

AVIS

relatif à la stratégie de prise en charge des personnes suivant l'interprétation du niveau de réplication virale par technique de RT-PCR SARS-CoV-2 ainsi que la pertinence du prélèvement nasal pour RT-PCR SARS-CoV-2

21 novembre 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi en urgence par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 22 octobre 2020 (annexe 1)

Dans les suites des publications de la Société Française de Microbiologie (SFM) [1,2], il est demandé au HCSP de se prononcer sur :

- les préconisations quant à la stratégie de prise en charge et de gestion des personnes ayant un résultat « positif » ou « positif faible » de RT-PCR SARS-CoV-2, notamment en situation professionnelle, en distinguant les situations de diagnostic et de dépistage,
- le délai pendant lequel le risque d'une réinfection est infime suite à un antécédent documenté d'infection par SARS-CoV-2 en fonction des données de la littérature,
- l'utilisation du prélèvement nasal pour la recherche du SARS-CoV-2 par RT-PCR sachant que la SFM dans sa fiche de compétence et de formation-habilitation identifie la possibilité de faire un frottis nasal profond en cas d'indisponibilité de matériel adapté pour un prélèvement naso-pharyngé, avec une contre-indication chez les enfants de moins de 15 ans.

Le HCSP a également pris en compte le questionnement de Santé Publique France (SpF) sur la pertinence d'interprétation de la valeur de Ct pour toute personne avec un test positif pour le SARS-CoV-2 et ayant un antécédent de Covid-19 confirmé datant de plus de 2 mois, dans les situations suivantes :

- Prise en charge en ambulatoire d'un patient qui présente de nouveau des symptômes compatibles avec le Covid-19 après une période de rémission clinique ou restée asymptomatique lors du premier épisode.
- Prise en charge d'une personne-contact asymptomatique testée positive pour le SARS-CoV-2.
- Prise en charge d'une personne asymptomatique testée positive pour le SARS-CoV-2 dans le cadre d'un dépistage ciblé.

Le HCSP a audité la SFM sur l'argumentaire scientifique ayant conduit à indiquer que le frottis nasal profond pouvait être pratiqué à la place du prélèvement naso-pharyngé chez les personnes de 15 ans et plus.

Contexte :

Après une dégradation importante des indicateurs depuis septembre 2020, la semaine 45 semble être marquée par un ralentissement de la circulation du SARS-CoV-2 mais le niveau des indicateurs nationaux se maintient à un niveau très élevé

Au 19 novembre 2020

57 784 525 malades ont été infectés par le SARS-CoV-2 dans le monde et 1 341 360 décès ont été rapportés à cette pathologie.

En France 2 065 138 cas ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 34 048 décès ; 32 842 personnes sont hospitalisées pour forme grave de Covid-19 dont 4 775 patients en réanimation.

Le HCSP a pris en compte :

1. Les données relatives à la cinétique d'excrétion virale et à la durée de contagiosité d'un malade ayant présenté un Covid-19

1.1 Cinétique de l'excrétion virale

- **Infections symptomatiques**

Au cours de la phase pré-symptomatique, le virus SARS-CoV-2 peut être détecté par RT-PCR dans les échantillons naso- ou oro-pharyngés jusqu'à 5 à 6 jours (réplication virale de faible niveau) avant le début des signes cliniques, mais la charge virale est particulièrement élevée 2 à 3 jours avant cette échéance [3].

Durant la phase symptomatique, la charge virale décroît progressivement [4-6]. Elle est maximale de J2 avant à J3 après les signes cliniques de Covid-19, pouvant culminer à 10^8 copies par échantillon ; cinq jours après le début des signes cliniques, elle a été évaluée à environ 10^5 copies par échantillon [5].

Une étude récente a montré que le virus pouvait être cultivé à partir de 1941 des 3790 échantillons rhino-pharyngés prélevés chez des patients testés positifs par RT-PCR pour SARS-CoV-2. Parmi ces échantillons pour lesquels le virus a pu être isolé sur culture cellulaire, 87,6% avaient été prélevés la première semaine de l'infection, 9,6% la deuxième semaine et 2,8% la troisième semaine [7]. Dans d'autres études, du virus infectieux a pu être isolé sur culture cellulaire jusqu'à 10 jours après le début des symptômes chez les sujets présentant une forme modérée de Covid-19 [3,8-10] et jusqu'à 20 jours après le début des symptômes -avec une médiane de 8 jours- dans les formes sévères dans une série [11]. Dans cette dernière étude ayant impliqué 129 patients hospitalisés, les trois facteurs significativement associés au caractère cultivable du virus (analyse multivariée) étaient une charge virale supérieure à 10^7 copies d'ARN par mL, la durée de symptômes de moins de 7 jours et un taux d'anticorps neutralisants inférieur au seuil de détection de 1:20. L'existence d'une immunodépression était également associée au caractère cultivable du virus, même si la différence n'était pas statistiquement significative du fait de la petite taille de l'effectif [11]. Dans d'autres études [4,10,12], le grand âge et la gravité clinique de l'infection ont

été également associés à une charge virale plus élevée. Cependant d'autres études ont montré que la charge virale était similaire chez les enfants et les adultes [13] de même que chez les sujets symptomatiques et asymptomatiques [5,14]. Dans cette revue de la littérature, il est indiqué que des variations existent selon le statut d'immunocompétence des personnes testées, des formes cliniques (personnes symptomatiques ou non).

Par modélisation, la probabilité d'isoler le virus en fonction du début des signes cliniques a été évaluée à partir de 3 études incluant 1048 échantillons de voies respiratoires supérieures (prélèvements naso-pharyngés, prélèvements oro-pharyngés). Au bout de 7 jours après le début des signes cliniques, la probabilité d'isoler le virus en culture cellulaire est de 40%, à 8 jours, elle est de 26%, à 9 jours, de 14%, au bout de 10 jours, de 6% (Figure 1) [15].

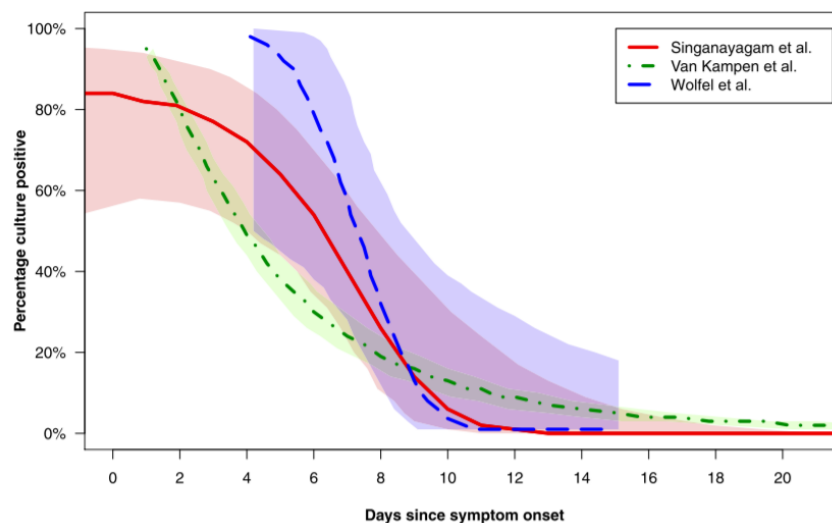


Figure 1. Probabilité d'isoler le virus en culture cellulaire par modélisation à partir de 3 études (N=1048 échantillons). Les zones colorées représentent les valeurs d'IC95 [15].

De nombreux travaux ont montré que la détection d'ARN viral au niveau oro- ou rhino-pharyngé et dans les selles pouvait être prolongée après la disparition des signes cliniques et la guérison.

