

Dépistage de l'infection à SARS-CoV-2 chez les voyageurs

Quelle approche pour évaluer le risque de transmission?

Dre ANDREA ALLGÖWER^a, Dre SIGIRIYA AEBISCHER PERONE^a, Dr MANUEL SCHIBLER^b, Dr JEAN-MARC SCHWOB^c,
Pre VALÉRIE D'ACREMONT^c, Pr FRANÇOIS CHAPPUIS^a et Dre FRÉDÉRIQUE JACQUERIOZ^{a,b}

Rev Med Suisse 2021; 17: 866-70

Avant un voyage, un dépistage de l'infection à SARS-CoV-2 par RT-PCR est souvent exigé et soulève le problème de la détection d'ARN viral résiduel chez une personne à distance de l'infection aiguë (post-Covid). Aux HUG, nous avons développé une expertise permettant de distinguer les infections aiguës des post-Covid. Entre octobre et décembre 2020, 30% des personnes dépistées positives ont pu voyager car le résultat correspondait à des post-Covid et 65% ont été mises en isolement en raison d'une infection aiguë avec risque de transmission. Pour pallier la détection de l'ARN viral résiduel par la RT-PCR, un test rapide antigénique serait une alternative intéressante et moins chère. Il pourrait également être effectué juste avant le départ.

SARS-CoV-2 screening in travelers: what approach to assess transmission risk?

Before a trip, a screening for SARS-CoV-2 infection by RT-PCR is often required and raises the problem of detection of residual viral RNA at distance from the acute infection (post-Covid). At the University Hospital of Geneva, we developed an expertise to distinguish acute from post-Covid infections. Between October and December 2020, 30% of the people tested positive were able to travel because the result corresponded to post-Covid and 65% were put in isolation because of an acute infection with a risk of transmission. To overcome the detection of residual viral RNA by RT-PCR, a rapid antigenic test would be an interesting and less expensive alternative. It could also be performed a few hours before departure.

INTRODUCTION

La majorité des pays a adopté des mesures sanitaires extraordinaires pour limiter la transmission du SARS-CoV-2 sur leur territoire dès la déclaration de la pandémie en mars 2020. Aux mesures de confinement à l'intérieur des pays s'est ajouté le contrôle des frontières avec limitation du trafic aérien et des voyages internationaux. Durant l'été 2020, les pays ont ajusté les mesures et certains ont exigé un dépistage négatif de l'infection à SARS-CoV-2 par réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse (RT-PCR) avant le départ afin de limiter l'importation de cas.^{1,2} Dans ces circonstances,

^aService de médecine tropicale et humanitaire, Département de médecine de premier recours, HUG, 1211 Genève 14, ^bCentre des maladies virales émergentes, Service des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14, ^cCentre universitaire de médecine générale et de santé publique, Unisanté, 1011 Lausanne andrea.allgower@hcuge.ch | sigiriya.aebischerperone@hcuge.ch manuel.schibler@hcuge.ch | jean-marc.schwob@unisante.ch valerie.dacremont@unisante.ch | francois.chappuis@hcuge.ch frederique.jacqueroz@hcuge.ch

la consultation de médecine des voyages du Service de médecine tropicale et humanitaire (SMTH) des HUG a développé une expertise permettant d'évaluer le risque de transmission chez les personnes avec résultats positifs pour distinguer les infections aiguës des post-Covid, non contagieuses.

DÉPISTAGE SARS-COV-2 DANS LE CONTEXTE D'UN VOYAGE

Dès juin 2020, le SMTH met en place le dépistage de l'infection SARS-CoV-2 selon les prérequis des pays de destination au moyen de la RT-PCR sur un frottis naso ou oropharyngé (FNP). Le dépistage n'est accessible qu'aux personnes sans contact avec un cas confirmé (< 14 jours) et sans symptôme aigu (fièvre, céphalée, toux, difficulté respiratoire, rhinite, maux de gorge, myalgie, anosmie) compatible avec une infection à SARS-CoV-2. Dans le cas contraire, elles sont dirigées vers un centre de test Covid-19. Les résultats du dépistage sont communiqués dans les 24 heures.³

INTERPRÉTATION DU DÉPISTAGE POSITIF

L'interprétation d'un résultat positif chez un voyageur se fait sur la base du résultat de la RT-PCR, la présence de symptômes au moment du test ou apparus dans les 24 heures, un antécédent d'infection à SARS-CoV-2 ainsi qu'une notion de contact avec un cas avéré (< 14 jours).

