

Gilbert Greub¹

SARS-CoV-2 in Switzerland: laboratory issues and lessons learned so far

Introduction: épidémiologie

Le SARS-CoV-2 s'est propagé en quelques mois de la ville de Wuhan jusqu'à travers le monde, arrivant le 25 février au Tessin puis le 28 février dans le canton de Vaud. Dans cette région, la vague épidémique fut brutale, avec un impact important sur le système de soins (42 patients aux soins intensifs et 152 patients hospitalisés au CHUV avec une infection SARS-CoV-2 le 1er avril 2020; figure 1), mais heureusement de courte durée grâce au contact tracing et au «soft lockdown». Ainsi, la plupart des clusters de cas documentés dans le 1er semestre 2020, l'ont été entre le 7 mars et le 7 avril (1). Cette analyse épidémiologique a démontré qu'il y avait un lien entre la charge virale de l'un des 3 cas index du cluster et le nombre de cas documenté dans le cluster (1). Ainsi, les superspreaders (> 1 million de copies/ml) étaient associés à des clusters plus larges, parfois incluant plus de trente cas secondaires (1). Une 2ème vague a ensuite été observée en automne 2020 avec un pic le 23 novembre de 276 cas hospitalisés au CHUV (Figure 1), suivi de la 3ème vague liée au variant alpha (longtemps cachée par la fin de la 2ème vague) et dont l'apogée fut le 2 mars 2021 avec 142 patients hospitalisés au CHUV avec une infection SARS-CoV-2. En Suisse, le variant alpha fut progressivement remplacé par le variant delta en juin 2020, et ce variant delta (encore plus contagieux qu'alpha) causa une 4ème vague épidémique au retour des vacances d'été avec un pic de cas le 31 août 2021 et un pic d'hospitalisation au CHUV le 11 septembre 2021 avec 60 cas (Figure 1). Notez la pente ascendante moins raide, témoin de l'effet de frein de l'été et de l'efficacité vaccinale sur le variant delta. Ce variant delta causa une nouvelle vague dès la mi-novembre 2021. La pente de cette 5ème vague, moins raide que celle des vagues 1 et 2 notamment grâce à l'effet

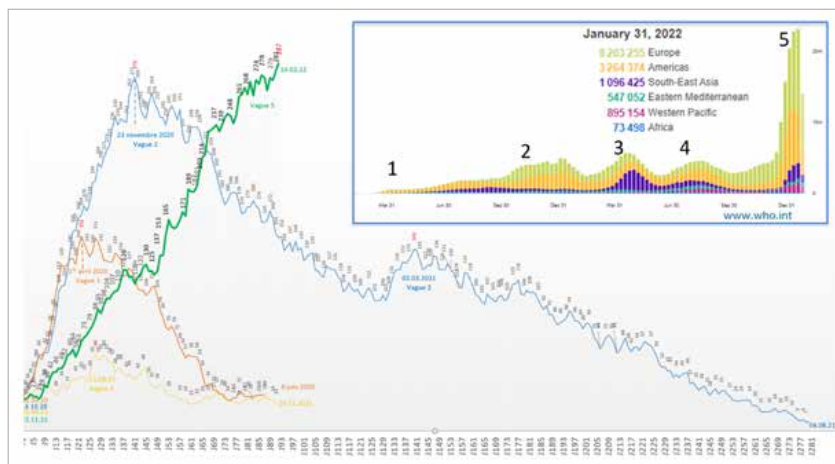


Figure 1. Vagues successives: L'encadré en haut à gauche montre les 5 vagues ayant touché l'Europe et le continent américain entre mars 2020 (vague 1) et décembre 2021 (début de la vague 5). Sur cette figure tiré du site de l'OMS (www.who.int), la vague 5 n'es pas encore à son apogée car son ampleur s'est accrue en janvier en raison de la dissémination du variant omicron. Le graphique principal montre lui les pentes et la taille des vagues d'hospitalisation qui ont été observés au CHUV. Notez les pentes plus raides des vagues 1 et 2 (en l'absence de vaccin) et la pente plus pentue en vague 5 (effet du variant omicron échappant partiellement au vaccin et plus contagieux) qu'en vague 4 (effet du vaccin et de l'été). La vague 3 lié au variant alpha paraît peu importante, car cette vague était noyée par le nombre encore important de cas hospitalisés des suites de la vague 2. Ce graphique a été préparé par Pierre Merminod (CHUV, Lausanne) et est publié avec son accord.