- Chez les sujets hospitalisés pour Covid-19, le test RT-PCR a ainsi été trouvé positif jusqu'à six semaines après le début des symptômes [9,16,17], bien après la séroconversion [18,19].
- Dans une étude américaine récente conduite chez des sujets présentant encore des signes cliniques à un stade tardif de l'infection, il a été rapporté que le SARS-CoV-2 a pu être cultivé jusqu'à 20 jours après le début des symptômes dans des échantillons respiratoires présentant une valeur de Ct supérieure à 29,5 [20].
- Plusieurs cas de re-positivation de la RT-PCR SARS-CoV-2 dans les prélèvements respiratoires quelques jours après sa négatation, parfois accompagnée de réapparition de signes cliniques respiratoires ont été par ailleurs rapportés. Quelques-unes de ces observations sont résumées ci-après :
 - Une publication concerne 15 des 70 patients suivis par des prélèvements naso-pharyngés séquentiels, dont un cas positif en RT-PCR jusqu'à 45 jours après le début des symptômes [21]. Selon les auteurs, les résultats négatifs des tests RT-PCR sont des « faux-négatifs ». Il s'agirait de « détection prolongée d'ARN » sans précision sur le caractère infectieux du virus.

- Une autre étude, conduite chez 56 patients guéris du Covid-19, a montré la détection d'ARN du SARS-CoV-2 jusqu'à 5 semaines après le début des signes cliniques, avec parfois alternance de détections négatives et positives [16].
- Une détection prolongée d'ARN du SARS-CoV-2 a également été observée dans des clusters familiaux, avec persistance pendant plus de 35 jours dans certains cas, dont certains de re-positivation sur des durées brèves [22].
- Enfin, une publication portant sur 4 patients a montré la détection du SARS CoV-2 par RT-PCR (sans précision sur le niveau de la charge virale) dans des prélèvements respiratoires effectués 5 à 13 jours après d'une part la guérison clinique et d'autre part plusieurs tests négatifs de RT-PCR. Les 4 patients étaient asymptomatiques et avaient des images pulmonaires non évolutives à l'examen tomodensitométrie thoracique [23].

Au total, ces données suggèrent que la détection prolongée d'ARN de SARS-CoV-2 dans les prélèvements naso-pharyngés est liée à la persistance d'une excrétion virale faible, ce que confirment les valeurs de charge virale, le plus souvent très basses, quand elles sont disponibles. En conséquence, le risque de transmission dans ces situations apparait extrêmement réduit. Il en va de même pour la détection tardive d'ARN viral dans les selles [6].

La Figure 2 résume schématiquement les données connues sur l'infectiosité du SARS-CoV-2 et la présence d'ARN viral dans différents fluides biologiques en fonction de la date des symptômes et de la réponse sérologique.

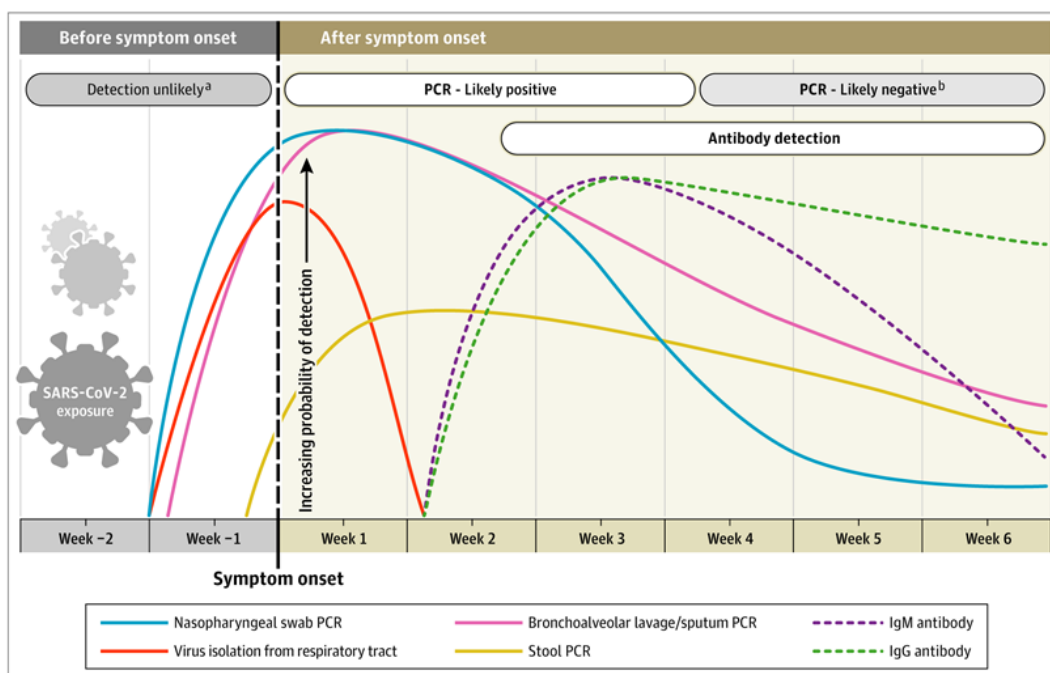


Figure 2. Cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection à SARS-CoV-2 (d'après Sethuraman et al.[6])

- **Infections asymptomatiques**

La proportion des infections à SARS-CoV-2 restant totalement asymptomatiques tout au long de la surveillance clinique et virologique a été estimée entre 30 et 40% [24-26]. De l'ARN de SARS-CoV-2 est détectable et du virus cultivable au cours de ces infections

[27–29]. Une étude déjà citée [14] a montré que les charges virales étaient équivalentes chez les patients symptomatiques et les sujets asymptomatiques.

Selon une autre étude, il semblerait que la durée pendant laquelle l'ARN viral est détecté par RT-PCR soit légèrement plus courte chez les personnes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques par rapport aux personnes symptomatiques (soit un test de RT-PCR positif pendant 14,5 jours chez les personnes asymptomatiques versus 18 jours chez les personnes symptomatiques) [30].

1.2 Durée de contagiosité

On connaît encore mal la relation entre la valeur de la charge virale mesurée par RT-PCR dans les voies aériennes supérieures et la contagiosité [31]. Il faut distinguer la durée d'incubation, qui est en moyenne de 5 à 6 jours et inférieure dans 97,5% des cas à 11,5 jours, de la durée de contagiosité qui commence 48 à 72 heures avant l'apparition des symptômes et persiste jusqu'à une dizaine de jours après le début de ceux-ci [3,32]. Cette durée de contagiosité est particulièrement mal connue pour les personnes peu ou pas symptomatiques.

- **Transmission au cours des infections asymptomatiques ou de la phase pré-symptomatique des formes symptomatiques**

Plusieurs études portant sur des clusters familiaux ont identifié des cas asymptomatiques ou pauci-symptomatiques à l'origine de contamination de l'entourage [33]. Mi-mars 2020, la surveillance des cas de Covid-19 survenus à Singapour a permis d'identifier 7 clusters chez 157 personnes. Parmi ces cas, 10 (6,4%) ont pu être attribués à une transmission à partir de personnes pré-symptomatiques [34]. Cette proportion était de 44% dans l'étude de He et al. [3], et de 37% dans celle de Chun et al. [35]

Le début de l'**excrétion virale avant** l'apparition des symptômes est évalué à 3 jours par l'ECDC [36]. La transmission du SARS-CoV-2 a été décrite au cours de la phase prodromique pendant laquelle les personnes infectées ont des symptômes mineurs et poursuivent leurs activités normales, ce qui contribue à la diffusion de l'infection [5,37].

Une étude répertoriée par l'OMS indique que la transmission du virus par des sujets asymptomatiques serait moins fréquente que la transmission par des sujets symptomatiques [38]

- **Transmission au cours de la phase symptomatique**

Des données issues des études de « contact-tracing » ont montré que la plupart des cas secondaires survenaient dans les cinq jours suivant le début des symptômes du cas index [39,40] mais le nombre de cas pour lesquels cette estimation est disponible reste limité.

