summary: SARS-CoV-2 whole genome sequencing in Ontario, July 4, 2022 [Internet]. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2022 [cited 2022 Jul 8]. Available from: https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/epi/covid-19-sars-cov2-whole-genome-sequencing-epi-summary.pdf?sc_lang=en
35. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Weekly epidemiologic summary: COVID-19 in Ontario - June 19, 2022 to June 25, 2022 [Internet]. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2022 [cited 2022 Jul 8]. Available from: https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/epi/covid-19-weekly-epi-summary-report.pdf?sc_lang=en
36. Jüni P, Maltsev A, Katz GM, Perkhun A, Yan S, Bodmer NS. Ontario dashboard: tracking Omicron [Internet]. Toronto, ON: Ontario COVID-19 Science Advisory Table; 2021 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://doi.org/10.47326/ocsat.dashboard.2021.1.0>
37. Tuekprakhon A, Nutalai R, Dijokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, Selvaraj M, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*. 2022;185(14):2422-33. Available from: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.005>
38. 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. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.02.17.22271030>
39. Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in southern California. 2022 Jun 8 [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01887-z>
40. Sievers C, Zacher B, Ullrich A, Huska M, Fuchs S, Buda S, et al. SARS-CoV-2 Omicron variants BA.1 and BA.2 both show similarly reduced disease severity of COVID-19 compared to Delta, Germany, 2021 to 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(22):2200396. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200396>
41. Sigal A, Milo R, Jassat W. Estimating disease severity of Omicron and Delta SARS-CoV-2 infections. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(5):267-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00720-5>
42. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England technical briefing: update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) [Internet]. London: Crown Copyright; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf
43. Strasser Z, Hadavand A, Murphy S, Estiri H. Sars-cov-2 omicron variant is as deadly as previous waves after adjusting for vaccinations, demographics, and comorbidities. *Res Sq* 1601788 [Preprint]. 2022 May 2 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1601788/v1>

Sous-lignées BA.4 et BA.5 du variant Omicron du SRAS-CoV-2 :
données probantes et évaluation des risques

44. Cuadros DF, Moreno CM, Musuka G, Miller FD, Coule P, MacKinnon NJ. Association between vaccination coverage disparity and the dynamics of the COVID-19 Delta and Omicron waves in the US. *Front Med.* 2022;9:898101. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.898101>
45. UK Health Security Agency. Weekly national Influenza and COVID-19 surveillance report Week 26 report (up to week 25 data) 30 June 2022 [Internet]. London: Crown Copyright; 2022 [cited 2022 Jun 3]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1087111/Weekly_Flu_and_COVID-19_report_w26.pdf
46. Davies M-A, Morden E, Rosseau P, Arendse J, Bam J-L, Boloko L, et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during resurgence driven by Omicron lineages BA.4 and BA.5 compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *medRxiv* 22276983 [Preprint]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jul 8]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.06.28.22276983>
47. Gobeil SM-C, Janowska K, McDowell S, Mansouri K, Parks R, Stalls V, et al. Effect of natural mutations of SARS-CoV-2 on spike structure, conformation, and antigenicity. *Science.* 2021;373(6555):eabi6226. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abi6226>
48. Pfizer. Pfizer and biontech announce omicron-adapted COVID-19 vaccine candidates demonstrate high immune response against Omicron [Internet]. New York: Pfizer; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-omicron-adapted-covid-19>
49. Marks P. Coronavirus (COVID-19) update: FDA recommends inclusion of Omicron BA.4/5 component for COVID-19 vaccine booster doses [Internet]. Maryland: U.S. Food & Drug Administration; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-recommends-inclusion-omicron-ba45-component-covid-19-vaccine-booster>
50. Centers for Disease Control and Prevention. Improving ventilation in your home [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [updated 2022 Jun 29; cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/Improving-Ventilation-Home.html>
51. Ontario. Ministry of Health. Management of cases and contacts of covid-19 in Ontario June 2, 2022 (version 14.2) [Internet]. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/contact_management/management_cases_contacts.pdf
52. Boucau J, Marino C, Regan J, Uddin R, Choudhary MC, Flynn JP, et al. Duration of shedding of culturable virus in SARS-CoV-2 Omicron (BA.1) infection. *N Engl J Med.* 2022 Jun 29 [Preprint]. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2202092>
53. Bedford T. Continuing SARS-CoV-2 evolution under population immune pressure [Internet]. Presented at: Food and Drug Administration, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. 2022 Apr 6 [cited 2022 Jun 20]; Silver Spring, MD. Available from: <https://bedford.io/talks/sars-cov-2-continuing-evolution-vrbpac/#/>

54. Colson P, Delerce J, Marion-Paris E, Lagier J-C, Levasseur A, Fournier P-E, et al. A 21L/BA.2-21K/BA.1 “MixOmicron” SARS-CoV-2 hybrid undetected by qPCR that screen for variant in routine diagnosis. medRxiv 22273010 [Preprint]. 2022 Mar 31 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.03.28.22273010>
55. Ou J, Lan W, Wu X, Zhao T, Duan B, Yang P, et al. Tracking SARS-CoV-2 Omicron diverse spike gene mutations identifies multiple inter-variant recombination events. bioRxiv 484129 [Preprint]. 2022 Mar 14 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.03.13.484129>
56. Doucleff M. 2 new omicron variants are spreading in N.Y. and elsewhere. Here's what we know. NPR News [Internet], 2022 Apr 14 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2022/04/14/1092812456/two-new-omicronvariants-are-spreading-in-n-y-and-elsewhere-heres-what-we-know>
57. Prater E. BA.4 and BA.5, two new Omicron variants sweeping South Africa, detected in U.S. Fortune [Internet], 2022 Apr 30 [cited 2022 Jun 20]; Health. Available from: <https://fortune.com/2022/04/30/are-ba4-ba5-in-united-states-detected-omicron-covid-stealth-omicron-more-transmissible/>
58. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). COVID-19 vaccine uptake in Ontario: December 14, 2020 to June 19, 2022 [Internet]. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2022 [cited 2022 Jul 8]. Available from: https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/epi/covid-19-vaccine-uptake-ontario-epi-summary.pdf?sc_lang=fr

Modèle proposé pour citer le document

Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé (Santé publique Ontario). Sous-lignées BA.4 et BA.5 du variant Omicron du SRAS-CoV-2 : données probantes et évaluation des risques. Toronto, ON : Imprimeur de la Reine pour l'Ontario; 2022.

Avis de non-responsabilité

Santé publique Ontario (SPO) a conçu le présent document. SPO offre des conseils scientifiques et techniques au gouvernement, aux agences de santé publique et aux fournisseurs de soins de santé de l'Ontario. Les travaux de SPO s'appuient sur les meilleures données probantes disponibles au moment de leur publication. L'application et l'utilisation du présent document relèvent de la responsabilité des utilisateurs. SPO n'assume aucune responsabilité relativement aux conséquences de l'application ou de l'utilisation du document par quiconque. Le présent document peut être reproduit sans permission à des fins non commerciales seulement, sous réserve d'une mention appropriée de Santé publique Ontario. Aucun changement ni aucune modification ne peuvent être apportés à ce document sans la permission écrite explicite de Santé publique Ontario.

Santé publique Ontario

Santé publique Ontario est un organisme du gouvernement de l'Ontario voué à la protection et à la promotion de la santé de l'ensemble de la population ontarienne, ainsi qu'à la réduction des iniquités en matière de santé. Santé publique Ontario met les connaissances et les renseignements scientifiques les plus pointus du monde entier à la portée des professionnels de la santé publique, des travailleurs de la santé de première ligne et des chercheurs.

Pour obtenir plus de renseignements au sujet de SPO, veuillez consulter santepubliqueontario.ca.