



COVID-19 : POINT VIROLOGIQUE

LES TESTS DE VIROLOGIE : DU DÉPISTAGE AU SÉQUENÇAGES

LES DIFFÉRENTS TYPES DE PRÉLÈVEMENTS

LE POINT ÉPIDÉMIOLOGIQUE 01/02/2022



CNR DES VIRUS
DES INFECTIONS
RESPIRATOIRES

Maude BOUSCAMBERT

INSTITUT DES AGENTS INFECTIEUX / LBMMS / HOPITAL DE LA CROIX ROUSSE / LYON

CNR DES VIRUS DES INFECTIONS RESPIRATOIRES / LYON

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE

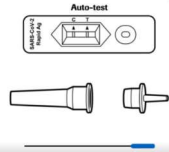


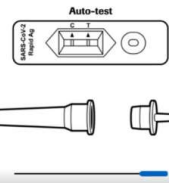
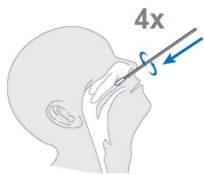
Aucun conflit d'intérêt à déclarer

01/02/2022

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

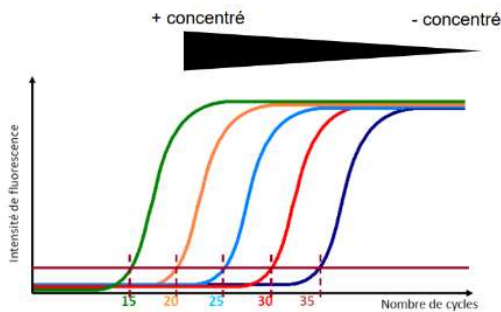
www.chu-lyon.fr

Tests disponibles / Détection d'antigènes viraux

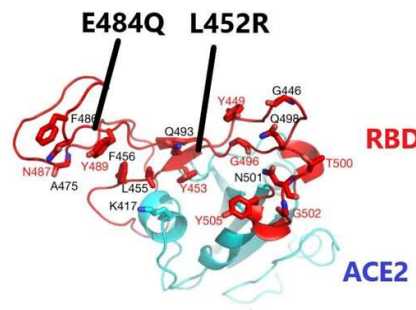
	Type de tests	Réalisé par	Type de prélèvement / d'écouvillon	SIDEP	Avantages	Inconvénients
Tests Antigéniques 	TDR	Personnel médical habilité	Nasopharyngé / Souple et long 	Enregistrement = CR et QR code 	Assurance d'un prélèvement correct Traçabilité dans le système de santé	Difficultés d'accès en période de forte incidence
Auto-tests 	TROD	Patient lui-même	Nasal / Rigide et court 	Non enregistré	Facile à mettre en œuvre Suivi au sein de la famille ou d'une collectivité	Prélèvement de moins bonne qualité Difficultés d'interprétation

Tests disponibles / Détection du génome viral / PCR

Dépistage → Séquençage



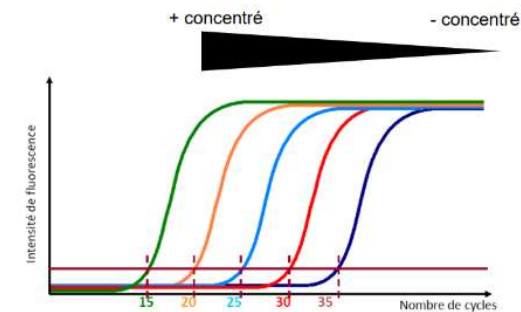
Criblage



Tests disponibles / Détection du génome viral / PCR

DÉPISTAGE AVEC OU SANS Ct

- LABM
- PCR haut débit
 - plateformes à haut débit
 - 3000 – 4000 prélèvements par jour
 - délai compris entre 8 et 24h
- Méthodes de PCR rapides avec des « tests unitaires » / délai compris entre 1 et 2h
- Approches syndromiques avec des tests PCR multiplex qui détectent SARS-COV2 / Grippe / VRS (+/- autres pathogènes)