Concernant les formes évoquées précédemment avec poursuite de l'excrétion virale pendant plusieurs semaines, à distance de la guérison clinique, il semble que les quantités d'ARN détectées dans les prélèvements respiratoires tardifs soient trop faibles pour pouvoir s'accompagner d'un risque de transmission.

2. Les avis et rapport précédents du HCSP et les outils de Santé publique France (SpF) pour limiter la transmission du Covid-19

- Rapport du 23/07/2020 : sur l'actualisation de la prise en charge dont le chapitre sur les critères de levée d'isolement [41]
- Avis du HCSP du 17/09/2020 relatif à la préparation des épidémies de virus hivernaux en période de circulation du SARS CoV-2 : [42]
- Avis du HCSP du 11/08/2020 sur la pertinence des prélèvements oro-pharyngés : [43]
- Avis du HCSP du 23/10/2020 relatif au délai de transfert en SSR ou en Ehpad des patients ayant présenté un Covid-19 : [44]
- Outils de SpF à destination des patients pour limiter la transmission du Covid-19 (mise à jour le 06/11/2020) et à destination des personnes contact (<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/covid-19-outils-pour-les-professionnels-de-sante>).

3. Stratégie de prise en charge des personnes suivant l'interprétation de la valeur de *cycle threshold* (Ct) par RT-PCR lors de détection de l'ARN de SARS-CoV-2

- **Rationnel d'une approche semi-quantitative pour apprécier l'infectiosité d'un sujet à partir d'un résultat de RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement rhino-pharyngé ou oro-pharyngé**

La détection du SARS-CoV-2 par **amplification génique** reste la technique de référence devant plusieurs situations : démarche diagnostique, suivi d'infection, dépistage ciblé et de masse. La RT-PCR, par sa capacité de détection de très faibles quantités de virus, est considérée comme la méthode la plus sensible [45]. Alors que, dans la plupart des laboratoires, le résultat est encore exprimé sous forme de détection positive ou négative de l'ARN du SARS-CoV-2 dans l'échantillon testé, l'une des problématiques majeures est de pouvoir déterminer si l'échantillon testé est infectieux ou non et de statuer sur le niveau de contagiosité de la personne présentant un résultat positif de RT-PCR. La culture du virus dans l'échantillon est la seule technique de laboratoire disponible pour déterminer si le virus est infectieux ou non et donc pour évaluer si l'échantillon est potentiellement contaminant ou non, mais cette technique n'est pas réalisée en routine dans les laboratoires de biologie médicale, car elle nécessite des cultures cellulaires en milieu de confinement LSB3.

Compte tenu de cette difficulté à déterminer l'infectiosité d'un échantillon par culture cellulaire, une approche pour évaluer sa **charge virale** consiste à prendre en compte les données semi-quantitatives obtenues par la technique de RT-PCR. En effet, par le biais de la valeur du Ct, il est possible d'établir une relation inversement proportionnelle entre le Ct et la charge virale : plus le Ct – généralement compris entre 0 et 40- est faible, plus il traduit une charge virale élevée. En l'absence de standards de quantification, seuls capables de déterminer une vraie charge virale, cette relation reste une approximation dans la mesure où le Ct est également dépendant d'autres critères comme la qualité du prélèvement et la technique de RT-PCR utilisée.

- **Données de la littérature sur la relation entre la valeur de Ct en RT-PCR et le caractère cultivable ou non du virus présent dans le prélèvement**

Différentes études se sont intéressées récemment à évaluer la corrélation entre les valeurs de Ct obtenues par amplification génique de l'ARN SARS-CoV-2 par RT-PCR et les résultats de la culture cellulaire.

Dans une étude conduite en France sur 183 échantillons (dont 174 prélèvements naso-pharyngés et 9 produits d'expectoration) testés positifs pour la recherche du SARS-CoV-2 par RT-PCR, le virus a pu être isolé sur culture cellulaire pour 126 d'entre eux. Il a été isolé dans tous les échantillons dont la valeur de Ct était comprise entre 13 et 17, dans 12% des échantillons dont la valeur de Ct était comprise entre 18 et 33 et dans aucun échantillon dont la valeur de Ct était supérieure ou égale à 34 [46].

La même équipe a complété cette étude en reprenant 3790 prélèvements naso-pharyngés testés à la fois par RT-PCR et par culture cellulaire [7]. Pour les échantillons dont la valeur de Ct était inférieure ou égale à 25, la culture cellulaire a été positive pour 70% des cas; pour ceux dont la valeur de Ct était égale à 30, le virus a pu être isolé dans 20% des cas ; enfin, pour ceux dont la valeur de Ct était égale à 35, le virus a été isolé dans 3% des cas.

Dans une autre étude conduite en Angleterre auprès de 253 personnes diagnostiquées positives pour le SARS-CoV-2 dont 61 cas asymptomatiques (personnes contact), la moyenne géométrique des valeurs de Ct à partir de 324 échantillons des voies respiratoires supérieures (incluant sans distinction des prélèvements de nez, de gorge, combinés nez-gorge, du nasopharynx) était de 28,2 (IC₉₅ : 27,8-28,6) au cours de la première semaine après le début des signes cliniques, de 30,6 (IC₉₅ : 29,9-31,5) au cours de la deuxième semaine, et de 31,6 (IC₉₅ : 31,6-34,5) au cours de la troisième semaine. Le taux d'isolement du virus en culture cellulaire était de 74% au cours de la première semaine, de 20% au cours de la deuxième semaine, et de 6% 10 jours après le début des signes cliniques. Les valeurs de Ct et le taux d'isolement du virus n'étaient pas différents que le patient soit symptomatique ou asymptomatique. Pour 60 échantillons dont la valeur de Ct était supérieure à 35, le taux d'isolement a été de 8,3% (IC₉₅ : 2,8-14,8) [47].

Les données étudiant la corrélation entre la valeur de Ct par RT-PCR et la capacité à isoler le virus en culture cellulaire viennent d'être complétées par une étude rétrospective concernant 131 patients ayant eu des prélèvements naso-pharyngés séquentiels jusqu'à 45 jours après la date du résultat de la première détection de l'ARN viral par RT-PCR [20]. Pour les échantillons dont la valeur de Ct était comprise entre 10 et 20, le taux d'isolement du virus en culture cellulaire était de 76,7% ; pour une valeur de Ct comprise entre 20 et 30, ce taux était de 24,1% ; pour une valeur de Ct comprise entre 30 et 40, il était de 2,9%. En prenant en compte la valeur de Ct par rapport à l'apparition des signes cliniques, il a été observé une charge virale moindre à partir de la deuxième semaine. Dans le cadre du suivi séquentiel de 93 patients symptomatiques et cas contact, la valeur médiane de Ct était de 26,5 (IC₉₅ : 20,8-29,8) à partir de prélèvements naso-pharyngés prélevés 7 jours après le début des signes cliniques, de 30 (IC₉₅ : 26-32) au cours de la deuxième semaine, et de 35 (IC₉₅ : 33,5-35,7) au cours de la troisième semaine [48].

Au total, les études citées ci-dessus confirment que l'estimation de la charge virale par la détermination de la valeur de Ct en RT-PCR reflète le caractère cultivable ou non du virus présent dans l'échantillon. Au cours de la 2^{ème} semaine, une valeur de Ct comprise entre 20 et 30 reflète dans la majorité des cas, l'absence d'infectiosité (isolement du virus en culture cellulaire dans moins de 25% des cas). A partir de la 3^{ème} semaine, une valeur de Ct élevée (en général supérieure ou égal à 33) est dans la majorité des cas synonyme d'absence d'infectiosité et donc de contagiosité.

- **Approche pratique de l'utilisation de la valeur de Ct pour estimer la charge virale**

Le Laboratoire de santé publique du Québec a validé en date du 7 octobre 2020 l'interprétation des valeurs de Ct par RT-PCR afin d'harmoniser le rendu des résultats en choisissant le seuil de 34 pour distinguer un résultat « détecté » ($Ct \leq 34$) d'un résultat « détecté avec faible quantité d'ARN viral » ($Ct > 34$) [49].

