

# Proposition de définition pour une faible quantité d'ARN viral détectée

Mars 2022 – version 2.0 Modifications apportées en jaune

## Sommaire\*

Mise en contexte	1
L'interprétation du cycle seuil (ct) lors de l'analyse de TAAN SARS-COV-2	2
Définition	4
Rapport	5

## MISE EN CONTEXTE

Ce guide de laboratoire s'adresse aux microbiologistes responsables des analyses de détection de SRAS-CoV-2 par TAAN en laboratoire. Ce document est une mise à jour du document du même titre publié en octobre 2020.

Les membres du comité PCR clinique du SARS-CoV-2, regroupant les microbiologistes responsables des analyses en laboratoire ont été consultés en février 2022, suite à une demande de mise à jour du guide provenant des microbiologistes dans la foulée de la vague Omicron et la diminution de l'accès au TAAN en laboratoire pour la clientèle ambulatoire. En effet, il devient plus difficile de documenter par TAAN une infection à SRAS-COV-2 et lors de l'arrivée en milieu de soins, des patients présentent *de novo* un résultat de TAAN positif qui peut être en fait une manifestation d'excrétion tardive d'ARN résultant d'une ancienne infection.

Il est important de noter que les variants préoccupants qui sont succédés depuis le début de la pandémie n'ont pas eu d'impact sur la capacité à détecter le SRAS-CoV-2 par TAAN. Quelques membres du comité PCR clinique ont émis de fortes réserves à abaisser le seuil pour la déclaration d'un résultat de faible quantité d'ARN détecté, d'autres ont trouvé le seuil proposé après discussion encore trop élevé, et certains ont proposé d'inscrire la valeur Ct obtenue sur le rapport.

Les seuils proposés dans le présent guide ont rallié une majorité de microbiologistes lors des discussions. La réflexion encadrant cette proposition de définition est exposée dans les lignes qui suivent.

## L'INTERPRÉTATION DU CYCLE SEUIL (CT) LORS DE L'ANALYSE DE TAAN SARS-COV-2

Bien que l'analyse TAAN SRAS-CoV-2 soit une analyse qualitative, le cycle seuil (Cycle threshold ou Ct) obtenu pour un résultat positif est en général inversement proportionnel à la quantité d'ARN viral présent dans le spécimen.

En assumant que le spécimen a été prélevé de façon adéquate, qu'il a été conservé dans les meilleures conditions, et que la réaction d'amplification des acides nucléiques s'est produite telle qu'attendue (absence d'inhibition), un résultat positif avec un Ct élevé reflète qu'une faible quantité d'ARN viral se retrouve dans les voies respiratoires supérieures de la personne prélevée. Dans le cadre de dépistages **systematiques** chez des individus asymptomatiques **lors de l'admission en milieu de soins ou lors d'enquête élargis, par exemple**, les services de prévention des infections et les directions régionales de santé publique ont été confrontés à des situations dans lesquelles des individus avaient obtenu un résultat positif sans exposition récente au SRAS-CoV-2, et sans cas secondaires lors de l'enquête immédiate. Plusieurs de ces individus ont probablement une infection plus ancienne datant de plusieurs jours. **Selon les données empiriques obtenues auprès des centres qui font la détection du SRAS-CoV-2, ce phénomène est observé en plus forte proportion à la fin des vagues d'infection et entre les vagues épidémiques.**

**En effet, les données issues de la littérature font état d'une durée d'excrétion médiane de 12 à 19 jours, et pouvant aller parfois jusqu'à 60 jours suivant une infection. Pour faciliter la gestion de ces cas par les cliniciens, il a été demandé de connaître la quantité relative d'ARN viral détectée dans le spécimen analysé par TAAN en laboratoire.**

Un groupe français a démontré une corrélation inverse entre la valeur de Ct et la capacité à isoler le virus en culture avec absence de croissance virale au-delà de 34 Ct<sup>1</sup> (correspondance au nombre de copies/ml non mentionnée). Une autre équipe a publié sur l'absence de croissance en culture virale à partir de 8 jours après la survenue des symptômes, et a démontré une absence de croissance en culture cellulaire lorsque la concentration de copies d'ARN/ml était inférieure à 100 000 copies/ml.<sup>2</sup> Les CDC de Corée du Sud ont enquêté sur 285 cas d'excrétion virale prolongée<sup>3</sup>. Aucun cas n'a généré de cas secondaire. Sur 108 échantillons mis en culture, aucun n'a permis de mettre en évidence une capacité de réplication virale. Tous les échantillons avaient un Ct de plus de 25 et 89,5 % de ces échantillons avaient un Ct supérieur à 30 (corrélation inconnue avec les tests de laboratoire utilisés au Québec). **Depuis ce temps d'autres études ont mis en évidence une certaine corrélation inversement proportionnelle entre les valeurs de Ct et la contagiosité ainsi que la viabilité du virus dans les échantillons, une valeur de Ct élevée étant associée à la non-contagiosité ou la non-viabilité du virus lorsque les échantillons sont mis en culture<sup>45</sup>. Une synthèse<sup>6</sup> des**

---

1 La Scola, B.- 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 Microbiology and Infect Dis 2020.- 39:1059-1061

2 Wölfel, R.- Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.- Nature 28 may 2020, vol 581; pp 465-469.

3 <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>

4 Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. Clin Infect Dis. 22 mai 2020.