RT-PCR routine
4h



RT-PCR Rapide
1h



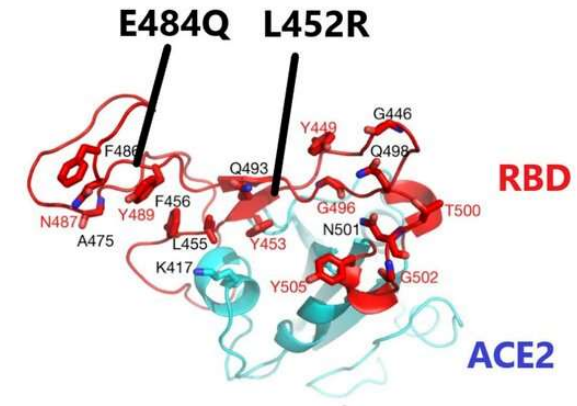
LAMP-PCR
15 min



Tests disponibles / Détection du génome viral / PCR

CRIBLAGE

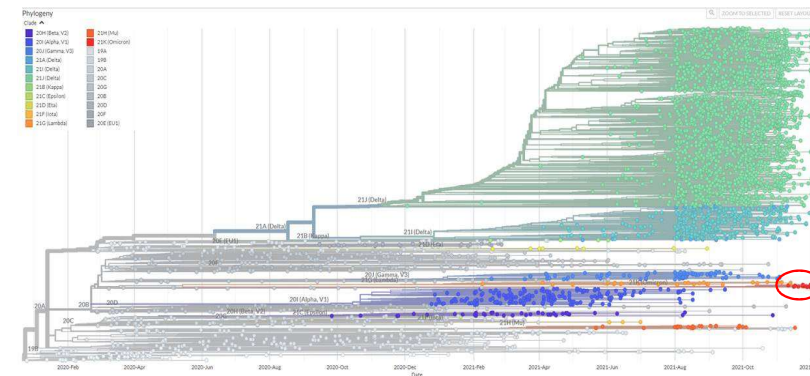
- LABM
- Stratégie en place depuis le 31/05/21
- Détection de mutations spécifiques pour identifier rapidement le variant concerné (plus rapide que le séquençage):
 - L452R (C) = delta
 - Del69-70 et/ou K417N et/ou S371L-S373P et/ou Q493R (D) = suspicion forte de variant Omicron
- Détection de mutations d'intérêt telles que la E484K (A) ou E484Q (B) (échappement immunitaire) ou L452R (C) (augmentation de la transmissibilité)
- Méthodes de PCR haut débit
- Délai de rendu en 24/48h après le dépistage positive
- Peut modifier la prise en charge thérapeutique = Ronaprev® et Omicron



Tests disponibles / Détection du génome viral / PCR

SEQUENCAGE

- LABM / Plateformes nationales
- Identification de certitude du variant
- Surveillance de l'évolution de virus afin d'anticiper l'impact de la circulation d'un nouveau variant
- Connaître en temps réel la proportion de chaque variant
- Identifier les modifications avec impact clinique :
 - **Sévérité** (mutations de virulence)
 - **Transmissibilité** accrue (mutations d'adaptation)
 - **Echappement** à l'immunité et réinfection (mutation d'échappement à l'immunité)
- Obtenir la cartographie du virus



α

Variant "Britannique"

Lignée: B.1.1.7

Variant : 20I/501Y.V1

Substitution RBD : **N501Y**

NB: UK → identification de nvx cas ou B.1.1.7 à acquis E484K

β

Variant "Sud Africain"

Lignée: B.1.351

Variant : 20H/501Y.V2

Substitutions RBD : **N501Y, K417N, E484K**

γ

Variant "Bresilien"

Lignée: P.1 ou B.1.1.248

Variant : 20J/501Y.V3

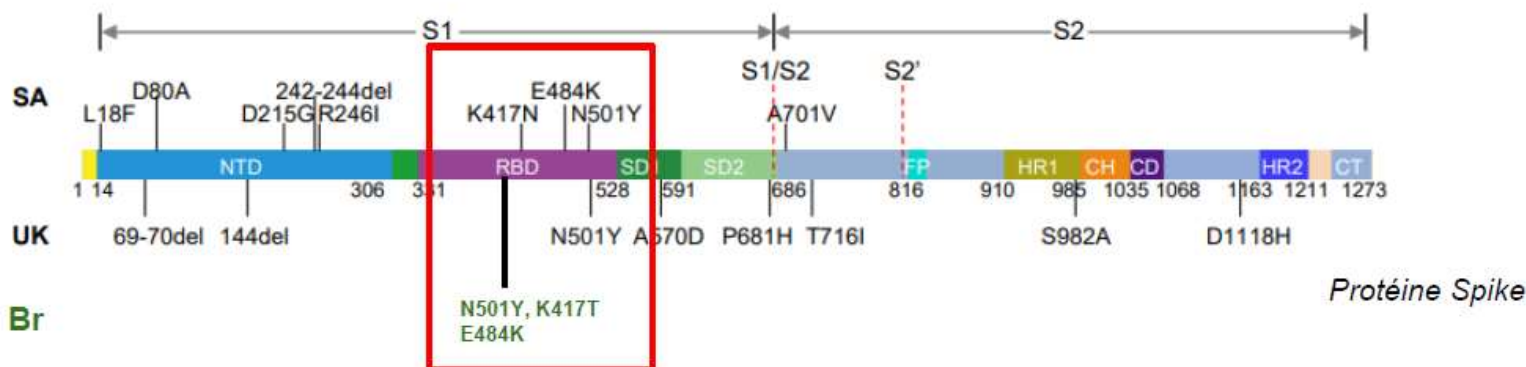
Substitutions RBD : **N501Y, K417T, E484K**

δ

Variant « Indien »

Lignée : B.1. 617.1/2/3

Substitutions RBD : **L452R, P681R, E484Q**



Variant « Omicron »

Lignée : B.1. 1.529/BA

Substitutions RBD : **K417N, S371L-S373P, Q493R**

Délétion **69-70del**

Nasopharyngé / Nasal / Oropharyngé /Salivaire

P Nasopharyngé / P Nasal

- P de référence / P NP plus performant que P Nasal
- Limites :
 - Principalement l'acceptabilité après 2 ans de crise COVID
 - Quelques contre-indications rares : chirurgie de moins de 2 mois....
 - Détection par PCR de patients positifs faibles, sans risque de transmission à leur entourage (complice les prises en charge)
- Avantages:
 - Pas de faux négatif en PCR



P Oro-pharyngé / buccal

- Limites :
 - Moins performant
 - Nasal + performant que Buccal (Sensibilité de 31,7%) / Ct seuil 28,3 [Blanco, MedRxiv, 2022]
 - Désagréable et risque de vomissement
- Avantages :
 - Une alternative plus performante que la salive car plus riche en cellules



Quel prélèvement ?