La SFM, dans l'avis du 7 octobre 2020 [1], a proposé un algorithme d'interprétation à partir de la valeur de Ct obtenue par la technique de RT-PCR recommandée par le Centre National de Référence (CNR) des virus respiratoires (dont la grippe) sur prélèvement naso-pharyngé (technique de référence nommée IP4 CNR, à partir de cibles virales situées dans le gène de la polymérase du SARS-CoV-2). Le seuil de 33 a été défini pour distinguer une « excrétion virale significative » ($Ct \leq 33$) d'une « excrétion virale faible » ($Ct > 33$).

En pratique, pour ne pas surcharger l'étape de validation biologique du résultat, il est possible de paramétrer les valeurs de Ct afin que l'interprétation puisse être transcrite automatiquement selon les seuils définis par la SFM en :

- **échantillon positif** pour les valeurs de $Ct \leq 33$ correspondant à une « présence d'ARN viral compatible avec une excrétion virale significative »,
- **échantillon positif faible** pour les valeurs de Ct comprises entre 34 et 37 correspondant à une « présence d'ARN viral compatible avec une excrétion virale faible »,
- **échantillon négatif** si aucun signal n'est détecté ou si la valeur de Ct est supérieure à 37.

Ces valeurs seuil de Ct définies pour la technique de référence IP4 CNR, ont été adaptées pour les techniques commerciales utilisant d'autres cibles. La SFM a établi un abaque donnant les valeurs de Ct à prendre en compte en fonction des principales techniques disponibles sur le marché français et évaluées par le CNR. Cet abaque peut être consulté en annexe de l'avis de la SFM [1]

- **Limites techniques de cette approche semi-quantitative utilisant la valeur de Ct**

Il est à noter que certaines techniques commerciales d'amplification moléculaire ne permettent pas de disposer de valeurs de Ct, comme par exemple les techniques utilisant le principe de la TMA (*transcription mediated amplification*) ou de la LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*) et que la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale n'impose pas de faire figurer la valeur de Ct sur le compte-rendu.

Il est rappelé par ailleurs que la valeur de Ct est tributaire de la qualité du prélèvement naso-pharyngé (une charge virale faible peut être sous-estimée par un prélèvement insuffisamment profond ou mal réalisé) ainsi que de la conservation du prélèvement (diminution de la charge virale en cas de congélation notamment).

L'interprétation doit également tenir compte du délai du prélèvement par rapport aux signes cliniques. Chez un sujet asymptomatique contact, une charge virale faible peut correspondre à la phase de début de l'ascension de l'excrétion virale, ce qui rend hasardeux l'utilisation de la valeur de Ct sur un seul test de RT-PCR dans ce cadre.

- **Limites opérationnelles de cette approche semi-quantitative utilisant la valeur de Ct**

Outre le fait que la plupart des laboratoires de biologie médicale ne rendent pas la valeur de Ct sur le compte rendu, comme indiqué ci-dessus, il est à noter que les équipes de l'Assurance Maladie qui prennent en charge les personnes contacts de cas confirmés n'ont pas accès aux résultats de Ct dans la base de données relatives

aux résultats des tests virologiques Covid-19 (base SIDEV). Pour une personne contact à risque avec une personne testée positive et pour laquelle, la recherche de SARS-CoV-2 par amplification génique reste la technique de référence, la stratégie est l'isolement de la personne contact sans antécédents documentés d'infection SARS-CoV-2 pendant au moins 7 jours à partir de la date de prélèvement (<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/covid-19-outils-pour-les-professionnels-de-sante>). La valeur de Ct n'a donc pas sa place dans cette situation.

Par ailleurs, la détection du virus SARS-CoV-2 peut être réalisée par tests antigéniques dans un certain nombre de situations : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042525251>

- dans le cadre d'un diagnostic individuel, prioritairement pour les patients symptomatiques dans un délai inférieur ou égal à quatre jours après l'apparition des symptômes,
- dans le cadre d'opérations de dépistage collectif.

De ce fait, la prise en charge de ces personnes est indépendante de la valeur de Ct.

4. Délai à partir duquel le risque de réinfection est possible à la suite d'un antécédent documenté d'infection à SARS-CoV-2

4.1 Cas documentés dans la littérature

Des cas de détection intermittente, de re-positivation du test d'amplification génique pour la détection de l'ARN viral, avec des périodes d'alternance de détection positive et négative ont été rapportés [41] sans pouvoir préciser s'il s'agissait d'excrétion intermittente de virus, de reviviscence ou de réinfection. Cette situation a été décrite chez 4 professionnels de santé qui, après une quarantaine et une guérison clinique (12 à 35 jours), ont été à nouveau détectés positifs (détection de l'ARN SARS-CoV-2 dans les échantillons oro-pharyngés, sans notion de charge virale ni de valeurs de Ct 4 à 5 jours plus tard, tout en restant asymptomatiques [23]. Cette situation a également été rapportée en France chez 11 patients (sex-ratio H / F 1,2, âge médian 55 ans, intervalle : 19–91 ans) ayant présenté un second épisode aigu de Covid-19 cliniquement et virologiquement confirmé après un premier épisode. Pour 4 d'entre eux, il s'agissait de professionnels de santé sans comorbidité (âge médian : 32,4 ans ;19-43 ans), dont les délais entre les 2 épisodes ont été de 7 à 14 jours [50]. Pour les 7 autres patients présentant des facteurs de comorbidité (âge médian : 73 ans ; intervalle : 54-91 ans), le second épisode a été documenté par la détection positive de l'ARN viral par RT-PCR, de 3 à 27 jours après l'épisode initial. La recherche des anticorps anti-SARS-COV-2 réalisée pour 9 des 11 personnes 3 semaines au moins après l'épisode initial, détectait des IgG/IgM ou Ig totales chez 6 cas. Pour 3 patients, la sérologie était négative.

La comparaison des séquences du génome SARS-CoV-2 au cours des 2 épisodes n'a pas été réalisée pour ces 11 patients.

Au vu de ces publications, la possibilité d'excrétion intermittente, de réactivation, de réinfection a été soulevée d'autant plus que la durée et le niveau d'immunité conférée par un épisode d'infection à SARS-CoV-2 ne sont pas à ce jour complètement connus. Le risque de réactivation d'un antécédent de SARS-CoV-2 est mal connu mais possible, en particulier chez les personnes immunodéprimées [41,51].

Plus récemment des cas de réinfection possible ont été rapportés dans plusieurs pays. La réinfection a été définie par l'analyse phylogénétique du génome viral des épisodes 1 et 2 indiquant une différence nucléotidique suffisante pour déterminer qu'il s'agit de variants viraux différents, ces derniers appartenant ou non au même clade que ceux de l'épisode 1. Le diagnostic virologique des cas a été documenté par RT-PCR avec les valeurs de Ct correspondantes. Les caractéristiques clinico-biologiques sont présentées dans les tableaux 1 et 2. Pour 9 des cas rapportés, les personnes étaient immunocompétentes. Pour le cas décrit en Belgique, il s'agissait d'une femme traitée pour une autre pathologie par des corticoïdes inhalés. Les 2 cas rapportés en Inde concernent des professionnels de santé dont la présentation clinique a été asymptomatique au cours des 2 épisodes : pour ces 2 personnes, le diagnostic a été réalisé dans le cadre de dépistage de routine. Pour ces cas, le délai minimum entre la résolution des signes cliniques de l'épisode 1 et la date à laquelle le diagnostic de réinfection a été documenté par RT-PCR était de 48 jours.

Dans une étude conduite au Qatar à partir de 133 266 cas confirmés virologiquement, 54 cas sont présentés comme une réinfection, avec la détection du virus par RT-PCR plus de 45 jours après l'épisode initial. Le délai de 45 jours a été défini à partir de la cinétique connue des marqueurs virologiques. Ni la mise en culture des échantillons, ni l'analyse génétique des virus n'ont été réalisées [52].