de la vaccination sur le taux de reproduction (R_e), va cependant s'accroître durant la période de Noël, en raison de la dissémination en Suisse du variant Omicron, qui avec une contagiosité majeure (R_0 d'environ 10) va progressivement remplacer le variant delta. Aujourd'hui, alors que cet article part sous presse, il n'est pas certain que le pic de la 5ème vague d'hospitalisation soit atteint, avec 286 cas hospitalisés au CHUV le 14 février 2022, dont 14 cas aux soins intensifs. Notez que les mêmes vagues épidémiques ont été décrites au niveau international (définissant l'état pandémique; figure 1 – encadré), et que les vagues de cas documentés par PCR ont à chaque fois précédés les vagues intra-hospitalières. Cette introduction épidémiologique permet de dresser le décor pour l'analyse des enjeux pour le laboratoire de cette pandémie de SARS-CoV-2. Elle permet aussi de rappeler quelques évidences:

1. Le nombre de cas d'infection docu-

menté dans la population est fonction du nombre de personnes ayant la possibilité ou le souhait de se faire tester, ainsi que de l'accès à des tests fiables dont le résultat est rendu rapidement. Il paraît donc important de discuter ci-dessous de l'accès aux tests (et le développement initial de tests «home-made» avant la disponibilité de tests commerciaux).

2. Le nombre de personnes hospitalisées infectées par SARS-CoV-2 inclut (i) les personnes hospitalisées en raison de l'infection SARS-COV-2 ou (ii) pour d'autres raisons. Les caractéristiques de cette 2ème catégorie (par exemple en terme d'âge) devrait être similaire aux caractéristiques hors pandémie de SARS-CoV-2, et dépend directement de la prévalence de l'infection dans la population générale (courbes synchrones), alors que les patients hospitalisés en raison de l'infection SARS-COV-2 n'impactent le système de soin qu'avec un certain délai (courbes asynchrones).

¹ Professeur Gilbert Greub, Service de Microbiologie du CHUV et Institut de microbiologie de l'Université de Lausanne



Figure 2. Automatisation et qualité de la phase pré-analytique pour la PCR SARS-CoV-2: Cette figure présente le robot Hamilton disponible au laboratoire de microbiologie du CHUV à Lausanne, qui garantit une excellente reproductibilité et une bonne traçabilité grâce à un système de barres-codes. Ce robot permet de préparer des plaques de 384 puits pour tester par PCR plus de 100 agents pathogènes différents. Photographie de Heidi Diaz (CHUV, Lausanne). L'encadré montre des écouvillons utilisés dans des centres de tests en mars 2020. En raison de la pénurie de matériel, de large écouvillons (à gauche) ont été utilisés au lieu des écouvillons nasopharyngés (à droite), avec comme corollaire une perte de sensibilité et des blessures des muqueuses nasales (veuillez noter l'aspect sanguinolent de l'écouvillon de droite). Photographie de Katia Jatton (CHUV, Lausanne).

3. L'ensemble de ces statistiques épidémiologiques dépendent de la fiabilité des tests utilisées, que ce soit des tests RT-PCRs, des tests antigènes, ou des tests permettant d'assigner un variant (typage par PCR ou par génomique). Nous allons donc discuter ci-dessous de la fiabilité de ces tests.
4. La contagiosité d'une personne est notamment liée à la charge virale, aux symptômes des personnes infectées et au variant. Ce thème de la contagiosité est important puisque lié à la sensibilité des tests diagnostiques et sera donc repris ci-dessous.
5. Les vagues épidémiques se succèdent chaque année, malgré la vaccination d'une part conséquente de la population, et avec une ampleur accrue en hiver. Les laboratoires doivent donc être dotés en conséquence et la capacité d'échantillonner les patients doit être anticipée.

1. Activité R&D et accès au test

Développement d'un test fiable

Les médias suisses ont annoncé l'épidémie de Coronavirus fin décembre 2019. Il était alors déjà évident que nous allions dans notre laboratoire mettre rapidement en place une méthode diagnostique par RT-PCR fiable, avec un délai de rendu du résultat court, et avec une large capacité de

tests, afin que toute personne symptomatique puisse idéalement être testée. Ce développement R&D fut effectué rapidement en janvier et nous avons pu proposer dès le 14 février 2020 (2 semaines avant le 1er cas vaudois) un test diagnostic spécifique (> 99.99) et sensible (>96%) sur échantillons nasopharyngés, avec des résultats rendus dans > de 99% des cas en moins de 24h (2-4).