Nasopharyngé / Nasal / Oropharyngé /Salivaire

P Salivaire

- Quelles indications ?
 - première intention dans le cadre d'un dépistage itératif (milieu scolaire, EHPAD...),
 - Alternative au prélèvement NP difficile ou impossible
- Performances
 - PCR sur les salives semblent être plutôt performantes / concordance NP/S en PCR :
 - 93,4% [Verissimo Rodrigues da Silva, MedRxiv, 2022]
 - 95,1% [Bulfony, Dis Markers, 2021]
 - ...



• Omicron et excrétion salivaire?

- Excrétion virale serait plus importante au niveau salivaire pour Omicron vs Delta? [Marais, MedRxiv, 2021]

• Données CNR Virus Respiratoires / Lyon

Pas de différence significative de charge virales au niveau salivaire Delta vs Omicron

Total

Variant Delta

Variant Omicron

Patients de ≤ 12 ans

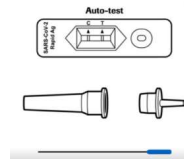
Nombre d'échantillons de salive positifs

Laboratoire 1		Laboratoire 2	
PCR (Ct moyen)	Auto-test Ag (% de détection)	PCR (Ct moyen)	Auto-test Ag (% de détection)
1840 (29,8)	250 (13,6%)	1229 (29,1)	160 (13%)
ND	ND	357 (27,9)	56 (15,7%)
ND	ND	454 (28,1)	86 (18,9)
1601 (30,1)	195 (12,2%)	1174 (29,2)	143 (12,1%)

Performances des tests de dépistage

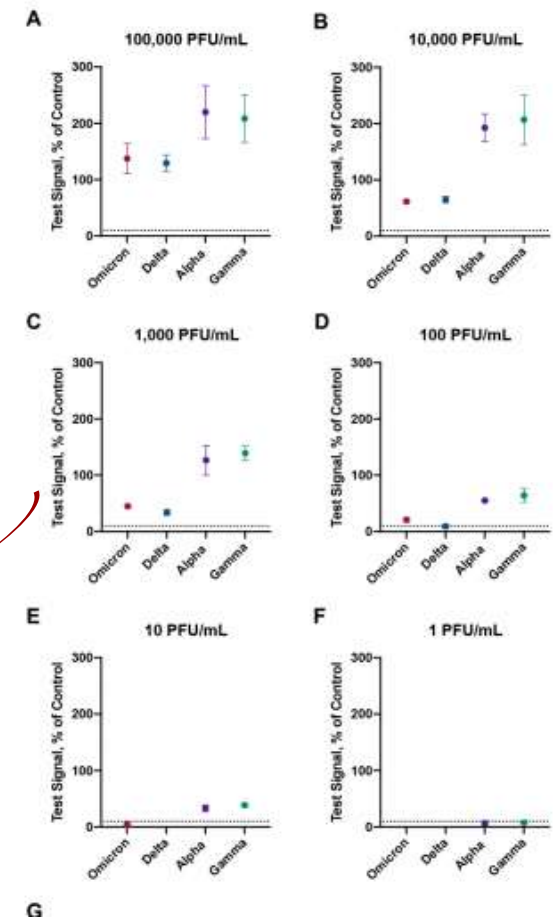
PCR / technique de référence

- Sensible et spécifique
- Détection de charges virales très faibles / Ct > 37 sans risque pour l'entourage Considéré comme des positifs



Test Antigéniques (Tag)

- Moins sensibles / PCR
- Test antigéniques négatifs pour un Ct > 24-25 (PCR CNR IP4) en fonction des évaluations
- Détection de tous les variants même Omicron



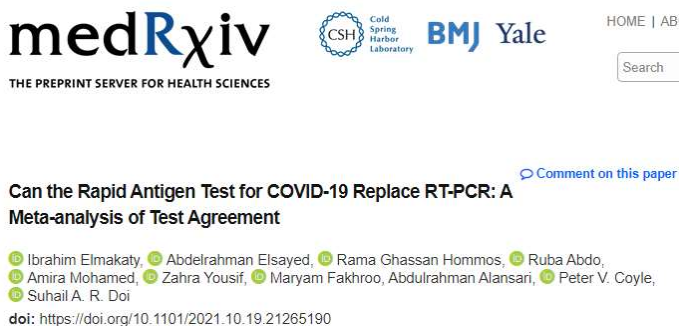
Performances des tests de dépistage

PCR vs Test Antigéniques (Tag)

- Test antigéniques négatifs pour un Ct > 24-25 (PCR CNR IP4) en fonction des évaluations
- Détection de < 15-30% des positifs en Tag / PCR en fonction de la population testée
- Se rappeler que les Auto-tests sont des TAG mais réalisés sur un prélèvement moins performant

Nombre d'échantillons de salive positifs

	Laboratoire 1		Laboratoire 2	
	PCR (Ct moyen)	Auto-test Ag (% de détection)	PCR (Ct moyen)	Auto-test Ag (% de détection)
Total	1840 (29,8)	250 (13,6%)	1229 (29,1)	160 (13%)
Variant Delta	ND	ND	357 (27,9)	56 (15,7%)
Variant Omicron	ND	ND	454 (28,1)	86 (18,9)
Patients de ≤ 12 ans	1601 (30,1)	195 (12,2%)	1174 (29,2)	143 (12,1%)