En aout 2020, Tomassini et al. ont proposé de définir un cas de réinfection sur les critères suivants [53] :

- premier épisode d'infection par SARS-CoV-2 confirmé virologiquement suivi de guérison clinique ;
- au moins un test de RT-PCR SARS-CoV-2 négatif entre les 2 épisodes ;
- nouvelle détection positive de l'ARN de SARS-CoV-2 par RT-PCR (contexte symptomatique ou non) au moins 28 jours après l'épisode initial.

Le délai d'au moins 28 jours entre les 2 épisodes a été défini au vu de la réponse adaptative susceptible de diminuer (cinétique des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2) et de la sélection de variants résistants à cette réponse.

4.2 Recommandations internationales

- L'ECDC dans un rapport du 21 septembre 2020 propose des critères pour évaluer le nouvel épisode infectieux comme une réinfection [54] : le délai entre les 2 épisodes sans indiquer de valeur chiffrée et en prenant en compte :
 - la qualité de la réponse immune (durée et type de la réponse),
 - la caractérisation d'un virus infectieux,
 - l'analyse phylogénétique des séquences des virus des différents épisodes.

Dans une enquête conduite par l'ECDC auprès des Etats membres sur la stratégie de prise en charge d'une personne ayant un antécédent d'infection à SARS-CoV-2 et à nouveau réexposée au virus, 5 pays ont répondu. Trois pays ont indiqué que la prise en charge était identique à celle de l'épisode 1. Pour 2 pays, le délai minimum entre 2 épisodes d'infection pour définir une possible réinfection était de 2 à 3 mois.

- Selon l'Institut belge de la santé, un délai minimum de 8 semaines entre les 2 résultats de RT-PCR SARS-CoV-2 est proposé pour suspecter une possible réinfection [55]. Sont également pris en compte :
 - le délai d'exposition à risque de la personne contact permettant d'évoquer alors une excrétion intermittente quand ce délai est inférieur à 3 semaines,
 - la charge virale des 2 épisodes,
 - la réponse sérologique si disponible,

- l'analyse génétique des virus pour la recherche de variants viraux.
- Pour les CDCs américains, chez une personne ayant un antécédent de SARS-CoV-2, un cas de réinfection est défini comme probable lorsque le délai entre les 2 épisodes est de **90 jours et plus**, et possible quand ce délai est de **45 à 89 jours** avec une valeur de Ct <30 lors du nouvel épisode [56]. Les CDCs recommandent de poursuivre la documentation de ces cas par des investigations de suivi clinique et virologique. Quant au risque de transmission au cours du second épisode pour l'ensemble des cas décrits, les CDCs indiquent que cela n'a pas été documenté. Aucune transmission n'a été rapportée dans les contacts des cas décrits comme des réinfections. Cependant le contact tracing et le suivi des cas et des contacts ont été rapportés dans un très faible nombre de cas.

Au total, les cas de réinfection documentés restent rares au vu du nombre de primo-infections actuellement rapportées dans le monde (plus de 53 millions de cas confirmés du 31 décembre 2019 au 14/11/2020). Ainsi l'incidence des cas de réinfection est à ce jour difficile à déterminer en l'absence d'analyse de l'émergence de variants viraux et des connaissances limitées sur la durée et la qualité de la réponse immunitaire adaptative protectrice.

Tableau 1. Caractéristiques clinico-biologiques de cas possibles de réinfection à SARS-CoV-2 avec comparaison de génome viral entre les 2 épisodes.

Pays	Genre	Âge (ans)	Gravité de la primo-infection / Ct	Gravité de la réinfection / Ct	Délais entre les 2 épisodes (jours)	Diagnostic sérologique lors de la primo-infection	Diagnostic sérologique lors de la réinfection	Réf.
Hong Kong	M	33	Modérée / Non déterminée	Asymptomatique / 27	142	Absence d'IgG et d'IgM	IgG +	[57]
Nevada (US)	M	25	Modérée / 35	Hospitalisation / 35	48	Non réalisé	IgG + IgM +	[58]
Virginie (US)	M	42	Modérée/ Non déterminée	Plus grave / Non rapporté	51	Non rapporté	Non rapporté	[59]
Belgique	F	51	Modérée / 26- (cible N1)	Modérée / 33 (cible N1)	93	Non réalisé	IgG +	[60]
Equateur	M	46	Modérée / 37	Plus grave / Non rapporté	63	IgM + IgG -	IgG + IgM +	[61]
Inde	M	25	Asymptomatique/Ct 36	Asymptomatique /16,.	108	Non rapporté	Non rapporté	[62]
Inde	F	28	Asymptomatique/28	Asymptomatique /17	111	Non rapporté	Non rapporté	[62]

Tableau 2. Caractéristiques clinico-biologiques de cas possibles de réinfection SARS-CoV-2 sans comparaison de génome viral entre les 2 épisodes.

Pays	Genre	Âge (ans)	Gravité de la primo-infection / Ct	Gravité de la réinfection / Ct	Délais entre les 2 épisodes (jours)	Diagnostic sérologique lors de la primo-infection	Diagnostic sérologique lors de la réinfection	Réf.
Brésil	F	24	Forme bénigne / Non rapporté	Forme bénigne / Non rapporté	65	Non rapporté	IgG + IgM ++	[63]
Israël	F	20	Modérée / Non rapporté	Asymptomatique / Non rapporté	101	Non réalisé	IgG +	[64]
Turquie	F	23	Modérée/ Non rapportée	Plus grave/ Non rapporté	116	Non réalisé	Ig sans précision	[65]

Ct : valeur de Ct déterminées par RT-PCR ; le diagnostic sérologique a été réalisé par la recherche d'Ac de type IgG et/ou IgM par technique ELISA selon les trousseuses utilisées

5. Utilisation du prélèvement nasal pour la recherche de SARS-CoV-2 par amplification génique comme alternative au prélèvement naso-pharyngé chez les personnes de 15 ans et plus

Les définitions des différents types d'échantillons pour la recherche du SARS-CoV-2 ont été présentées dans l'avis du HCSP du 11/08/2020 [43]

Le prélèvement naso-pharyngé et le prélèvement nasal se différencient par la taille et la longueur de l'embout de l'écouvillon introduit dans la narine :

- pour réaliser un prélèvement naso-pharyngé, l'écouvillon de recueil des sécrétions est très fin et introduit dans la narine jusqu'au niveau du nasopharynx ;
- pour le prélèvement nasal, le diamètre de l'écouvillon est plus important et de ce fait, le niveau d'introduction de l'extrémité distale de ce dernier est moins profond ; certains écouvillons présentent une collerette pour aider à apprécier la profondeur de leur introduction ;

La SFM en collaboration avec le collège des ORL a indiqué dans le document « Fiche de compétence et de formation-habilitation au frottis rhinopharyngé et nasal profond pour recherche de SARS-CoV-2 (Covid-19) » [2], que le prélèvement nasal profond pouvait être pratiqué en cas d'indisponibilité de matériel adapté au prélèvement naso-pharyngé ou en cas d'anomalies anatomiques contre-indiquant la réalisation de ce dernier. L'âge de 15 ans et plus a été déterminé au regard de critères anatomiques.

La valeur diagnostique du prélèvement nasal a fait l'objet d'un petit nombre de publications, de façon isolée ou en association avec un prélèvement salivaire [66–68]. Ces publications relatives à des prélèvements alternatifs au prélèvement naso-pharyngé considéré comme la technique de référence ont été analysées dans une revue générale publiée récemment [69]. Le Tableau 3 présente une synthèse des publications analysées dans cette revue qui comportaient un prélèvement nasal [66–68,70–72]

Tableau 3 : Analyse de 6 études ayant testé le rendement du prélèvement nasal (associé ou non à un prélèvement salivaire) versus le prélèvement naso-pharyngé comme échantillon de référence pour la détection de l'ARN SARS-CoV-2 par RT-PCR (adapté de Comber et al. [69]).