5 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. Juin 2021.

6 Groupe des sciences émergentes. Synthèse en bref sur la charge virale et la probabilité de transmission pendant la période infectieuse du SRAS-CoV-2. Agence de la santé publique du Canada (ASPC) : Ottawa; mars 2021

connaissances en matière de charge virale et de contagiosité fait état de risque de transmission beaucoup plus significatif pour les charges virales supérieures à 1 000 000 copies/ml ou Ct < 30.

Inscrire la valeur de Ct sur le rapport peut être hasardeux étant donné la variabilité du résultat d'une trousse diagnostique à l'autre, la variabilité intrinsèque du résultat en présence d'une faible quantité d'ARN viral, et le fait que de fournir la valeur de Ct laisse la responsabilité de l'interprétation de cette valeur à l'intervenant qui reçoit le rapport. À la fin du printemps 2020, le comité clinique PCR du LSPQ a plutôt convenu d'inscrire sur le rapport lorsqu'une faible quantité d'ARN viral a été détectée, et d'accompagner ce résultat de commentaires d'interprétation. Cette information peut être utilisée, entre autres par les directions de santé publique, pour gérer les cas qui soulèvent un doute concernant leur contagiosité.

La définition harmonisée d'une faible quantité d'ARN viral était conservatrice en choisissant de façon empirique un seuil de 720 copies/ml ou moins. Les données scientifiques disponibles et l'expérience accumulée depuis le début de la pandémie supportent l'utilisation d'un seuil plus élevé. Il faut toutefois considérer que, lors de l'interprétation de la quantité d'ARN retrouvée dans un échantillon, les corrélations avec le potentiel de contagiosité ont été majoritairement<sup>7</sup> effectuées avec des écouvillonnages nasopharyngés, et que certains prélèvements alternatifs (nez, salive, gargarisme) peuvent parfois pour un même patient récolter des quantités d'ARN plus faibles comparativement à l'écouvillonnage nasopharyngé<sup>8</sup>, et cette différence pourrait être encore plus marquée en comparaison avec l'écouvillonnage combiné de la gorge et du nasopharynx. Un nouveau seuil de 3600 copies d'ARN viral/ml est donc proposé, ce qui laisse de la latitude pour tenir compte d'une certaine variabilité des résultats (+/- 2 Ct<sup>9,10</sup>) ainsi il y a encore une marge de manœuvre d'environ un log<sub>10</sub> en cas de résultats variant vers le haut. Ce changement est fait dans un contexte de passage d'une politique de santé publique d'élimination du virus à une politique de mitigation de la transmission, en présence d'un variant Omicron hautement transmissible, qui depuis son arrivée au Québec en décembre 2021 a causé une quantité importante d'infections discrètes à SRAS-CoV-2 ou symptomatiques, mais non confirmées par TAAN en laboratoire, faisant en sorte que plusieurs personnes pourraient actuellement présenter une excrétion résiduelle d'ARN viral secondairement à une infection plus ancienne et ne plus être contagieuses.

De multiples situations (autre qu'une ancienne infection avec excrétion prolongée d'ARN) peuvent occasionner des résultats avec une faible quantité d'ARN viral détectée (voir libellé plus bas), et il est recommandé de bien évaluer la situation ayant motivé le test de SRAS-CoV-2 ainsi que la probabilité pré-test de l'individu à avoir une infection récente et contagieuse. L'analyse d'un échantillon supplémentaire devra généralement être effectuée afin de vérifier la persistance l'évolution de la quantité d'ARN viral et donc la persistance de la faible quantité d'ARN viral, et une évaluation par l'intervenant de santé publique ou le clinicien est nécessaire avant de conclure qu'un résultat faiblement positif représente probablement une infection plus ancienne qui n'est plus non contagieuse. Un guide à l'intention des directions de santé publique pour la gestion de ce type de cas (Gestion des cas de COVID-19 présentant un premier test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) avec un résultat « détecté » ou « détecté faible quantité d'ARN viral » et de leurs contacts) peut être retrouvé à l'adresse suivante : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3065-cas-test-amplification-acides-nucleiques-detecte-arn-covid19>

---

7 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052479/>

8 Réaction en chaîne de la polymérase (PCR) et valeurs de cycle seuil (Ct) pour le dépistage de la COVID-19. Gouvernement du Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/reaction-chaîne-polymerase-valeurs-cycle-seuil-depistage.html>

9 Buchta C, Görzer I, Chiba P, Camp JV, Holzmann H, Puchhammer-Stöckl E, Mayerhofer M, Müller MM, Aberle SW. Variability of cycle threshold values in an external quality assessment scheme for detection of the SARS-CoV-2 virus genome by RT-PCR. Clin Chem Lab Med. 2020 Dec 16;59(5):987-994. doi: 10.1515/cclm-2020-1602. PMID: 33554519.