Résultat de la RT-PCR

Le résultat d'un test RT-PCR peut être rapporté en charge virale (CV) (x copies/ml) ou en valeur de cycle seuil (Ct) situé entre 0 et 40. Les valeurs Ct sont inversement corrélées à la CV et la formule de corrélation varie selon la plateforme diagnostique. Aux HUG, la valeur Ct ≥ 32 est utilisée comme seuil de non-contagiosité (CV faible).⁴ Ceci s'appuie sur des données qui montrent que la contagiosité du virus est liée à la CV. En particulier, aucun virus n'a pu être cultivé en dessous d'une CV de 1×10^6 copies/ml d'ARN ou au-dessus de valeurs Ct à 30. Par ailleurs, la probabilité d'une culture positive est maximale à J3 du début des symptômes et non démontrée après J8.⁵⁻¹⁰

Symptomatologie au moment du test

Les voyageurs ayant un résultat positif sont appelés 12 à 24 heures après le résultat pour vérifier la présence ou non de

symptômes. Ceci permet de différencier les personnes effectivement asymptomatiques (aucun symptôme ni au moment de la consultation, ni dans les 24 heures) des personnes avec symptômes (lors de la consultation ou apparus dans les 24 heures).

Interprétation du risque infectieux

Les résultats positifs sont alors interprétés selon trois catégories:

1. *Infection à SARS-CoV-2 aiguë (contagieux)*: définie par un test positif (valeur Ct < 32) indépendamment d'une infection ancienne confirmée par RT-PCR ou de la présence de symptômes aigus.
2. *Infection récente à SARS-CoV-2 en phase non contagieuse (référée dans le texte comme post-Covid)*: définie par un test moléculaire positif avec une valeur Ct ≥ 32 chez une personne asymptomatique au moment du dépistage, et une infection passée confirmée par un test RT-PCR ou un test antigénique rapide (entre 14 jours et 3 mois). La cinétique entre les valeurs Ct doit corroborer l'hypothèse de l'infection ancienne.
3. *Infection SARS-CoV-2 à un stade inconnu (potentiellement contagieux)*: définie par une absence d'information chez des personnes qui n'ont pas pu être atteintes par téléphone ou pour qui les éléments ne permettent pas une interprétation claire, indépendamment de la valeur Ct.

Les personnes avec un risque de contagiosité, soit appartenant aux catégories 1 et 3, reçoivent une contre-indication au voyage et sont mises en isolement. En accord avec les autorités, celles de la catégorie 2 peuvent voyager avec une attestation «d'interprétation du résultat négatif», certifiant l'absence de symptômes de Covid-19 et de contact avec un cas avéré.

RÉSULTATS DU 1^{ER} OCTOBRE AU 31 DÉCEMBRE 2020

Au total, 6221 dépistages ont été effectués, 5850 par RT-PCR (94%) et 371 par test rapide antigénique (TRD) (6%). Parmi les dépistages par RT-PCR, 210/5850 (3,6%) étaient positifs et sont détaillés dans le **tableau 1**. Le taux de positivité a varié durant

la période d'observation, avec un maximum estimé à 15% (semaine 44: 26 octobre au 1^{er} novembre 2020) correspondant au pic épidémique sur le canton de Genève (**figure 1**).

Symptomatologie clinique

Après vérification par téléphone, la majorité (60,5%) des 210 voyageurs positifs confirmait l'absence de symptômes lors du dépistage. Toutefois, 29% des cas se révélaient symptomatiques (pas d'information pour les 10,5% restants), mais cette proportion était notablement différente entre octobre et décembre: en octobre, les personnes «symptomatiques» représentaient près de la moitié des cas (49%) en contraste avec novembre (19%) ou décembre (16%) (**tableau 1**).

Résultats de la RT-PCR

L'analyse des CV montre une diminution significative ($p < 0,001$) de la moyenne des CV entre octobre et décembre

FIG 1 Taux de positivité des dépistages du SARS-CoV-2

Chez les voyageurs et dans la population générale de Genève avec répartition des cas positifs chez les voyageurs.

SMTH: Service de médecine tropicale et humanitaire des HUG.

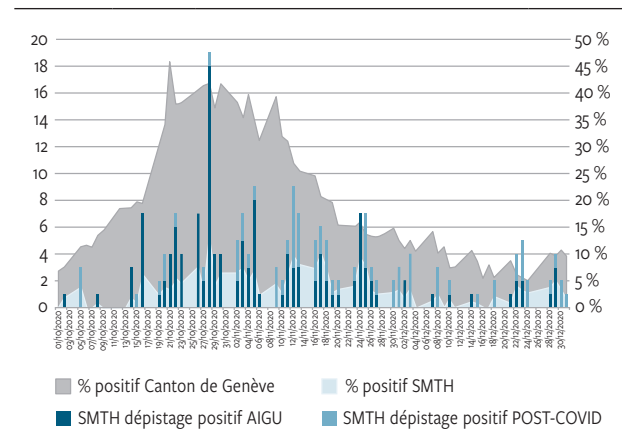


TABLEAU 1 Descriptif des voyageurs avec résultats positifs pour le SARS-CoV-2 par RT-PCR HUG, octobre – décembre 2020.

Ct: valeur de cycle seuil; DS: déviation standard.

	Octobre-décembre	Octobre	Novembre	Décembre
	N = 210	n = 76	n = 96	n = 38
Âge (moyenne (DS) range)	43 (±15) 14-80	39 (±15) 14-80	46 (±15) 18-80	41 (±13) 19-68
Sexe (hommes, %)	113 (53,8)	48 (63)	51 (53)	14 (36)
Symptomatologie clinique				
• Asymptomatique (n, %)	127 (60,5)	35 (46)	66 (68,75)	26 (68,4)
• Symptomatique (n, %)	61 (29,0)	37 (48,7)	18 (18,75)	6 (15,8)
• Inconnu (n, %)	22 (10,5)	4 (5,3)	12 (12,5)	6 (15,8)
Interprétation du dépistage positif				
• Infection à SARS-CoV-2 aiguë (contagieux) (n, %)	137 (65,2)	67 (88,15)	57 (59,4)	13 (34,2)
• Post-Covid (non contagieux) (n, %)	63 (30,0)	8 (10,5)	36 (37,5)	19 (50)
• Infection SARS-CoV-2 à un stade inconnu (potentiellement contagieux) (n, %)	10 (4,8)	1 (1,3)	3 (3,1)	6 (15,8)
	N = 208	n = 76	n = 94	n = 38
Valeur Ct ≥ 32 (n, %)	120 (58)	24 (31)	65 (69)	31 (82)

2020 (**tableau 2**). Par ailleurs, 58% des personnes avaient une valeur Ct seuil ≥ 32 .

Interprétation du risque infectieux des cas positifs

Selon notre approche, 65% des cas avaient une infection aiguë, 30% étaient des post-Covid et 5% présentaient une infection à un stade inconnu. Les infections aiguës et à un stade inconnu (potentiellement contagieuses) représentaient 2,5% (147/5850) du total des personnes dépistées et les post-Covid 1,1% (63/5850). Une proportion plus importante d'infection aiguë a été rapportée en octobre (88%) par rapport à décembre (34%) et inversement pour les post-Covid (10% en octobre et 50% en décembre) (**tableau 1**). À noter que la moitié des personnes avec une infection considérée comme aiguë était asymptomatique, avec une répartition stable entre octobre et novembre.

DISCUSSION

Dans la situation épidémiologique actuelle, avec la menace d'une troisième vague dans la majorité des pays européens, l'arrivée de nouveaux variants et la relative lenteur de la vaccination, le dépistage pré-voyage reste d'actualité. Avec l'utilisation du test RT-PCR, nous sommes confrontés à la détection d'ARN viral des semaines après l'épisode aigu chez des personnes qui ne sont plus contagieuses. Il est donc important d'identifier ces personnes afin de maintenir l'adhérence de la population aux mesures sanitaires en vigueur et nous proposons ici une approche pragmatique.

Le Covid-19 présente un large spectre de symptômes avec une proportion substantielle de personnes ne présentant aucun ou très peu de symptômes. Nos résultats montrent que dans le cas de personnes paucisymptomatiques, les symptômes sont très souvent banalisés. En effet, environ 30% des patients dépistés positifs se sont considérés asymptomatiques au moment du dépistage malgré la présence de symptômes, cette proportion étant plus marquée en début de vague épidémique. Cette banalisation des symptômes est compréhensible, en particulier dans le contexte d'un assouplissement prolongé des mesures comme c'était le cas en septembre 2020 à Genève. La fiabilité de l'anamnèse est donc à analyser en fonction du contexte et de la courbe épidémique.¹¹

Un dépistage par RT-PCR ne permet pas de distinguer une infection aiguë d'une infection ancienne, en particulier lorsque la quantité d'ARN viral détecté est faible.^{12,13} Après une infec-

tion à SARS-CoV-2, le FNP peut être positif pendant plusieurs mois (c'est-à-dire détection de particules virales résiduelles non viables).¹⁴ Ceci peut avoir pour conséquence que certains voyageurs soient contraints de reporter ou d'annuler leur voyage alors qu'ils ne sont plus contagieux. En suivant notre approche, 30% des personnes dépistées positives ont été classées post-Covid et ont pu voyager. Ce pourcentage monte à 50% en fin de pic épidémique (décembre), reflétant l'évolution de l'épidémie avec un plus grand nombre d'infections anciennes en fin de vague et une plus faible circulation du virus dans la population générale à cette période. L'évolution des charges virales en fonction du temps corrobore ces données, en montrant une moyenne en décembre significativement plus basse qu'en octobre. Cette observation est également rapportée par Unisanté (Lausanne) sur leur population de voyageurs durant la même période (**tableau 2**).

Parallèlement, 65% des personnes dépistées positives ont été classées comme « infection aiguë » et ont été isolées. La moitié de ce groupe ne présentait aucun symptôme et a été détectée uniquement grâce au dépistage pré-voyage. Cela confirme le rôle du dépistage de personnes asymptomatiques ou paucisymptomatiques dans la dynamique de transmission de la pandémie de SARS-CoV-2 principalement durant un pic épidémique. En effet, la proportion d'infections aiguës parmi les cas détectés positifs était plus élevée en octobre qu'en décembre. Par ailleurs, le taux de positivité chez les voyageurs asymptomatiques reflète peut-être une transmission à bas bruit dans la communauté et pourrait être un indicateur épidémiologique important à suivre. Les résultats suggèrent qu'un système promouvant le dépistage des voyageurs et par extension des personnes asymptomatiques en début d'épidémie permet d'éviter plus de transmission qu'en fin d'épidémie. Cela doit être considéré, en particulier en cas d'accès limité au dépistage.

Impact sur la pratique

En collaboration avec le service d'infectiologie des HUG, nous proposons un algorithme pour l'interprétation de résultats RT-PCR positifs chez les voyageurs asymptomatiques incluant une valeur Ct seuil de 32 (**figure 2**).⁴ Le **tableau 3** résume les différents cas de figure et l'attitude proposée aux voyageurs (par exemple, isolement, quarantaine) après analyse du risque infectieux. Avec l'augmentation des personnes vaccinées contre le Covid-19, ce paramètre clinique sera à l'avenir intégré dans l'interprétation du risque infectieux.

Alternative à la RT-PCR sur FNP

Le dépistage des voyageurs par RT-PCR sur FNP a des limites et sa pertinence chez eux pose question. En sus du problème de la détection d'ARN viral résiduel chez des personnes qui ne sont plus contagieuses, le test est coûteux et inconfortable et requiert une prise en charge en laboratoire avec un intervalle entre le dépistage et le résultat. De plus, le dépistage est réalisé jusqu'à 72 heures avant le départ, ce qui ne permet pas d'exclure les patients en phase présymptomatique. Pour identifier ces cas, la répétition du test RT-PCR à 24 heures avec analyse de la cinétique de la CV est une option, mais elle est difficilement réalisable chez les voyageurs pour qui une décision doit être prise rapidement. Cette

TABLEAU 2

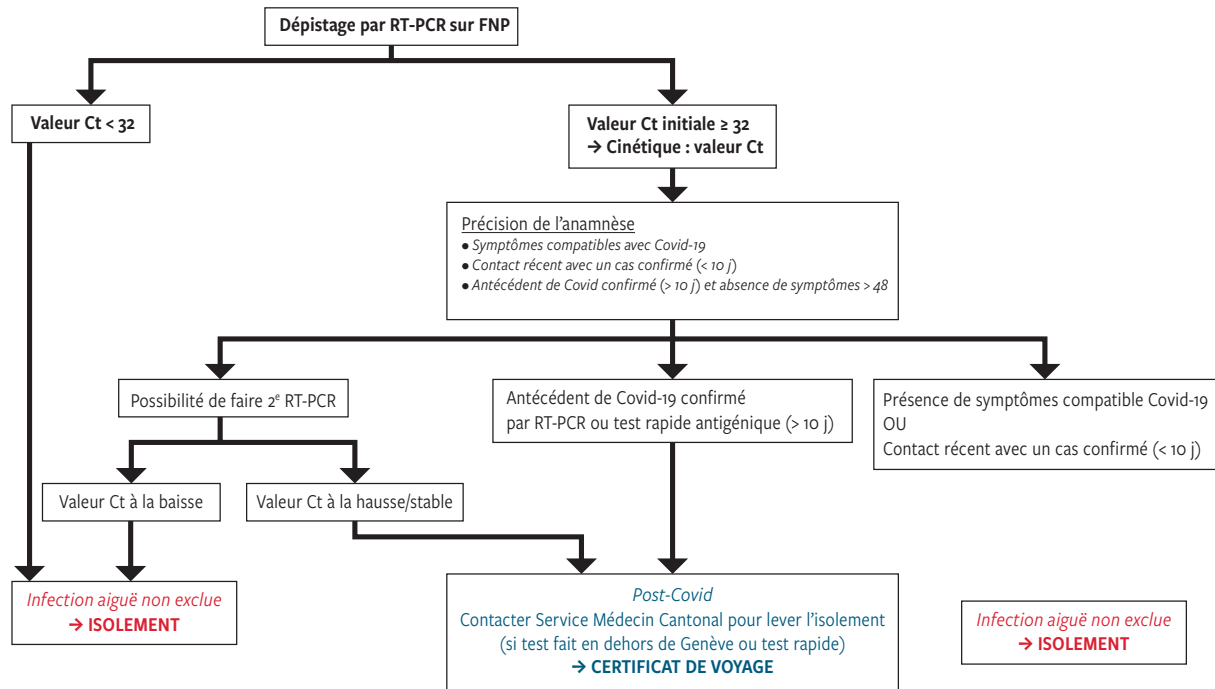
Comparaison des charges virales entre octobre et décembre 2020

DS: déviation standard; SMTH: Service de médecine tropicale et humanitaire.

Charge virale	Oct.-déc.	Octobre	Novembre	Décembre
GENÈVE (SMTH)	N = 208	N = 76	N = 94	N = 36
log ₁₀ copies/ml d'ARN (moyenne, DS)	4,6 (1,89)	5,6 (2,03)	4,2 (1,68)	3,1 (1,09)
LAUSANNE (Unisanté)	N = 94	N = 6	N = 44	N = 44
log ₁₀ copies/ml d'ARN (moyenne, DS)	3,9 (1,31)	4,2 (1,71)	4,3 (1,52)	3,4 (0,84)

FIG 2 Interprétation RT-PCR positive des voyageurs asymptomatiques

Ct: valeur de cycle seuil; FNP: frottis naso ou oropharyngé.



TABEAU 3 Classification des voyageurs et interprétation du risque infectieux SARS-CoV-2

Ct: valeur de cycle seuil.

Type de voyageur	Contact	Antécédents Covid-19	RT-PCR	Diagnostic	Attitude	Voyage
Symptomatique	Oui/Non	Non	Positive	Covid-19 aigu	Isolement	Non
Symptomatique	Non	Non	Négative	Autre maladie	Isolement jusqu'à > 24 heures sans symptômes	Repoussé
Asymptomatique	Non	Oui	Positif Ct ≥ 32	Post-Covid		Oui
Asymptomatique	Oui	Non	-	Cas contact	Quarantaine	Non
Asymptomatique en phase d'incubation	Non	Non	Négatif	Covid-19 Indélectable		Oui
Asymptomatique en phase d'incubation	Non	Non	Positif	Covid-19 aigu	Isolement	Non
Asymptomatique avec exposition	Non	Non	Positif	Covid-19 aigu	Isolement	Non

méthode est cependant utilisée dans d'autres contextes (pré-hospitalisation) ou lors d'urgence.

Dans ce contexte, le test rapide antigénique serait une alternative intéressante chez les voyageurs. Ce test moins sensible capte préférentiellement les personnes avec CV élevées dans la première semaine du début des symptômes limitant ainsi la détection de personnes avec une infection ancienne.¹⁵ Il a l'avantage de donner un résultat en 15 minutes et il peut être fait quelques heures avant le départ contrairement à la RT-PCR. D'autre part, lors de prévalence basse (1-2%), comme c'est le cas chez les voyageurs asymptomatiques, la valeur prédictive négative du test est excellente permettant d'identi-

fier correctement les personnes non contagieuses.¹⁵ Par contre, le risque de faux positif reste significatif et selon les directives de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), un résultat positif doit être confirmé par un test moléculaire. Ce type de test n'est actuellement que peu utilisé en routine, car refusé par la majorité des pays.

Une autre approche du dépistage des personnes asymptomatiques consiste à un prélèvement salivaire associé à la RT-PCR. Ce procédé a l'avantage d'être moins invasif et se montre particulièrement utile lors de prélèvements répétés et chez les enfants. Leur utilisation chez les voyageurs reste modeste car les limitations propres à la RT-PCR mentionnées ci-dessus

demeurent.¹⁶ Par ailleurs, le dépistage des voyageurs asymptomatiques, indépendamment du test ou de la méthode de prélèvement choisis, requiert des ressources humaines et matérielles considérables et sa pertinence en situation de pénurie est à remettre en question.

CONCLUSION

L'expérience genevoise, associant l'anamnèse détaillée au résultat de la RT-PCR, permet d'éviter le report de voyage et l'isolement de personnes avec une infection à SARS-CoV-2 non contagieuse et d'isoler celles avec une infection aiguë. Le dépistage par test rapide effectué juste avant un déplacement serait une alternative intéressante à considérer dans cette population.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec l'article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'anamnèse doit inclure les antécédents d'infection à SARS-CoV-2, le contact récent avec un cas Covid-19 confirmé, les symptômes lors du dépistage et le statut vaccinal
- L'interprétation du résultat de la RT-PCR avec les données de l'anamnèse permet de distinguer les personnes potentiellement contagieuses des personnes avec un post-Covid non contagieux
- L'absence de symptômes n'est pas suffisante pour identifier le risque de transmission et permettre aux voyageurs de se déplacer. Tous les voyageurs doivent ainsi être testés
- Un test diagnostique moins sensible (test rapide antigénique) permettrait de diminuer le nombre de détections positives chez les personnes asymptomatiques avec une infection passée
- L'utilisation de tests rapides pouvant être effectués quelques heures avant le départ permettrait également de démasquer plus de personnes en phase présymptomatique qu'une RT-PCR dans les 72 heures avant le voyage

1 World Travel Restrictions – UN World Food Programme – Emergency Division 2021. Disponible sur : unwfp.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/db5b5df309ac4f10bfd36145a6f8880e

2 IATA 2021 [cited 12 mars 2021]. Disponible sur : www.iatatravelcentre.com/world.php

3 Cordaillat R, Oosterhuis R, Chappuis F, Alcoba G. Consultation des voyageurs en temps de pandémie Covid-19 : évolution des pratiques et rôle sentinelle ? *Rev Med Suisse* 2021;17:872-6.

4 Guidelines du groupe COVID-19 Recommandations pour les professionnels de la santé – HUG 2021. Disponible sur : www.hug.ch/coronavirus/recommandations-pour-professionnels-sante

5 Vetter P, Eberhardt CS, Meyer B, et al. Daily Viral Kinetics and Innate and Adaptive Immune Response Assessment

in COVID-19: a Case Series. *mSphere* 2020;5.

6 Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-9.

7 Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting Infectious SARS-Cov-2 from Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis* 2020;71:2663-6. Doi: 10.1093/cid/ciaa638.

8 La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, 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* 2020;39:1059-61.

9 **Cevik M, Tate M, Lloyd O, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV Viral Load Dynamics, Duration of Viral Shedding, and Infectiousness: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet*

Microbe 2021;2:e13-e22.

10 Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020;382:2081-90.

11 **Gostic K, Gomez AC, Mummah RO, Kucharski AJ, Lloyd-Smith JO. Estimated Effectiveness of Symptom and Risk Screening to Prevent the Spread of COVID-19. *Elife* 2020;9.

12 Li N, Wang X, Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA Shedding: Not a Rare Phenomenon. *J Med Virol* 2020;92:2286-7.

13 Mina MJ, Peto TE, Garcia-Finana M, Semple MG, Buchan IE. Clarifying the Evidence on SARS-Cov-2 Antigen Rapid Tests in Public Health Responses to COVID-19. *Lancet* 2021;397:1425-7. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00425-6.

14 *Esteve C, Catherine FX, Chavanet P,

Blot M, Piroth L. How Should a Positive PCR Test Result for COVID-19 in an Asymptomatic Individual Be Interpreted and Managed? *Med Mal Infect* 2020;50:633-8.

15 *Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 Rapid Antigen Tests: Promises and Challenges. *Lancet Infect Dis* 2021; online ahead of print.

16 Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2021;181:353-60.

* à lire

** à lire absolument