	Griesemer et al.	Kojima et al.	McCulloch et al.	Péré et al.	Tu et al.	Wehrhahn et al.
Journal	medRxiv	Ciin Infect Dis	JAMA Netw Open	J Clin Microbiol	NEJM (lettre)	J Clin Virol
Pays	USA	USA	USA	France (HEGP)	USA	Australie
Patients	adultes	adultes	adultes	adultes	adultes et enfants	adultes et enfants
Plvt(s) analysé(s)	nasal / salive	nasal / salive	nasal	nasal	nasal (2 types*)	nasal + salive
Modalité de plvt	ambulatoire	ambulatoire	ambulatoire	hôpital	ambulatoire	ambulatoire
Réalisation	non précisé	auto-prélèvement	auto-prélèvement	soignant	auto-prélèvement	auto-prélèvement
Effectif	463	43	154	44	498 / 504	166
Nbre total +	105	29	14	44	51 / 52	13
Nbre + PNP (ref.) (% total +)	103 (98,1)	23 (79,3)	11 (78,6)	37 (100)	50 (98,0)/ 52 (100)	12 (92,3)
Nbre + (% total +) - nasal - salive - les 2	86 (81,9) 87 (82,9) 99 (94,3)	23 (79,3) 27 (93,1) 28 (96,6)	12 (85,9) - -	33 (89,1) - -	48 (94,1)/50 (96,2) - -	- - 13 (100)
Biais	-	Pts non consécutifs Faible effectif +	Faible effectif +	-	-	Pts non consécutifs RT-PCR maison Faible effectif +

* Ecouvillon nasal standard et écouvillon avec collerette.

HEGP : Hôpital Européen Georges Pompidou ; Plvt : prélèvement ; PNP : prélèvement naso-pharyngé ; ref. : technique de référence ; Pts : patients.

La première constatation qui ressort de l'analyse de ce tableau est le faible nombre de prélèvements analysés. Par ailleurs, les auteurs de la revue insistent sur la faible qualité méthodologique de la plupart de ces études et sur l'existence de nombreux biais d'analyse pour plusieurs d'entre elles. Quatre de ces études montrent la supériorité du prélèvement naso-pharyngé par rapport au prélèvement nasal pour la détection de l'ARN SARS-CoV-2 par RT-PCR, même si le premier peut également manquer dans quelques cas la détection virale mise en évidence à partir de prélèvement nasal [70]. Ce tableau montre par ailleurs que les 3 études qui ont combiné un auto-prélèvement nasal et un auto-prélèvement salivaire atteignent le même niveau de sensibilité que celui obtenu avec un prélèvement naso-pharyngé. Les auteurs de la revue concluent que ces résultats sont encourageants et doivent conduire à des études prospectives plus ambitieuses destinées à valider de façon plus rigoureuse les performances analytiques de ces prélèvements alternatifs. Le grand intérêt de ces nouvelles stratégies de prélèvements combinant un prélèvement nasal et un prélèvement salivaire est qu'elles affranchissent l'étape de prélèvement de la nécessité d'un préleveur externe, ce qui simplifie cette étape, élimine les risques de contamination d'un tiers et permet de réduire les coûts, sans parler du risque de pénurie d'écouvillons naso-pharyngés. Cependant, la standardisation de ces nouveaux types de prélèvements doit faire l'objet de travaux méthodologiques rigoureux permettant de valider leur utilisation à une grande

échelle. Par ailleurs, l'auto-prélèvement peut présenter l'inconvénient d'une utilisation détournée par celui à qui une attestation de non-infectivité est détournée.

Par ailleurs, chez les enfants, le prélèvement endo-nasal est plus performant pour la détection du virus que le prélèvement oro-pharyngé [42,73].

Le HCSP recommande

1. Point 1 de la saisine : stratégie de prise en charge et de gestion des personnes ayant un résultat « positif » ou « positif faible » par la technique de RT-PCR SARS-CoV-2

- 1) Que l'interprétation de la valeur de Ct ne soit **pas systématiquement** prise en compte dans la stratégie de prise en charge et d'isolement du patient
- 2) Que l'**interprétation** par les biologistes de la valeur semi-quantitative du résultat de RT-PCR lors de la détection de l'ARN de SARS-CoV-2 à partir de prélèvements naso-pharyngés selon l'algorithme du référentiel de la SFM **soit notée sur le compte rendu du laboratoire pour les situations ci-dessous.**

a) **Pour évaluer le risque de contagiosité chez une personne asymptomatique avec un épisode précédent de Covid-19 confirmé**

- Dans les situations suivantes :

- lors de prise en charge d'une personne-contact
- lors de dépistage ciblé : par exemple investigation de clusters, dépistage en collectivités, bilan d'admission ou en cours de séjour de personnes admises en structures de santé et en établissements médico-sociaux, etc.
- en milieu professionnel

- Afin de mettre en place les mesures de contrôle de la transmission du SARS-CoV-2 selon le risque de contagiosité de la personne testée

Néanmoins, les délais variables de la durée d'incubation ne permettent pas de s'appuyer sur une éventuelle date de contact pour déterminer la conduite à tenir

- Si la valeur de Ct est ≤ 33 , un isolement est à respecter 7 jours à partir de la date du prélèvement.
- Si la valeur de Ct est > 33 , une seconde RT-PCR est recommandée 48 heures après pour déterminer la phase de la cinétique virale :
 - si la valeur de Ct de la deuxième RT-PCR reste > 33 , l'isolement est levé au regard du faible risque de contagiosité,
 - si la valeur de Ct de la deuxième RT-PCR est ≤ 33 , l'isolement est à poursuivre 7 jours à partir de la date du prélèvement.

b) **Dans le cadre de suivi d'infection à SARS CoV-2**

- Lors de transfert en SSR ou en Ehpad de personnes ayant présenté une infection Covid-19, lorsque les délais de transfert sont avancés par rapport aux modalités recommandées selon les données cliniques, la gravité du Covid-19, le statut d'immunodépression et définies dans l'avis du HCSP du 23 octobre 2020 [44]. La valeur de Ct ≤ 33 contre-indique le transfert de la personne vers la structure SSR ou Ehpad, en dehors d'un secteur Covid-19 spécifique.
- Pour documenter la cinétique de l'excrétion virale chez un patient symptomatique :

En hospitalisation classique, pour apprécier la part du niveau d'excrétion virale dans l'évolution de la maladie, chez le patient présentant une forme grave bien que les critères de l'amélioration et de guérison soient cliniques.

c) En milieu professionnel

La valeur de Ct pourrait être un des indicateurs pour le retour au travail du personnel ou le maintien au travail, mais la décision de reprise ou de poursuite des activités professionnelles, du domaine de la médecine du travail, est multifactorielle incluant notamment le contexte clinique, l'existence de facteur de risque de forme grave et les conditions d'exercice professionnel.

3) Que la détection d'une excrétion virale modérée voire faible (Ct > 33) ne soit pas un motif de non-respect des mesures barrières en population générale.

2. Point 2 de la saisine : délai minimum pour le risque de réinfection,

- **Le HCSP ne peut se prononcer sur le délai minimum pour le risque de réinfection** au vu du faible nombre de cas rapportés et des études en cours pour contribuer à documenter les cas possibles de réinfection.
- Le HCSP recommande que les cas suspects de réinfection puissent être investigués suivant les données cliniques, épidémiologiques (délai entre les épisodes) et virologiques (niveau de charge virale suivant la valeur de Ct, analyse des séquences virales des deux épisodes, données sérologiques).