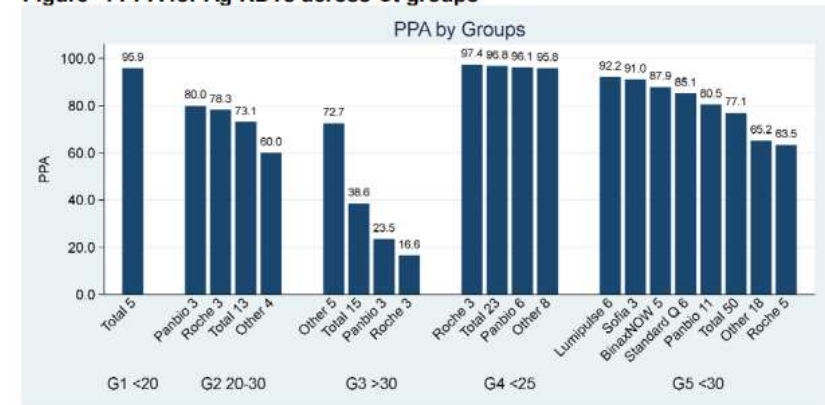


Méta-analyse (49 études)
sur les performances des
Tag vs PCR

=





Ct seuil acceptable < 25

Figure : PPA for Ag-RDTs across Ct groups



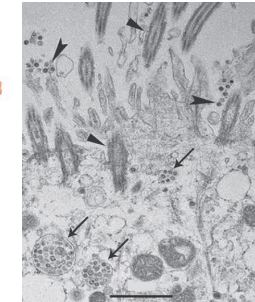
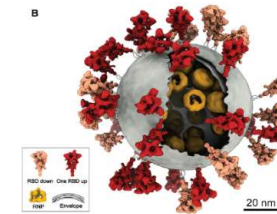
2. Virologie

SARS-CoV-2 = Virus à ARN enveloppé appartenant à la famille des *Coronaviridae*

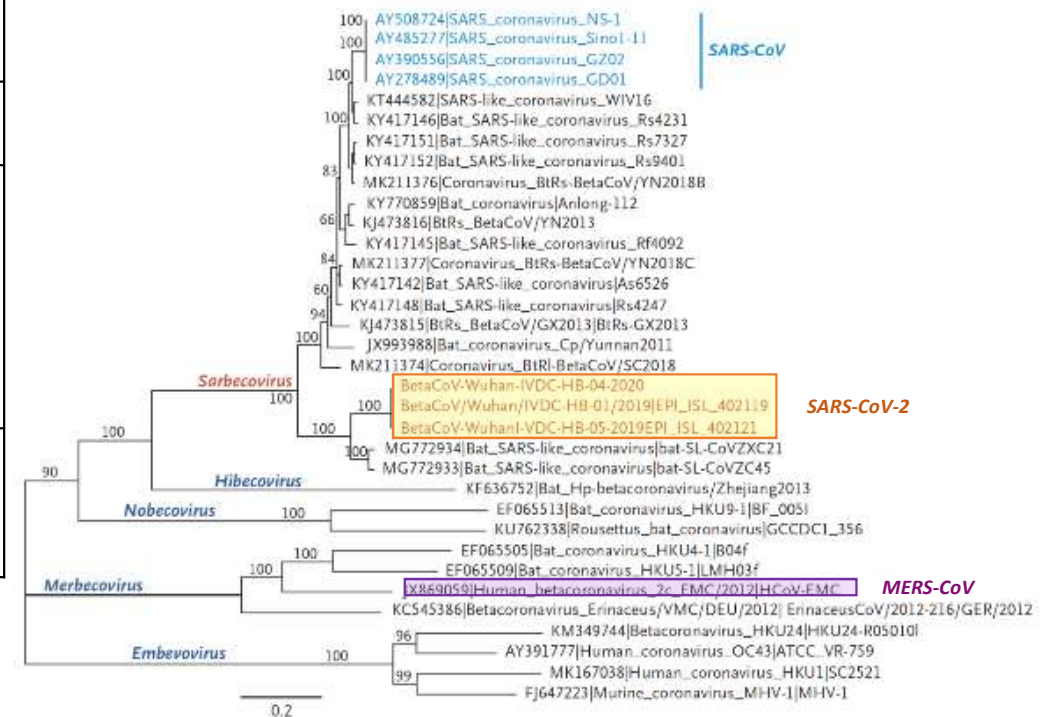
VIRUS	SARS_COV-2	hCoV saisonniers: 220E, OC43, NL63, HKU1	SARS-CoV	MERS-CoV
ANNEE d'ÉMERGENCE	2019-...	220E (XIXe), OC43 (XIXe), NL63 (XIIIe), HKU1 (?)	2003	2012-...
TAUX DE MORTALITÉ	2,3%	0-0,1%	10%	37%
RESERVOIR ZOOTIQUE				
NB DE CAS / NB DE DÉCÈS	375 millions de cas / 5,66 millions de DC	Des milliards!	8000 cas / 800 DC dans le monde	1219 cas / 449 DC

Na Zhu *et al.* NEJM 2020 Jan
Zhou P *et al.* Nature 2020 Feb

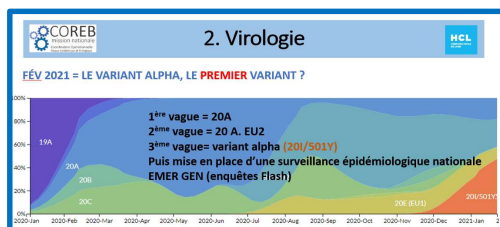
N. Petrosillo *et al.* CMI 2020 Mar
Xiao K *et al.* Nature 2020 May



SARS-CoV-2

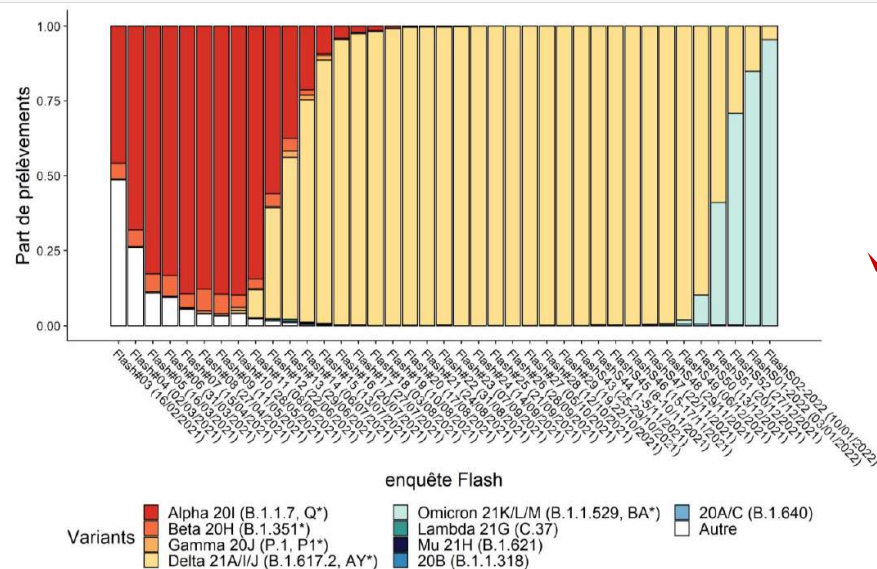
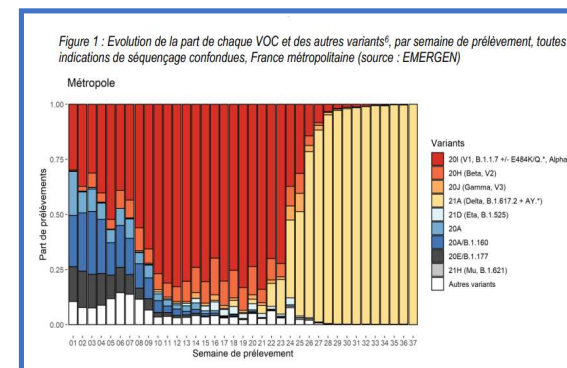


2. Virologie



OCT 2021 : LE VARIANT DELTA / LE DERNIER VARIANT ?

**Juin
2021**



**Nov
2021**

- 1^{ère} vague = 20A
- 2^{ème} vague = 20 A. EU2
- 3^{ème} vague = variant alpha (20I/501Y)
- 4^{ème} vague = 21A variant delta
- 5^{ème} vague = 21 K/L/M variant omicron

Figure 4 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 24/01/2022 à 12h). Les données Flash S01-2022 et Flash S02-2022 sont préliminaires

2. Virologie

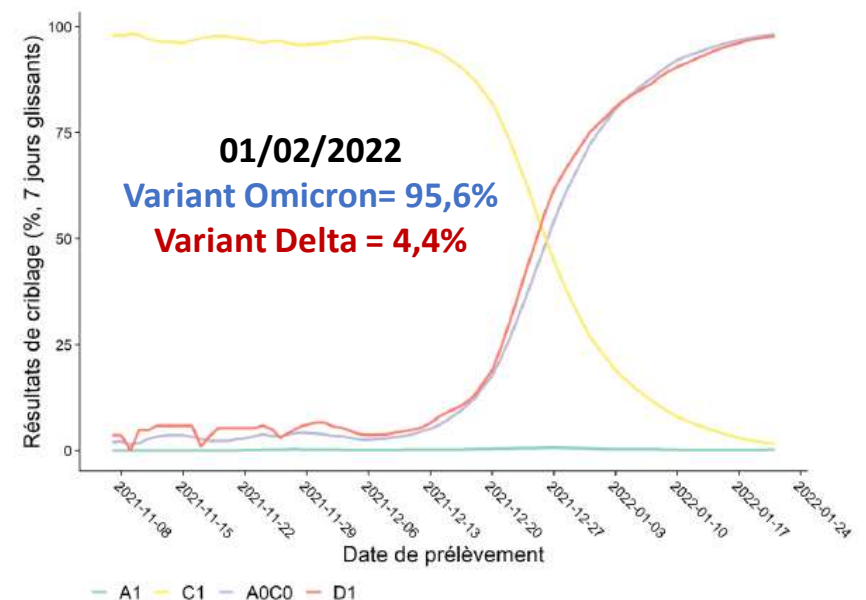
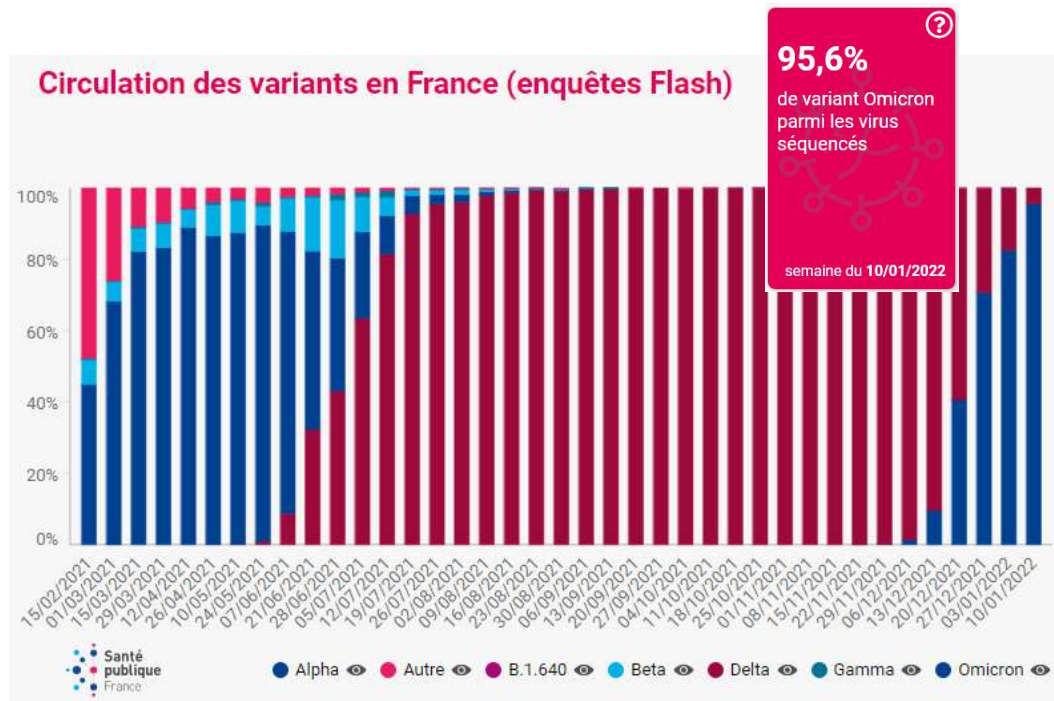


Figure 3 : Proportion de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés A1 (présence de E484K), C1 (présence de L452R), A0C0 (absence des mutations E484K et L452R) ou D1 (présence d'une des mutations associées à Omicron), par date de prélèvement, lissé sur 7 jours glissants, en métropole et dans les DROM (source : SÍDEP, au 26/01/2022).

LE VARIANT OMICRON: LE DERNIER VARIANT ?

2. Virologie

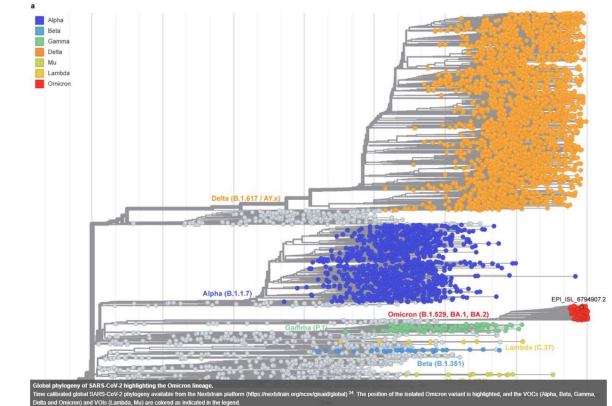
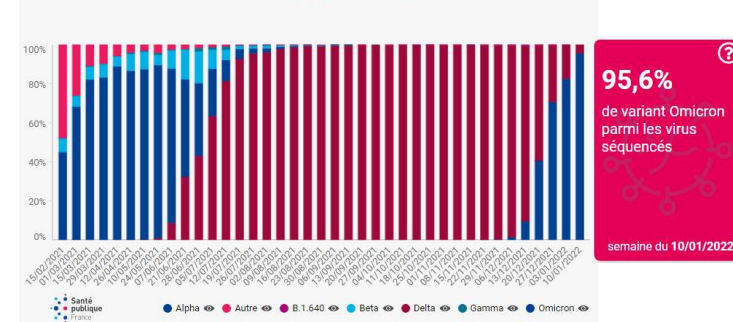
CARTE D'IDENTITÉ DU VARIANT OMICRON

- Variant **majoritaire** en Europe et en France
- **Transmissibilité accrue**:
 - 4,5 millions d'infectés par Omicron = 9 à 14 millions au total
 - lors de la 3^{ème} vague = 3 millions
- **Échappement** à l'immunité vaccinale et naturelle
- Charges virales < Delta (données préliminaires)
- > 50 mutations / Delta

Apparition attendue des sous lignages du variant Omicron BA.1 ; BA.2 et BA.3

- BA.1 = majoritaire et BA.2 = très minoritaire mais en progression (2% le 17/01 vs 0,9% le 10/01; données EMERGEN)
- **Divergences antigénique** BA.2 vs BA.1 importante (Spike / absence del69-70)
- **Similitudes au niveau impact clinique** : faible
- Emergent Europe du Nord / avantage de transmission? Au Danemark = avantage de transmission de BA.2 vs BA.1 mais délai d'introduction de BA.2 court après BA.1 donc contexte différent par rapport aux autres pays européens.
- Evaluation du risque en terme de Santé Publique en cours

Circulation des variants en France (enquêtes Flash)

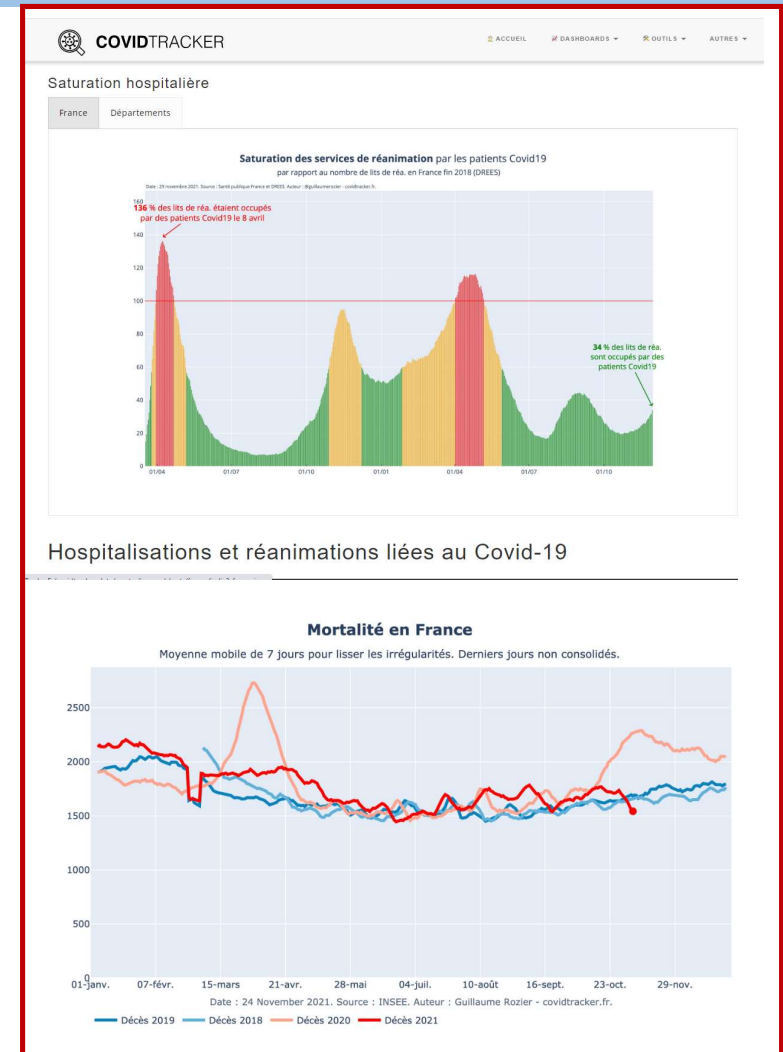


L'émergence d'un nouveau variant n'est pas à exclure mais quel impact sur une population immunisée ?

2. Virologie

ETAT DES LIEUX EN FRANCE

- Nombreux **clusters hospitaliers** (avec soignants)
- **Absentéisme ++**
- **Efficacité vaccinale limitée** :
 - limitée contre les infections symptomatiques en absence de dose de rappel
 - mais conservée contre les formes sévères
- **Présentations cliniques différentes** :
 - Symptômes respiratoires hauts
 - Moins de perte de goût ou d'odorat
 - Hospitalisations dues aux décompensations des pathologies chroniques (++) Gériatrie) mais non à des tableaux respiratoires sévères (≠ Delta)
 - Risque d'hospitalisation en soins intensifs diminué de 80% (SPF)



SITUATION EN FRANCE

2. SITUATION NATIONALE

2.1. CHIFFRES ET INDICATEURS QUOTIDIENS

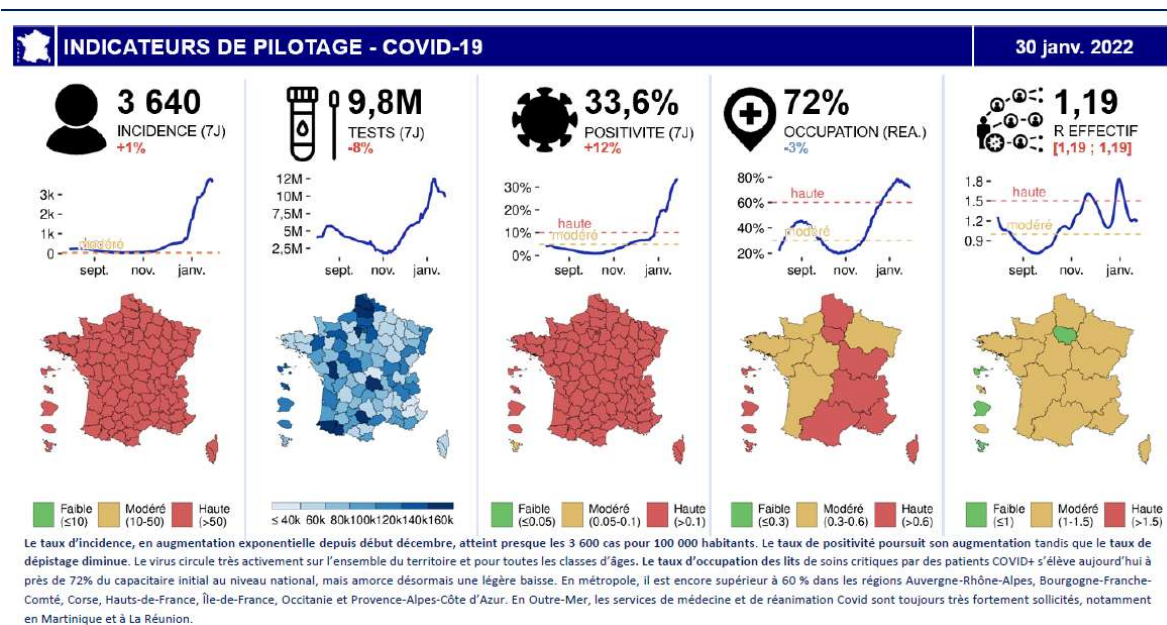
(Sources : Bilan SpF du 30/01/2022 et CNAM)

Nouveaux cas 249 448 vs + 301 614 au 23/01/2022	Hospitalisations en 24h 1 090 vs + 1 092 au 23/01/2022	Services de soins critiques en 24h 115 vs + 142 au 23/01/2022	Décès en milieu hospitalier en 24h 127 vs + 115 au 23/01/2022
Total 1 ^{re} doses vaccins* 53 971 777 vs 53 813 666 le 23/01/2022	Total 2 ^e doses vaccins 46 723 502 vs 46 541 572 le 23/01/2022	Total rappels vaccins** 35 374 417 vs 33 830 125 le 23/01/2022	Total doses administrées 136 615 673 vs 134 723 376 le 23/01/2022
Nombre de cycles terminés 52 697 194 vs 52 479 166 le 23/01/2022			(chiffres vaccins en date du 30/01/2022)

* Ce chiffre inclut les injections pédiatriques (248 699 parmi lesquelles 42 100 injections ont été réalisées avant le 14/12/2021).

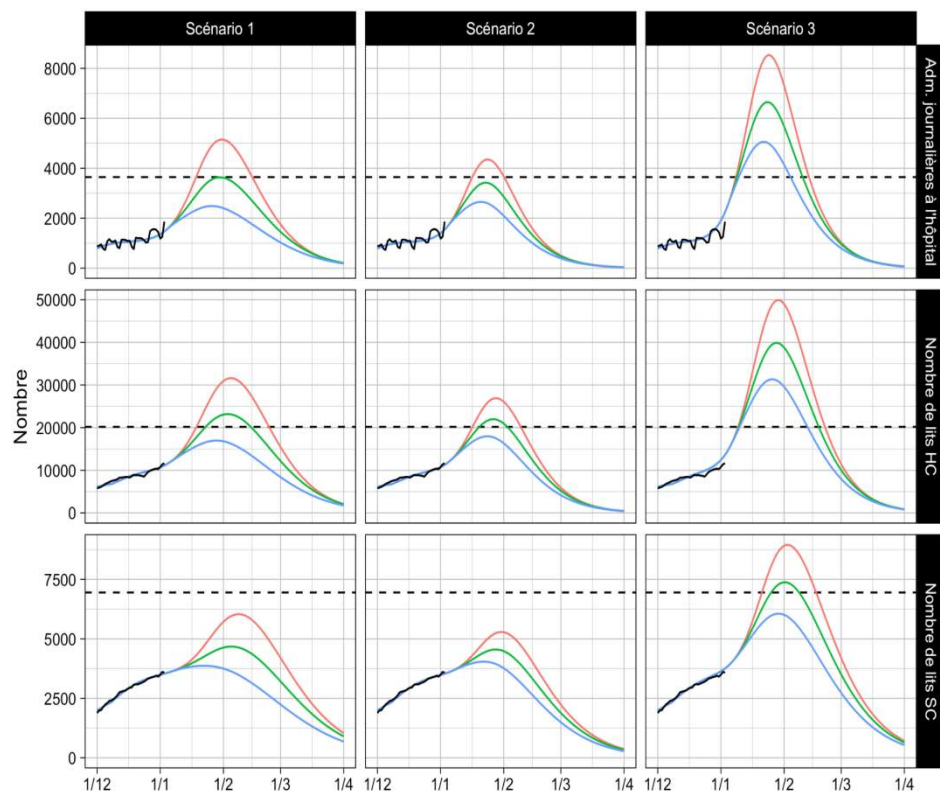
En chiffres, le 01/02/2022 :

- 25 000 hospitalisations HC (80% des 30 000 atteints au max)
- 4000 hospitalisations USI (66% des 6000 atteints au max)



2. Virologie

Réduction R0 — 0% — 10% — 20%



QUE PRÉVOIT LES MODÈLES ?

- Hypothèses réajustées en fonction des observations faites depuis décembre:
 - Omicron a une sévérité 2 x plus faible que delta mais une transmissibilité haute*
 - Dans une population qui applique des règles sanitaires qui réduisent de 0%; 10% ou 20% le R0 à partir du 03/01/2022*



- Pic des infections le 01/02/2022 (!)**
- Impact max sur l'occupation des lits : 1^{ère} quinzaine de février
- Impact sur l'hôpital jusqu'à mi-mars 2022
- Si maintien des mesures (réduction des contacts et gestes barrières) dans les semaines à venir

	Réduction du R0		
	0%	10%	20%
Nb hospitalisation / j	5200	3600	2500
Nb de lits HC	32 000	23 000	17 000
Nb de lits SC	6 000	47 000	39 000

AU FINAL

- Continuer à :
 - Tester les personnes à risque pour proposer un traitement précoce comme le Paxlovid®
 - Reprendre stratégie TAP
 - Assurer la surveillance post-omicron par le criblage/séquençage
 - Poursuivre la vaccination / Rappel (et 4^{ème} dose pour les personnes à risque ?)
- Estimations pour mi-février:
 - 15 millions d'immunisés post-infection
 - 35 millions de vaccinés 3 doses

QUESTIONS EN SUSPENS ?

- Est ce suffisant en terme d'immunité collective à court terme ? À long terme ?
- Est on à l'abri de l'émergence d'un nouveau variant ?
- Que se passera t'il dans 1 an si l'immunité collective diminue?



ESPOIR ET PRUDENCE....

- Fin proche de la pression COVID sur l'hôpital et sur la Société
- Circulation endémique ou épidémique du SARS-COV2 / exposition des non vaccinées / stratégie vaccinale à long terme à définir