10 Rapport interne sur la limite de détection des différentes trousse de SRAS-CoV-2

## DÉFINITION :

Une étude sur la limite de détection des différentes trousse diagnostiques a permis d'effectuer des comparaisons des valeurs numériques entre les méthodes, ce qui permet de proposer une définition harmonisée correspondant au résultat « **faible quantité d'ARN viral détectée** ». Les seuils proposés ici font en sorte que les échantillons contenant moins de **3600** copies/ml seraient rapportés comme **Détecté : faible quantité d'ARN viral détectée**.

	Définition (selon la valeur Ct des cibles)	Commentaire pour les responsables de laboratoire
<b>Abbott RealTime</b>	Ensemble des cibles $\geq 20$	
<b>Abbott Alinity</b>	Ensemble des cibles $\geq 31$	
<b>Cobas 6800/8800</b>	Ensemble des cibles $\geq 30$	
<b>Seegene Allplex</b>	Cible N $\geq 32$ ou absence de détection de 1 ou 2 cibles	
<b>Cepheid Xpert</b>	Ensemble des cibles $\geq 30$	
<b>LSPQ extraction chimique</b>	Ensemble des cibles $\geq 31$	
<b>LSPQ lyse thermique</b>	Ensemble des cibles $\geq 33$	
<b>Diasorin Simplexa</b>	Ensemble des cibles $\geq 28$	
<b>Thermo Combo kit</b>	Ensemble des cibles $\geq 26$	
<b>BD RidaGene</b>	Cible E $\geq 30$	Définition basée sur la monographie
<b>BD SRAS-CoV-2</b>	Ensemble des cibles $\geq 29$	
<b>Cobas Liat CoV-2 &amp; Inf A/B</b>	Ensemble des cibles $\geq 28$	

*En cas de grande discordance entre les résultats de différentes cibles ARN, envisager l'envoi au LSPQ pour étudier une possibilité de mutation d'une des cibles.*

Une valeur de Ct supérieure ou un protocole de répétition de l'analyse peut être établi localement pour définir un résultat Équivoque.

## RAPPORT :

Commentaires accompagnant le libellé « Détecté » dans le cas d'une faible quantité d'ARN viral détecté :

***Une faible quantité d'ARN viral a été détectée. Les tests positifs avec une faible quantité de virus peuvent représenter :***

- ▶ Un échantillon prélevé en tout début de la phase d'excrétion virale
- ▶ Un échantillon prélevé plusieurs jours ou semaines après l'infection
- ▶ Un échantillon mal prélevé ou mal conservé provenant d'un usager avec infection récente/contagieuse ;
- ▶ Un échantillon faussement positif (les TAAN utilisés au Québec sont extrêmement spécifiques, mais des résultats faussement positifs avec une faible quantité d'ARN viral détectée peuvent survenir très rarement en raison d'une contamination inter-échantillons).
- ▶ L'analyse d'un nouvel échantillon dans 24 à 72 h pourrait être envisagée si cliniquement indiquée.

**Les corrélations cliniques avec les échantillons présentant une faible quantité d'ARN ont été majoritairement établies avec des échantillons nasopharyngés. Veuillez interpréter le résultat avec circonspection.**

***Résultat transmis à la direction régionale de santé publique du patient par le laboratoire.***

## Versions antérieures

Version	Date	Modifications
02	2022-05-09	►

## Proposition de définition pour une faible quantité d'ARN viral détectée

---

### AUTEURS

Judith Fafard, M.D., FRCP, microbiologiste-infectiologue, directrice médicale  
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Jeannot Dumaresq MD FRCPC  
Microbiologiste infectiologue, CISSS DE Chaudière-Appalaches

### COLLABORATEURS

Remerciement : Merci à Donald Murphy, à l'origine des travaux qui ont permis l'harmonisation des valeurs CT des différentes technologies.

### RÉVISEURS

Anne Bruneau MD MSc FCMC  
Direction des risques biologiques, Institut National de Santé Publique du Québec

Agnès Depatureaux-Gérémy, MD, PhD  
Microbiologiste infectiologue, CISSS Lanaudière

### MISE EN PAGE

Danka Kareen Shank, agente administrative  
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

N° de publication :

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

© Gouvernement du Québec (2021)