3. Point 3 de la saisine : intérêt du prélèvement nasal chez les personnes de 15 ans et plus pour le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 par RT-PCR

- Le HCSP rappelle que le prélèvement naso-pharyngé est pour l'instant le prélèvement de référence pour recherche d'infection à SARS-CoV-2 par amplification génique du SARS-CoV-2.
- A l'heure de la circulation à un niveau élevé du SARS-CoV-2 sur le territoire national et dans le cadre d'une démarche diagnostique et de dépistage de l'infection, le HCSP ne recommande pas le prélèvement nasal comme une alternative au prélèvement naso-pharyngé. Tout au plus, le prélèvement nasal peut être pratiqué en cas de contre-indication au prélèvement naso-pharyngé ou oro-pharyngé pour une détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR.
- En revanche, le HCSP encourage la mise en place d'études prospectives à large échelle et conduites selon une méthodologie rigoureuse pour l'évaluation de prélèvements alternatifs ne nécessitant pas l'intervention d'un tiers, notamment en combinant un prélèvement nasal et un prélèvement salivaire, cette association ayant montré dans plusieurs études préliminaires des performances analytiques comparables à celle du prélèvement naso-pharyngé.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 21 novembre 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Références

1. Société française de microbiologie. Avis du 25 septembre 2020 de la Société Française de Microbiologie (SFM) relatif à l'interprétation de la valeur de Ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR SARS-CoV-2 positive sur les prélèvements cliniques réalisés à des fins diagnostiques ou de dépistage Version 3 _ 07/10/2020 [Internet]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/10/Avis-SFM-valeur-Ct-excre%CC%81tion-virale-_Version-Finale-07102020-V3.pdf
2. Société française de microbiologie. Fiche de compétence et de formation habilitation au frottis rhinopharyngé et nasal profond pour recherche de SARS-CoV-2 (Covid-19). Version 3 (27 juillet 2020) [Internet]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/07/fiche-habilitation-prelevement-rhino-pharynge-v3.pdf>
3. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med [Internet]. 15 avr 2020 [cité 4 mai 2020]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0869-5>
4. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):565-74.
5. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 19 mars 2020;382(12):1177-9.
6. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 9 juin 2020;323(22):2249-51.
7. Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, Grimaldier C, Hoang VT, Colson P, et al. Correlation between 3790 qPCR positives samples and positive cell cultures including 1941 SARS-CoV-2 isolates. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 28 sept 2020;
8. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020;581(7809):465-9.
9. To KK-W, Tsang OT-Y, Yip CC-Y, Chan K-H, Wu T-C, Chan JM-C, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 28 2020;71(15):841-3.
10. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;20(6):656-7.
11. van Kampen J, Fraaij P, Haagmans B, Lamers M, Okba N. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants | medRxiv [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.08.20125310v1>
12. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):410-1.
13. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P, et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. J Pediatr. 20 août 2020;

14. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med.* 6 août 2020;
15. Walsh KA, Spillane S, Comber L, Cardwell K, Harrington P, Connell J, et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. *J Infect.* oct 2020;S0163445320306514.
16. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 19 avr 2020;
17. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. The duration of viral shedding of discharged patients with severe COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 17 avr 2020;
18. Molina LP, Chow S-K, Nickel A, Love JE. Prolonged Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA in an Obstetric Patient With Antibody Seroconversion. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):838-41.
19. Liu W-D, Chang S-Y, Wang J-T, Tsai M-J, Hung C-C, Hsu C-L, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-56.
20. Gniazdowski V, Morris CP, Wohl S, Mehoke T, Ramakrishnan S, Thielen P, et al. Repeat COVID-19 Molecular Testing: Correlation of SARS-CoV-2 Culture with Molecular Assays and Cycle Thresholds. *Clin Infect Dis.* 27 oct 2020;ciaa1616.
21. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 21 2020;323(15):1488-94.
22. Song R, Han B, Song M, Wang L, Conlon CP, Dong T, et al. Clinical and epidemiological features of COVID-19 family clusters in Beijing, China. *J Infect.* 2020;81(2):e26-30.
23. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA [Internet].* 27 févr 2020 [cité 14 mars 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762452>
24. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature.* 2020;584(7821):425-9.
25. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 01 2020;173(5):362-7.
26. Tao J, Zhang X, Zhang X, Zhao S, Yang L, He D, et al. The time serial distribution and influencing factors of asymptomatic COVID-19 cases in Hong Kong. *One Health Amst Neth.* déc 2020;10:100166.
27. Cereda D, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *ArXiv200309320 Q-Bio [Internet].* 20 mars 2020 [cité 20 oct 2020]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/2003.09320>
28. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med.* 26 mars 2020;382(13):1278-80.
29. Luo S-H, Liu W, Liu Z-J, Zheng X-Y, Hong C-X, Liu Z-R, et al. A confirmed asymptomatic carrier of 2019 novel coronavirus. *Chin Med J (Engl).* 5 mai 2020;133(9):1123-5.

30. Uhm J-S, Ahn JY, Hyun J, Sohn Y, Kim JH, Jeong SJ, et al. Patterns of viral clearance in the natural course of asymptomatic COVID-19: Comparison with symptomatic non-severe COVID-19. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. oct 2020;99:279-85.
31. Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and Postinfection Immunity: Limited Evidence, Many Remaining Questions. *JAMA*. 9 juin 2020;323(22):2245-6.
32. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 5 mai 2020;172(9):577-82.
33. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 5 mars 2020 relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771>
34. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 – Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 10 avr 2020;69(14):411-5.
35. Chun JY, Baek G, Kim Y. Transmission onset distribution of COVID-19. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. oct 2020;99:403-7.
36. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for discharge and ending of isolation of people with COVID-19. 16 octobre 2020. [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-for-discharge-and-ending-of-isolation-of-people-with-COVID-19.pdf>
37. Heymann DL, Shindo N, WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: what is next for public health? *Lancet Lond Engl*. 22 2020;395(10224):542-5.
38. Organisation mondiale de la santé. Conseils sur le port du masque dans le cadre de la COVID-19. Orientations provisoires. 5 juin 2020 [Internet]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332448/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.4-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
39. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. 1 mai 2020;
40. Bernal J, Panagiotopoulos L, Byers C, Vilaplana T, Boddington N, Zhang X, et al. Transmission dynamics of COVID-19 in household and community settings in the United Kingdom | medRxiv [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.19.20177188v1>
41. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du 23 juillet 2020 relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>
42. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 17 septembre 2020 relatif à la préparation des épidémies de virus hivernaux en période de circulation du SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=920>
43. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 11 août 2020 relatif à la pertinence du diagnostic du Covid-19 à partir de prélèvements oro-pharyngés dont les crachats ainsi qu'à la pertinence du pooling des échantillons [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=909>

44. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 23 octobre 2020 relatif au délai de transfert en SSR ou en Ehpad des patients ayant présenté un Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=934>
45. Jarrom D, Elston L, Washington J, Prettyjohns M, Cann K, Myles S, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evid-Based Med*. 1 oct 2020;
46. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juin 2020;39(6):1059-61.
47. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Bernal JL, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Eurosurveillance*. 13 août 2020;25(32):2001483.
48. Salvatore PP, Dawson P, Wadhwa A, Rabold EM, Buono S, Dietrich EA, et al. Epidemiological Correlates of PCR Cycle Threshold Values in the Detection of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* [Internet]. [cité 29 oct 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1469/5912493>
49. Institut national de santé publique du Québec. SRAS-CoV-2: Mesures de prévention et contrôle des infections pour les milieux de soins de courte durée. Recommandations intérimaires [Internet]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/covid/2906-mesures-prevention-milieux-soins-aigus-covid19.pdf>
50. Gousseff M, Penot P, Gallay L, Batisse D, Benech N, Bouiller K, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect*. nov 2020;81(5):816-46.
51. Coppola A, Annunziata A, Carannante N, Di Spirito V, Fiorentino G. Late Reactivation of SARS-CoV-2: A Case Report. *Front Med* [Internet]. 2020 [cité 29 oct 2020];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00531/full>
52. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, Younuskuju S, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting [Internet]. *Epidemiology*; 2020 août [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.08.24.20179457>
53. Tomassini S, Kotecha D, Bird PW, Folwell A, Biju S, Tang JW. Setting the criteria for SARS-CoV-2 reinfection - six possible cases. *J Infect*. 12 août 2020;
54. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Threat Assessment Brief: Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2>
55. Sciensano. Reinfection update october 2020 [Internet]. Disponible sur: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/20201021_Advice_RAG%20reinfection.pdf
56. Centers for disease control and prevention. Common Investigation Protocol for Investigating Suspected SARS-CoV-2 Reinfection [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/reinfection.html>

57. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis* [Internet]. [cité 29 oct 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1275/5897019>
58. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 12 oct 2020 [cité 29 oct 2020];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30764-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30764-7/abstract)
59. Larson D, Brodniak SL, Voegtly LJ, Cer RZ, Glang LA, Malagon FJ, et al. A Case of Early Re-infection with SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 19 sept 2020;
60. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis*. 5 sept 2020;ciaa1330.
61. Prado-Vivar B, Becerra-Wong M, Guadalupe JJ, Marquez S, Gutierrez B, Rojas-Silva P, et al. COVID-19 Re-Infection by a Phylogenetically Distinct SARS-CoV-2 Variant, First Confirmed Event in South America. [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 sept [cité 29 oct 2020]. Report No.: ID 3686174. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3686174>
62. Gupta V, Bhojar RC, Jain A, Srivastava S, Upadhyay R, Imran M, et al. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 23 sept 2020;
63. Bonifácio LP, Pereira APS, Araújo DC de A e, Balbão V da MP, Fonseca BAL da, Passos ADC, et al. Are SARS-CoV-2 reinfection and Covid-19 recurrence possible? a case report from Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200619.
64. Nachmias V, Fusman R, Mann S, Koren G. The first case of documented Covid-19 reinfection in Israel. *IDCases*. 2020;22:e00970.
65. Ozaras R, Ozdogru I, Yilmaz AA. Coronavirus disease 2019 re-infection: first report from Turkey. *New Microbes New Infect*. nov 2020;38:100774.
66. Griesemer SB, Slyke GV, Ehrbar D, Strle K, Yildirim T, Centurioni DA, et al. Evaluation of specimen types and saliva stabilization solutions for SARS-CoV-2 testing. *medRxiv*. 18 juin 2020;2020.06.16.20133041.
67. Kojima N, Turner F, Slepnev V, Bacelar A, Deming L, Kodeboyina S, et al. Self-Collected Oral Fluid and Nasal Swab Specimens Demonstrate Comparable Sensitivity to Clinician-Collected Nasopharyngeal Swab Specimens for the Detection of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 19 oct 2020;
68. Wehrhahn MC, Robson J, Brown S, Bursle E, Byrne S, New D, et al. Self-collection: An appropriate alternative during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2020;128:104417.
69. Comber L, Walsh KA, Jordan K, O'Brien KK, Clyne B, Teljeur C, et al. Alternative clinical specimens for the detection of SARS-CoV-2: A rapid review. *Rev Med Virol*. 22 oct 2020;rmv.2185.

70. McCulloch DJ, Kim AE, Wilcox NC, Logue JK, Greninger AL, Englund JA, et al. Comparison of Unsupervised Home Self-collected Midnasal Swabs With Clinician-Collected Nasopharyngeal Swabs for Detection of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 01 2020;3(7):e2016382.
71. Péré H, Podglajen I, Wack M, Flamarion E, Mirault T, Goudot G, et al. Nasal Swab Sampling for SARS-CoV-2: a Convenient Alternative in Times of Nasopharyngeal Swab Shortage. *J Clin Microbiol* [Internet]. 26 mai 2020 [cité 29 oct 2020];58(6). Disponible sur: <https://jcm.asm.org/content/58/6/e00721-20>
72. Tu Y-P, Jennings R, Hart B, Cangelosi GA, Wood RC, Wehber K, et al. Swabs Collected by Patients or Health Care Workers for SARS-CoV-2 Testing. *N Engl J Med*. 30 juill 2020;383(5):494-6.
73. The pediatric infectious disease journal. Nasal Swab as Preferred Clinical Specimen for COVID-19 Testing in Children [Internet]. Disponible sur: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/09000/Nasal_Swab_as_PREFERRED_Clinical_Specimen_for.33.aspx

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé**De :** SALOMON, Jérôme (DGS)**Envoyé :** jeudi 22 octobre 2020 18:22**À :** CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); HCSP-SECR-GENERAL**Objet :** saisine sur les résultats RT-PCR faiblement positifs

Monsieur le Président, cher Franck,

La prise en charge thérapeutique et sanitaire des patients atteints de Covid-19 repose sur le diagnostic clinico-biologique. Afin de lutter rapidement contre la propagation du virus, le dispositif mis en place au niveau national s'appuie principalement sur la positivité du résultat biologique pour enclencher les mesures de gestion sanitaires, notamment la mise/le maintien en isolement et le contact-tracing.

La sensibilité élevée de la RT-PCR, technique de référence, permet d'atteindre un seuil analytique de détection du SARS-CoV-2 très faible, sans savoir si le virus est viable et/ou présente un risque de contagiosité. En d'autres termes, il existe une distinction entre un résultat positif par RT-PCR et la pertinence clinique et sanitaire de ce résultat.

Afin d'éclairer sur la positivité du résultat rendu par le biologiste, la Société française de microbiologie a été saisie et a élaboré, en date du 25 septembre 2020, un avis relatif à l'interprétation de la valeur Ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR SARS-CoV-2 positive sur les prélèvements cliniques réalisés à des fins de diagnostics ou de dépistage. Selon la valeur Ct obtenue, deux situations sont identifiées :

- Un résultat « positif », compatible avec une excrétion virale significative ;
- Un résultat « positif faible », compatible avec une excrétion virale modérée voire très faible. Au regard de cette distinction, et afin d'optimiser la prise en charge et la mobilisation des ressources, il s'avère nécessaire de préciser les modalités de gestion des personnes selon le résultat RT-PCR positif obtenu.

Ainsi, je souhaite que vous me fassiez part de vos préconisations quant à la stratégie de prise en charge et de gestion des personnes ayant un résultat « positif » ou « positif faible » à la détection du SARSCoV-2 par RT-PCR. Votre avis devra distinguer les situations de diagnostic et de dépistage.

Je vous remercie également de m'indiquer, au regard de l'actualisation de la littérature scientifique, si nous pouvons identifier un délai pendant lequel le risque d'une réinfection est infime suite à un antécédent documenté d'infection par SARS-CoV-2.

Enfin, afin de simplifier la réalisation des prélèvements, je souhaite avoir votre avis sur l'utilisation du prélèvement nasal pour la recherche par RT-PCR du SARS-CoV-2. La Société française de microbiologie, dans sa fiche de compétence et de formation-habilitation, identifie la possibilité de faire un frottis nasal profond en cas d'indisponibilité de matériel adapté pour un prélèvement nasopharyngé, avec une contre-indication chez les enfants de moins de 15 ans.

Je souhaite pouvoir disposer de vos préconisations pour le 30 octobre 2020.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Amitiés

Professeur Jérôme SALOMON

Directeur général de la

Santé PARIS 07 SP,

FRANCE www.solidarites-sante.gouv.fr

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Sibylle BERNARD-STOECKLIN, SpF

Daniel CAMUS, HCSP, Cs MIME

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME

Jean-François GEHANNO, HCSP, Cs MIME

Didier LEPELLETIER, HCSP, Cs3SP

Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME

Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME, pilote du GT

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME, pilote du GT

Sylvie VAN DER WERF, CNR virus infections respiratoires (dont la grippe)

SG-HCSP

Sylvie FLOREANI

Avis produit par le HCSP

Le 21 novembre 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr