

# Réévaluation de la stratégie de criblage et de séquençage des variants du SRAS-CoV-2 au Québec: vers une stratégie pérenne de vigie

Version du 25 novembre 2021

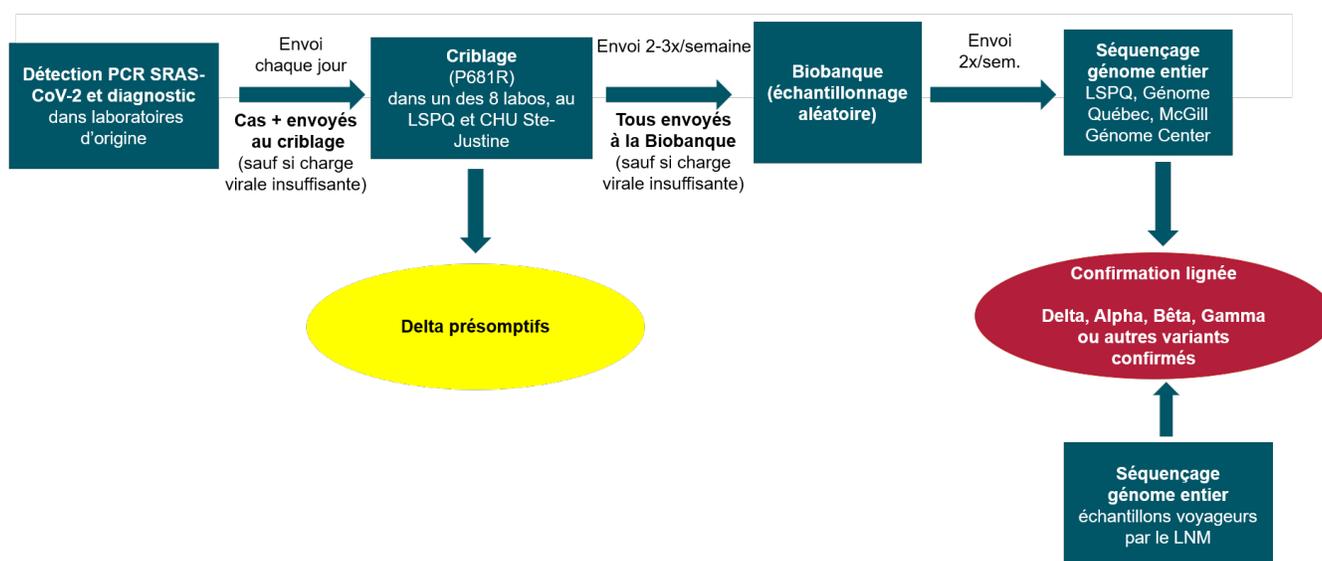
## Mise en contexte

Afin de suivre l'évolution des variants préoccupants du SRAS-CoV-2 au Québec et de détecter de nouveaux variants pouvant avoir un impact sur la gestion de la pandémie de la COVID-19, la stratégie de vigie actuelle, comportait, entre le 9 septembre et le 14 octobre 2021, les étapes suivantes (figure 1) :

- Un seul criblage, recherchant la mutation cible P681R, afin d'informer plus rapidement de la présence du variant préoccupant présumé delta;
- Une stratégie de séquençage basée sur un échantillonnage aléatoire stratifié selon le résultat de criblage, tant que les échantillons positifs aux TAAN du SRAS-CoV-2 étaient criblés par les laboratoires, et sur un séquençage par le Laboratoire national de microbiologie (LNM) des cas de voyageurs SRAS-CoV-2 positifs.

En raison de la dominance marquée du variant delta et de la faible valeur ajoutée sur les interventions de santé publique ou cliniques qu'apportait son criblage dans ce contexte, la Direction générale de santé publique du MSSS a décidé le 15 octobre dernier de mettre fin aux activités de criblage, suite à une recommandation du Comité d'experts en vigie génomique du SRAS-CoV-2 de l'INSPQ. Une réévaluation en profondeur de la stratégie de criblage et de séquençage des échantillons positifs pour le SRAS-CoV-2 a été effectuée et le présent document vise à décrire la nouvelle stratégie proposée. Par ailleurs, des travaux d'optimisation des processus de laboratoire et des systèmes d'information sont en cours afin de réduire considérablement les délais entre l'obtention des échantillons cliniques positifs et les résultats de séquençage du SRAS-CoV-2.

**Figure1.** Stratégie de criblage et de séquençage des variants du SRAS-CoV-2 au Québec, 9 septembre au 14 octobre 2021

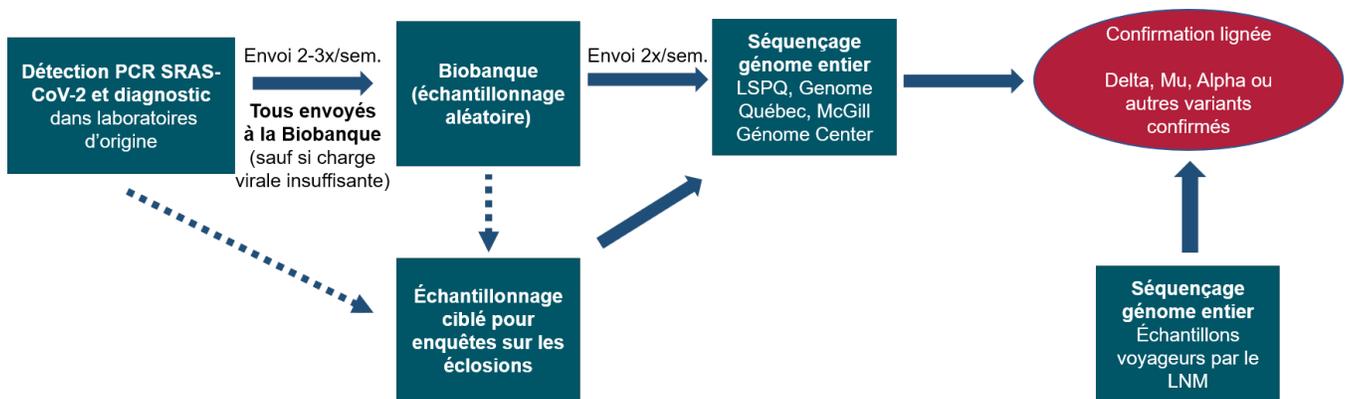


## Stratégie proposée à compter de cet automne 2021

Afin de suivre l'évolution des variants préoccupants au Québec et de détecter de nouveaux variants pouvant avoir un impact sur la gestion de la pandémie, le tout en temps opportun, nous proposons (figure 2):

- La mise en place d'un échantillonnage aléatoire non stratifié des échantillons SRAS-CoV-2 positifs pour le séquençage afin de continuer à décrire la circulation des lignées au Québec;
- De maintenir un séquençage ciblé des voyageurs SRAS-CoV-2 positifs qui seront tous séquencés et pour quelques cas cliniques particuliers analysés de manière indépendante (ex. : éclosions ou émergence soudaine de cas dans une zone géographique, ou exceptionnellement sur demande);
- Advenant que l'évolution génomique du SRAS-CoV-2 impacte significativement l'épidémiologie de la COVID-19, de réintroduire un nouveau criblage si l'émergence d'un (de) nouveau(x) variant(s) ou la baisse de fréquence du delta justifie cette stratégie, en particulier si des interventions de santé publique pour en limiter la progression sont nécessaires. Cette réintroduction du criblage se ferait à la condition que des interventions différentes de santé publique ou des équipes PCI afin de limiter la progression du nouveau variant préoccupant soient jugées pertinentes, nécessaires et applicables ou encore que des interventions médicales ciblées permettent d'améliorer significativement la prise en charge clinique et le pronostic des personnes infectées. Idéalement, l'ajout d'un criblage se ferait en parallèle du séquençage, afin de ne pas retarder celui-ci.

Figure 2. Stratégie de séquençage du SRAS-CoV-2 au Québec *via* une sélection aléatoire



### Objectifs de la stratégie de séquençage proposée

- Un des principaux objectifs de la stratégie de séquençage est de décrire la phylogénie des lignées de SRAS-CoV-2 au Québec afin de :
  - Détecter rapidement la circulation d'une lignée émergente au Québec ou l'importation de nouvelles lignées qui deviendraient préoccupantes pour la gestion de la pandémie ; une lignée émergente pouvant être une nouvelle lignée ou une sous-lignée d'un variant déjà identifié ou non.
  - Décrire avec la meilleure représentativité possible la répartition spatio-temporelle des différents variants au Québec pour soutenir la prise de décision et les interventions des autorités de santé publique et du gouvernement pour mitiger la pandémie;

- Informer les modélisateurs afin de prévoir l'évolution de l'épidémie et les besoins hospitaliers.
- Les autres objectifs à considérer sont :
  - Décrire l'origine géographique d'introduction de certaines lignées dans une province ou une région;
  - Identifier les variants impliqués dans des éclosions d'envergure;
  - Identifier des agrégats suggérant la transmission communautaire d'une nouvelle lignée;
  - Mener des enquêtes par les équipes de prévention et contrôle des infections (PCI) en milieux de soins pour renseigner sur l'origine nosocomiale des cas (par opposition à de multiples introductions) en vue d'améliorer les pratiques;
  - Moduler les stratégies de vaccination en fonction des variants présents dans une région donnée, dans le cas où un variant présenterait un échappement vaccinal plus élevé;
  - Documenter l'efficacité vaccinale selon les variants et en fonction de la stratégie propre déployée au Québec;
  - Mettre en évidence des liens entre certains variants et les caractéristiques épidémiologiques des cas québécois de COVID-19, incluant les aspects cliniques de gravité de la maladie.

Une stratégie pérenne de séquençage basée sur un échantillonnage aléatoire (mis à part les voyageurs, les situations d'émergence soudaine dans une zone géographique et les éclosions) permettrait une interprétation des résultats de séquençage comparable dans le temps et l'espace. Le but premier est d'obtenir la meilleure représentativité possible dans la sélection des échantillons découlant d'un échantillonnage aléatoire. Une stratégie non aléatoire pourrait affecter la fiabilité des analyses épidémiologiques ultérieures ainsi que la capacité à détecter rapidement un sous-type viral émergent.

### Stratégie de séquençage retenue

Les capacités en séquençage étant limitées, voici le scénario retenu pour l'échantillonnage des cas pour la fin de l'année 2021. **Basé sur des données internes, on estime à 25% la fraction des échantillons cliniques positifs pour le TAAN du SRAS-CoV-2 qui ne seront pas séquençables pour différentes raisons liées à la qualité de l'échantillon, dont une charge virale trop faible. De plus, une fois les échantillons de moindre qualité éliminés ou dont le volume résiduel est insuffisant pour un séquençage, le processus actuel de séquençage comporte un taux d'échec de séquençage d'environ 25%.** La stratégie d'échantillonnage doit donc être adaptée en fonction du nombre d'échantillons cliniques positifs, tout en conservant un souci de préserver la représentativité de l'échantillon et faciliter l'analyse des données. Plusieurs méthodes d'échantillonnages sont possibles (par exemple une journée par semaine ou bien une proportion des cas chaque jour) et il sera nécessaire de prévoir un ajustement de la stratégie d'échantillonnage selon l'évolution de l'épidémie afin d'optimiser le nombre de cas séquencés en fonction des capacités de laboratoire disponibles. Présentement, en attendant les recommandations suite aux travaux sur l'optimisation des processus, l'échantillonnage est effectué de façon centralisée par la biobanque, en prélevant pour chaque boîte d'échantillons reçue du réseau un tube à tous les « x », afin de s'ajuster hebdomadairement à la volumétrie souhaitée (par exemple présentement, étant donné que le nombre hebdomadaire de cas se situe entre 2500 et 5000, un prélèvement d'environ 650-700 échantillons est souhaité et la biobanque prélève un tube sur 5).

Un suivi de la représentativité de l'échantillon final selon les caractéristiques de temps, lieu et personne en comparaison avec la distribution de l'ensemble des cas confirmés par laboratoire sera nécessaire, pour s'assurer que la stratégie aléatoire de séquençage permette d'obtenir une information juste des lignées virales en circulation au Québec. Des biais pourraient être introduits par différents facteurs, tels que la technique de

prélèvement (gargarisme vs écouvillon nasal) qui pourrait avoir un impact sur le rendement du séquençage dans les populations où elle est appliquée. De plus la méthode d'échantillonnage aléatoire devrait être convenue à l'échelle provinciale entre des intervenants de laboratoires et des épidémiologistes-statisticiens pour l'obtention d'une proportion approximative cliniques de façon uniforme et stable dans le temps et l'espace. Il faut garder en tête qu'une éclosion majeure peut biaiser la sélection d'échantillons et en tenir compte, ces échantillons seront donc analysés de manière indépendante. Advenant une représentativité non optimale de l'échantillonnage *a priori*, les résultats de l'analyse des données pourraient être pondérés *a posteriori*.

#### **Proposition de sélection d'échantillons :**

- Séquençage de l'ensemble des cas de voyageurs provenant de l'étranger qui ont été testés SRAS-CoV-2 positifs à la frontière (nombre pouvant varier, évalué à 50 cas par semaine)
- Sélection aléatoire de cas avec une représentativité proportionnelle la plus proche possible pour chacune des RSS avec séquençage de 650-700 échantillons par semaine.
- Ajout de séquençage ciblé pour certains cas issus des éclosions. En effet, certaines DSPublique régionales et certains intervenants en PCI pourraient demander à l'aide d'un formulaire disponible auprès du LSPQ des analyses phylogéniques dans le cadre d'enquêtes d'éclosions. Le groupe de travail sur la génomique du SRAS-CoV-2 en contexte d'éclosions travaille sur les critères d'identification d'éclosions ayant des caractéristiques pouvant laisser suspecter la présence d'une lignée ayant une contagiosité accrue, une virulence augmentée et/ou un échappement immunitaire et pour lesquels le séquençage d'échantillons pourrait être pertinent. Le nombre d'échantillons qui seraient séquencés qui n'ont pas déjà fait l'objet d'une sélection aléatoire est évalué à un maximum de 25 échantillons par semaine, non constant dans le temps.

Les trois cas de figure suivants seront analysés de manière indépendante, car ils répondent à des objectifs de vigie distincts :

- 1) Le séquençage aléatoire permet de dresser le portrait des lignées de SRAS-CoV-2 en circulation au Québec.
- 2) Le séquençage par le LNM des cas provenant de voyageurs à l'étranger permet quant à lui de surveiller l'introduction au pays de lignées préoccupantes ou d'intérêt ayant émergé dans d'autres pays.
- 3) Finalement, le séquençage de cas issus de certaines éclosions permettrait éventuellement d'identifier des lignées avec des mutations dites « préoccupantes » (ex.: plus transmissible ou avec un potentiel accru d'évasion immunitaire en comparaison aux variants préoccupants actuels) et, avec un temps réponse optimisé, de soutenir les DSPublique régionales et les officiers de PCI dans la gestion de ces éclosions et dans l'amélioration des pratiques.

**Réduction des indications de séquençage prioritaire :** le mode de sélection aléatoire des échantillons est difficile à soutenir en conjonction avec un séquençage prioritaire qui serait fait au niveau du laboratoire, basé sur les groupes priorités (M1-M25) de dépistage de la COVID-19, les cas graves nécessitant une ventilation mécanique assistée chez des personnes de moins de 50 ans, les réinfections suspectées ou les personnes vaccinées, car cela entraîne un biais d'échantillonnage important des populations faisant l'objet de la vigie génomique du SRAS-CoV-2. Considérant l'objectif d'identifier les lignées circulantes sur un territoire, il nous semble important de réserver la majeure portion de la capacité de séquençage à l'atteinte de cet objectif.

**Abandon du criblage:** la stratégie provinciale de criblage de tous les échantillons positifs pour la COVID-19 avait pour but de retarder la propagation des variants préoccupants dans la population par l'identification rapide des cas infectés avec ceux-ci, un processus d'enquête et des mesures renforcées de prévention et de gestion des cas et des contacts. Elle avait également pour but d'informer en temps opportun les autorités de santé publique et les cliniciens sur la proportion des variants préoccupants parmi les cas positifs pour la COVID-19 et leurs impacts épidémiologiques et cliniques potentiels sur l'épidémie au Québec (transmission, virulence, dépistage et efficacité des vaccins). Il s'agit aussi d'une information utile pour la modélisation et les projections visant à anticiper l'évolution future de l'épidémie. La prédominance des variants de lignée delta (B.1.617.2 et de ses sous-lignées AY.\*) dans l'ensemble des RSS diminue la pertinence et la faisabilité de moduler les interventions populationnelles en fonction de la présence ou non d'un variant préoccupant détecté par criblage. Des discussions ont eu lieu concernant la mise en place d'une enquête de prévalence ponctuelle avec criblage, en addition de la stratégie de séquençage aléatoire, mais compte tenu de la difficulté à anticiper quelles mutations devaient être criblées pour être informatives et la demande en ressources humaines dans les laboratoires, cela n'a pas été retenu.

### Points à considérer

- Il ne faut pas perdre de vue que la proportion de cas séquencés par séquençage du génome entier, associée au délai d'au moins deux semaines entre l'obtention d'un échantillon clinique et les résultats du séquençage, fera en sorte que, pour un variant donné détecté, un certain nombre de variants de la même lignée seront déjà en circulation dans la communauté.

Pour la détection de nouveaux variants ou variants émergents, l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), recommande un seuil de détection minimum qui correspond à une proportion relative de 2,5 %, d'un variant particulier parmi toutes les variants dans une unité de temps (Table 1). Par exemple, si on observe 5000 cas par semaine (unité de temps possible pour l'échantillonnage) et que l'on souhaite détecter un nouveau variant à une prévalence de 2,5% avec un intervalle de confiance de 95%, il faudra séquencer 700 échantillons par semaine, ce qui correspond à 525 échantillons caractérisés (en prenant en compte un taux d'échec de séquençage de 25%) et donc à la volumétrie recommandée par l'ECDC (voir Table 1).

**Table 1. Taille de l'échantillon nécessaire pour estimer l'intervalle de confiance de 95 % pour la proportion d'un certain variant circulant lorsque sa proportion atteint 1 %, 2,5 % ou 5 % avec une précision relative de 50 % sur la base d'une sélection représentative des échantillons. Source : [European Centre for Disease Prevention and Control](#)**

Number of positive SARS-CoV-2 cases	Sample size* based on the minimum prevalence of a variant to be detected		
	1%	2.5%	5%
> 100 000	1 522	600	292
50 001–100 000	1 500	597	292
25 001–50 000	1 478	593	291
10 001–25 000	1 435	586	289
5 001–10 000	1 321	567	284
2 501–5 000	1 167	536	276
1 001–2 500	947	484	262
501–1 000	604	375	227
< 500	377	273	185

\* Green shade marks the recommended minimum threshold.

- Dans l'éventualité d'un changement de la stratégie de test, avec l'utilisation accrue de tests de détection rapide dont les résultats ne seraient pas systématiquement confirmés par TAAN, la stratégie de séquençage devra être révisée et adaptée.
- Dans le cas de l'introduction d'un nouveau variant préoccupant (ex.: hautement plus transmissible ou avec un potentiel accru d'évasion immunitaire en comparaison aux variants préoccupants actuels), présentant des mutations spécifiques et demandant une intervention rapide, le criblage de mutations cibles pourra être ré-évalué dans la stratégie, si des bénéfices à une telle intervention sont envisageables.

### Travaux à venir

Suite au changement de stratégie d'échantillonnage, la représentativité spatio-temporelle anticipée par cette stratégie devra être vérifiée. De plus, suite aux travaux sur l'optimisation des processus de séquençage, l'opérationnalisation de la sélection aléatoire des échantillons devra possiblement être révisée.

### Conclusion

Avec la protection importante qu'offre la vaccination à la population québécoise, notre société est engagée dans un retour graduel aux activités régulières. Le virus n'est toutefois pas disparu. Il circule et continuera à circuler largement au travers le monde. Nous ne sommes donc pas à l'abri de l'émergence de nouveaux variants avec des caractéristiques de transmissibilité, d'échappement immunitaire ou de complications cliniques accrues. Au cours des prochaines années, il sera donc important de continuer à suivre les variants du SRAS-CoV-2 au Québec et de suivre ce qui se passe à l'international, afin d'informer les autorités de santé publique de l'émergence de variants préoccupants et guider les actions de santé publique, le cas échéant. Pour y arriver et conformément à sa mission, l'INSPQ entend poursuivre son programme de surveillance au cours des prochaines années, par le déploiement de la stratégie de séquençage pérenne décrite ci-haut, basée essentiellement sur la sélection aléatoire des échantillons. Bien que nous comptions déployer une stratégie la plus stable et représentative possible, nous demeurerons agiles et l'ajusterons, au besoin.