Importance des compétences et des procédures R&D

L'activité R&D nécessaire à la mise en place de ce test, avant que les industries ne proposent une solution commerciale, fut facilitée par le fait que (i) nos équipes étaient entraînées à de tels développements, (ii) que des procédures simplifiées existaient en aval décrivant les étapes des développements et (iii) nous avions par le passé implémenté plus d'une centaine de PCRs différentes, dont par exemple, en urgence, la RT-PCR ciblant le virus grippe H1N1 (2009). Cette activité R&D, qui consiste à développer de novo une nouvelle RT-PCR ou à implémenter des PCR décrites par d'autres, est heureusement encore possible en Suisse grâce à une certaine souplesse sur la législation en terme de diagnostic in vitro. D'autres pays, dont ceux de

l'union européenne et les Etats-Unis, ont vu les législations se durcir progressivement sur le diagnostic in vitro, avec comme corollaire, un frein à l'innovation dans les laboratoires diagnostics de centre hospitalo-universitaire et des pertes progressives de compétences en R&D.

Automatisation pour une capacité élevée en terme de volume de tests

Notez que grâce à la disponibilité d'une plateforme automatisée de PCR offrant plus de 100 tests PCRs différents pour des bactéries, virus, parasites et champignons (5), nous avons pu non seulement proposer des tests fiables dès le 14 février 2020, mais nous avons pu les proposer en grand nombre grâce aux stocks réactifs disponibles et à la versatilité de cette plateforme vaudois avec les réactifs prévus pour d'autres pathogènes, dont divers virus ARN (hors amorces et sondes qui sont-elles spécifiques). Ceci nous a permis en mars 2020 de tester des échantillons provenant des cantons de Vaud, Fribourg, Neuchâtel et Valais (et pour partie, du Jura), dans l'attente de l'arrivée de tests commerciaux dont par exemple les tests développés par Roche (Cobas 6800) et dans l'attente de la mise en place dans ces autres cantons de tests diagnostiques SARS-CoV-2. Cependant, le manque de capacité de la plupart des autres laboratoires romands de proposer des tests diagnostiques «home-made», les blocages des «réactifs» aux frontières et le délai de quelques mois avant la disponibilité de tests Rt-PCR commerciaux ont entraîné un manque crucial d'accès aux tests de dépistage et aux tests à but diagnostique. Au pic de la 1ère vague, ceci a conduit nos autorités sanitaires à prioriser les tests au profit des personnes vulnérables (dans un but diagnostique et de prise en charge médicale) et au profit des personnes admises dans les hôpitaux ou établissements socio-médicaux (afin de réduire les transmissions nosocomiales), le traçage n'étant plus nécessaire transitoirement en raison du confinement instauré.

Capacité des centres de tests pour faire les frottis

Dès fin mars 2020, avec l'avènement

des tests RT-PCR Cobas (Roche), la capacité de testing en Suisse s’est accru considérablement et de facto, dans le canton de Vaud, le facteur limitant a été davantage les centres de tests (capacité d’échantillonner) que les laboratoires (capacité de faire les RT-PCR). Notre laboratoire d’ailleurs, qui avait formé plus de 50 personnes durant la 1ère vague, n’a pas pu se redimensionner faute de budget et de besoin hors des vagues épidémiques. Ainsi, en octobre 2021, nous ne recevions qu’environ 150 échantillons par jour, malgré une capacité théorique en terme d’automates supérieure à 2000 tests par jour dans notre laboratoire et un besoin pour le traçage durant cet automne 2021. Notre laboratoire ne fut clairement pas le seul dans cette situation et il est clair que la capacité d’échantillonnage (centres de tests) et de testing par RT-PCR (laboratoires) devrait être augmentée progressivement dans notre pays, afin de pouvoir garantir au long terme un accès aux tests PCR, que ce soit à but diagnostique (chez les personnes vulnérables ou non), à but épidémiologique (éviter d’exposer un proche vulnérable) ou en raison de contraintes réglementaires (voyages, accès aux bars et discothèques).

Notons d’ailleurs que ce besoin de tests dépend beaucoup de la période de l’année (vacances scolaires, fêtes de Noël), des règles de santé pub-

lique (besoin d’un certificat 3G ou 2G+ par exemple), et n’est pas uniquement lié à l’incidence dans la population. De plus, il est important d’accroître ces capacités de test hors d’une vague épidémique, lorsque le personnel peut former d’autres collègues et installer de nouveaux instruments (et non dans l’urgence d’une vague épidémique). Un immobilisme en fin de vague est peu prévoyant, puisque l’histoire de cette pandémie durant ces 2 dernières années nous a bien démontré la capacité du virus SARS-CoV-2 à échapper aux anticorps neutralisants qu’ils soient naturels (variant gamma au Brésil) ou post-vaccinaux (variant Omicron BA.1). Nul doute qu’il faut s’attendre à d’autres vagues et qu’il faut dès aujourd’hui essayer de réduire l’ampleur des conséquences de la vague de l’hiver 2022-2023 (i) en ayant dans l’idéal davantage de capacité d’échantillonnage et de testing et (ii) en ayant la possibilité de protéger les populations les plus vulnérables (et les soignants / proches de personnes vulnérables) grâce à un vaccin adapté aux anciens (Alpha, Delta) et nouveaux variants (i.e. Omicron Ba.1, Ba.2 et Ba.3).

Les autoprélèvements

Pour garantir au long terme un accès large aux tests RT-PCRs, avec flexibilité, et sans devoir laisser en place des structures coûteuses (centres de test),

l’une des options à envisager est que les laboratoires mettent à disposition par exemple via les réseaux de pharmacies des kits diagnostiques pour que les gens puissent faire un auto-prélèvement de salive pour RT-PCR, envoyé ensuite par courrier postal (selon les normes UN3373). Notez que cette approche fait partie des recommandations de la société suisse de microbiologie (SSM) préparées le 6 décembre 2020 (6). La SSM proposait d’ailleurs également une distribution de ces kits dans les stations de ski (office du tourisme ou départ des remontées mécaniques) et dans les gares (6). Notre laboratoire a ainsi préparé plus d’un millier de kits, mais leur déploiement a été limité par manque d’intérêt des acteurs de la santé publique, et seulement quelques stations de ski ont suivi cette proposition en 2021.

Fiabilité des tests diagnostiques

Sensibilité des tests RT-PCRs

La sensibilité analytique des tests RT-PCRs est excellente, de l’ordre de 10 à 100 copies/ml. Cette sensibilité n’est pas affectée par les mutations présentes chez les variants, puisque dès le début, les laboratoires suisses ont implémenté des tests ciblant plus d’un gène, afin d’éviter qu’un variant ne puisse échapper au testing, et avoir ainsi un avantage sélectif par rapport à d’autres variants. Ceci est également le cas pour le variant Omicron, avec des PCRs qui restent fiables malgré plus de 50 mutations (7).

Par contre, la sensibilité est dépendante du type d’échantillon, de la qualité de l’échantillonnage, et de la temporalité du test par rapport à des symptômes d’infection des voies aériennes supérieures, s’ils sont présents. Ainsi, nous avons noté la supériorité des tests RT-PCRs effectués sur des échantillons nasopharyngés (sensibilité de l’ordre de 98% si l’échantillon est effectué de manière correcte) par rapport aux tests PCRs salivaires (sensibilité de 69%), comme résumé dans la Table 1 (4).

Notons que lors de la 1ère vague, la sensibilité élevée de la PCR nasopharyngée était remise en question par divers acteurs de santé publique, qui se basaient sur des publications précoces chinoises rapportant 60 à

Table 1. Sensibilité des tests diagnostiques pour la détection du SARS-CoV-2 (estimée sur la base des références 2, 4, 7, 8, 10 et 12). Notez que ces données ont été obtenus en 2020 et 2021, avant l’arrivée du variant Omicron. Une étude est en cours au CHUV afin d’évaluer ces sensibilités avec le variant Omicron. Ce variant, qui cause initialement souvent des odynodysphagies, avec la rhinite, pourrait à ce stade précoce être également détectable par frottis salivaire avec une sensibilité d’environ 88% (Kritikos et al, manuscrit en préparation).

Type d’échantillon	Patient testé	Sensibilité de la RT-PCR	Sensibilité du test antigène
Frottis nasopharyngé	Sujet hospitalisé pour COVID en médecin interne ou aux soins intensifs	98%	35-41%
Frottis salivaire		69%	4-8%
Frottis nasopharyngé	Patient hospitalisé avec < 4 jours de symptômes	n.a.	64-69%*
Frottis nasopharyngé	Avec 4-7 jours de symptômes	n.a.	25-37%*
Frottis nasopharyngé	Avec > 7 jours de symptômes	n.a.	13-18%*

*74%, 44% et 32% respectivement avant 4 jours, entre 4 et 7 jours et après 7 jours de symptômes avec le test One Step (ExDia) qui a une lecture automatisée (8).

70% de sensibilité. Mais ces publications (i) se basaient le plus souvent sur un gold standard radiologique mélangeant potentiellement des cas de SARS-COV-2 avec des cas dus à d'autres virus respiratoires dont influenza et (ii) étaient des résultats d'études observationnelles où la qualité de l'échantillonnage n'était pas garantie.

L'échantillonnage nasopharyngé doit être effectué avec des frottis adéquats et par du personnel formé. Durant la première vague, en raison d'une pénurie de frottis nasopharyngés, nous avons observé l'utilisation de frottis épais, occasionnant saignements muqueux et associés à des résultats faux négatifs (Figure 2). Si l'approvisionnement en frottis adéquat fut ensuite assuré, la pénurie a aussi touchée les milieux de transport avec un impact qualité (milieux inadéquats parfois utilisés). De plus, la qualité insuffisante de la formation des personnes effectuant le frottis est un problème qui fut récurrent, dans plusieurs centres de tests ou centres de soins. La suspicion d'erreurs de pratiques pré-analytiques est souvent apportée par des plaintes

des patients dépistés qui mentionnent un échantillon effectué au niveau de la narine, pas comme par le passé (aujourd'hui, la plupart des personnes ont été dépistés plus de 3x). La preuve d'un problème qualité fut apporté par exemple lors de l'investigation d'un cluster de cas (tous testés au même centre de soins), qui étaient positifs à J0 et négatifs à 24h: tous les échantillons négatifs ont démontré des valeurs d'actine (un gène humain utilisé souvent pour évaluer la qualité des échantillons) plus basses (et l'analyse génétique a confirmé qu'il s'agissait bien à chaque fois du même patient), confirmant l'absence d'inversion des tubes.

Spécificité des tests RT-PCRs

Après avoir remis en question la sensibilité des tests RT-PCRs, les mêmes acteurs de santé ont remis en question leur spécificité. Ainsi, certains épidémiologistes ont suggéré qu'une part significative des résultats positifs de PCRs seraient des faux positifs. Certains se sont basés pour ces propos sur ces vieilles notions de contaminations horizontales et verticales des PCRs par des amplicons. Ceci est en

effet une problématique que l'on rencontre dans les laboratoires de biologie moléculaire où les PCRs sont effectuées manuellement avec une étape de visualisation des amplicons sur gel. Mais dans un laboratoire moderne accrédité comme le nôtre, ce type de contamination est exceptionnelle pour plusieurs raisons:

1. Les amplicons sont visualisés par des lasers de manière automatisée, sans ouvrir les cupules (PCRs en temps réel)
2. Le degré élevé d'automatisation et de robotisation réduit considérablement les risques de contamination
3. L'utilisation d'une sonde nucléique en plus d'amorces accroît encore la spécificité de la PCR

Certains médecins se sont ensuite inquiétés du nombre de cycles effectués: 50 avec le Cobas de Roche et 45 avec d'autres appareils. Mais là encore, il faut bien comprendre que ces 50 cycles sont davantage utilisés comme outil de qualité. En effet, une RT-PCR positive au-delà de 45 cycles nous permet de détecter un problème de sonde car dans la vraie vie de notre laboratoire, nous avons le plus souvent des résultats positifs en-dessous de 40 cycles, et ce n'est qu'occasionnellement qu'une copie de l'ARN de SARS-COV-2 présent dans le tube peut donner un signal faible (mais bien réel) avec 41 ou 42 cycles.

Contagiosité et charges virales faibles

Lorsque ces inquiétudes de sensibilité ou spécificité imparfaites sont partagées avec nous, responsables de laboratoire, il est possible de rassurer ou proposer des analyses complémentaires en fonction de la situation. Par contre, certains ont discrédités les tests RT-PCRs par des communications dans les médias. Par exemple, le 14 novembre 2020, alors que l'on était au pic de la 2ème vague, un médecin vaudois mentionnait dans le journal *Le Temps* qu'«... il serait possible de dire que l'on s'arrête à 25 ou 30 cycles, partant du principe que les cas situés au-dessus de ces valeurs ne contribueraient pas beaucoup à l'épidémie...». Une affirmation aussi absurde que de proposer aux laboratoires d'incuber les hémocultures que 48h partant du

Table 2. Contagiosité et charge virale: les raisons d'une corrélation imparfaite.

Cette table n'est pas exhaustive, mais permet de relativiser la charge virale comme mesure de contagiosité.

1. La charge virale varie beaucoup d'un prélèvement à l'autre et peut être basse au niveau nasopharyngé et plus élevée au niveau pulmonaire (ou inversement),
2. La charge virale dépend de la qualité de l'échantillon et donc de la qualité de la formation des personnes effectuant l'échantillonnage
3. La charge virale varie au cours du temps et est plus importante généralement après 1 à 4 jours de symptômes
4. La charge virale peut être basse au temps zéro et peut augmenter rapidement en 24h, ce qui questionne l'utilité des certificats COVID basés sur les tests antigènes et PCR ; le certificat basé sur la vaccination ou la sérologie positive paraît plus facilement applicable au long terme et surcharge moins les centres de tests et les laboratoires.
5. La transmissibilité plus élevée de certains variants (delta et omicron par exemple) est liée à une plus grande affinité de leur protéine spike avec le récepteur, permettant une plus grande infectiosité à charge virale similaire ; ainsi la contagiosité dépend du variant infectant le patient source.
6. La présence d'IgA dans les sécrétions nasopharyngées pourraient réduire un peu la contagiosité, s'il y a parmi ces anticorps certains se liant à la protéine spike au niveau du «receptor-binding domain» (RBD). Ceci explique la moindre infectiosité en culture cellulaire des échantillons plus tardifs (14) et explique partiellement la sensibilité médiocre des tests antigènes au-delà de 7 jours d'infection (7)
7. Le risque de transmission dépend des mesures mises en place (masque de soin, distance sociale et des activités des personnes sources ; ainsi le chant ou les cris de supporters dans un stade sont considérés comme des facteurs favorisants)
8. Le risque de transmission dépend de nombreux facteurs relatifs au type d'exposition (manu porté ou aérien), à la durée d'exposition, à la susceptibilité de personne exposée (vaccinée ou non, immunosupprimée ou non, ...), ; il est donc illusoire de vouloir baser un risque de transmission sur une charge virale et difficile de préciser la contagiosité effective au niveau individuel.

principe que les infections les plus courantes (*S. aureus* et *E. coli*) sont documentés généralement en moins de 48h. Vouloir ainsi considérer que les tests ne sont utiles que si un sujet à plus d'un million de copie est clairement une hérésie pour la prise en charge clinique des cas. D'un point de vue épidémiologique, ceci ne fait pas non plus de sens, puisque la contagiosité d'un agent pathogène n'est pas nul au-dessous d'un certain seuil, et que si cette contagiosité peut être considéré comme probablement négligeable, ce n'est pour la plupart des experts qu'en dessous de 1000 copies/ml (et non 1 million de copies/ml car 1 million définit plutôt le superspreader).

De plus, nous avons discuté ci-dessus de la qualité variable de l'échantillonnage. Ainsi, un patient avec 1000 copies/ml est de facto infecté et il peut présenter une charge virale effective de 10 ou 100 millions de copies/ml (charge virale sous-estimée par l'effet d'un mauvais échantillonnage). De plus, la charge virale nasopharyngée ne peut refléter la contagiosité puisqu'après environ 4 jours, celle-ci diminue même chez des patients présentant une pneumonie virale. Ainsi, la charge virale mesurée dans des expectorations, aspirations bronchiques ou lavage broncho-alvéolaire peut-être considérablement plus élevée que celle dans le frottis nasopharyngé et de facto, un patient avec 1000 copies/ml au niveau nasopharyngé peut être contagieux. La table 2 résume les raisons pour lesquelles, il n'est pas possible de déduire la contagiosité basée sur la charge virale nasopharyngée. Enfin, rappelons l'importance du tracing rétrograde: même un cas positif peu contagieux peut être utile à retrouver sa source, qui elle peut être très contagieuse (et peut ne pas avoir été testée).

Les tests antigènes

Kritikos et al. a clairement démontré la très faible sensibilité analytique des tests antigènes, qui en comparaison, sur les mêmes échantillons de patients positifs par RT-PCR, n'étaient positifs que pour 35 à 41% des tests antigènes sur frottis nasopharyngés et 4 à 8% sur frottis salivaires (Table 1), alors que les RT-PCRs nasopharyngés ont des sen-

sibilités de l'ordre de 98% et les RT-PCR salivaires de 69% (4).

Cette médiocre sensibilité des tests antigènes a d'ailleurs été démontrée chez les patients arrivant aux urgences au CHUV, avec une sensibilité de 28% si les symptômes datent de plus de 4 jours et de 21% de plus d'une semaine (7). La sensibilité du test antigène était aussi basse chez les sujets asymptomatiques, de l'ordre de 28% et 33% respectivement à l'hôpital de Morges et au CHUV (7, 8). Seuls les patients avec 1 à 4 jours de symptômes, peuvent être testés par tests antigènes, comme le souligne d'ailleurs les recommandations de la SSM (9). La SSM se basait d'ailleurs pour ces recommandations sur l'expertise de plusieurs laboratoires qui ont évalués une trentaine de tests antigènes (10). Cette étude a démontré que les tests avaient des performances très variables et que les meilleurs sont ceux avec lecture automatisée grâce à de petits instruments (10), confirmant une étude de Caruana et al, qui montrait la supériorité d'un test dont la lecture est automatisée (7).

Par ailleurs, il faut être prudent avec les tests antigènes chez les personnes asymptomatiques car la valeur prédictive positive hors des vagues épidémiques est médiocre, de l'ordre par exemple de 50% dans l'étude effectuée à Morges (8). Inversement, les faux négatifs, y compris pour les auto-tests antigènes, peuvent avoir des conséquences néfastes. Ainsi, des personnes vulnérables vaccinées et particulièrement prudentes depuis 2 ans se sont vus infectés à Noël 2021 par des visites rassurées par un auto-test négatif. Le risque de réduire les gestes barrières suite à un autotest négatif est réel et nous pensons important que des communications adéquates soient faites auprès de la population (11), voire que les auto-tests antigènes soient progressivement remplacés par des auto-prélèvements suivis de PCR (6).

De plus, aujourd'hui il est reconnu qu'avec le variant Omicron, un faux négatif a des conséquences significatives en terme de contrôle de l'épidémie, vu un taux de reproduction de 10. Ainsi, avec des sensibilités des tests antigènes estimés à une vingtaine de pour-

cent pour Omicron (12), il n'est plus acceptable de rendre un résultat négatif de tests antigènes, sans effectuer en aval une RT-PCR et l'utilité même des tests antigènes est aujourd'hui remise en question.

Conclusions

Les laboratoires ont su rapidement développés et mettre à disposition plusieurs outils diagnostiques dont la PCR et la sérologie, dont les indications et les limites ont été résumé par Caruana et al (13). Les laboratoires ont aussi démontré (en tous les cas en Suisse) leur capacité à tester en grand nombre par RT-PCR en assurant un temps de rendu des résultats courts, une grande fiabilité analytique tant en terme de sensibilité que de spécificité. Par contre, il est indispensable que les divers acteurs de santé publique s'assurent de garantir au long terme cette capacité, (i) en soutenant les laboratoires dans leur développement et (ii) en mettant en place des structures de testing pérennes, respectant les règles et usages et avec du personnel formé pour effectuer des échantillons de qualité.

Le changement abrupt et répété des tarifs d'analyses en pleine pandémie est contre-productif, et il est nécessaire qu'un tarif similaire à celui effectué pour les autres virus respiratoires soit appliqué de manière pérenne, afin que tous les laboratoires poursuivent leur développement en terme de capacité de testing avec un modèle économique viable et robuste.

Il est aussi important de lutter contre les centres de tests sauvages qui proposent des tests antigènes (parfois salivaires). Le testing doit rester entre les mains de professionnels de la santé bien formé car la qualité du prélèvement influe de manière considérable sur la qualité de l'analyse. De plus, il faut s'assurer que les recommandations soient suivies car il n'est pas acceptable avec les connaissances actuelles que des tests antigènes soient utilisés pour des personnes avec plus de 4 jours de symptômes.

De plus, 2 ans après le début de l'épidémie, il n'est plus acceptable de justifier l'utilisation de tests antigènes (y compris sous forme d'autotests) en raison d'une capacité (considérée comme) insuffisante en tests RT-PCRs.

Il faut ajuster cette capacité et concentrer l'activité des acteurs pré-analytiques sur l'échantillonnage de qualité plutôt que diversifier leur formation en tentant d'en faire des apprentis laborants. Au vu de leur sensibilité et spécificité imparfaite (4, 7, 8), les tests antigènes doivent être progressivement abandonnés, afin d'éviter (i) de fausses impressions de sécurité et (ii) des contaminations secondaires de gens vulnérables suite à des résultats faux négatifs de leurs contacts (11).

Il est également important de considérer au côté des RT-PCR, les analyses de génomique SARS-COV-2 qui permettent le typage et qui apportent des utiles sur la résistance du virus au traitement (par exemple mutation 340 conférant une résistance au traitement de Sotrovimab). Il faut aussi considérer dans l'arsenal des tests SARS-CoV-2 les sérologies et dosages des anticorps neutralisants, et pour ces différentes méthodes, il est important que des tarifs OFAS qui couvrent correctement les coûts effectifs soient bien identifiées.

Correspondence
Gilbert.Greub@chuv.ch

References

- Ladoy A, Opota O, Carron PN, Guessous I, Vuilleumier S, Joost S, Greub G. Size and duration of COVID-19 clusters go along with a high SARS-CoV-2 viral load: A spatio-temporal investigation in Vaud state, Switzerland. *Sci Total Environ*. 2021 Sep 15;787:147483.
- Opota O, Brouillet R, Greub G, Jaton K. Comparison of SARS-CoV-2 RT-PCR on a high-throughput molecular diagnostic platform and the cobas SARS-CoV-2 test for the diagnostic of COVID-19 on various clinical samples. *Pathog Dis*. 2020 Nov 11;78(8):ftaa061.
- Marquis B, Opota O, Jaton K, Greub G. Impact of different SARS-CoV-2 assays on laboratory turnaround time. *J Med Microbiol*. 2021 May;70(5):001280.
- Kritikos A, Caruana G, Brouillet R, Miroz JP, Abed-Maillard S, Stieger G, Opota O, Croxatto A, Vollenweider P, Bart PA, Chiche JD, Greub G. Sensitivity of Rapid Antigen Testing and RT-PCR Performed on Nasopharyngeal Swabs versus Saliva Samples in COVID-19 Hospitalized Patients: Results of a Prospective Comparative Trial (RESTART). *Microorganisms*. 2021 Sep 9;9(9):1910.
- Greub G, Sahli R, Brouillet R, Jaton K. Ten years of R&D and full automation in molecular diagnosis. *Future Microbiol*. 2016;11(3):403-25.
- Greub G, Lienhard R, Egli A. Recommendations of CCCM-SSM SARS-CoV-2 diagnostics working group on indications and limitations of the SARS-CoV-2 PCR testing from saliva. First draft written on 6.12.2020 and final version published online on 21.12.2020 on the SSM website: <https://www.swissmicrobiology.ch/en/sars-cov-2-pcr-tests>
- Caruana G, Lebrun LL, Aebischer O, Opota O, Urbano L, de Rham M, Marchetti O, Greub G. The dark side of SARS-CoV-2 rapid antigen testing: screening asymptomatic patients. *New Microbes New Infect*. 2021 Jul;42:100899.
- Caruana G, Croxatto A, Kampouri E, Kritikos A, Opota O, Foerster M, Brouillet R, Senn L, Lienhard R, Egli A, Pantaleo G, Carron PN, Greub G. Implementing SARS-CoV-2 Rapid Antigen Testing in the Emergency Ward of a Swiss University Hospital: The INCREASE Study. *Microorganisms*. 2021 Apr 10;9(4):798.
- Egli A, Lienhard R, Jaton K, Greub G. Recommendation of the Swiss Society of Microbiology for usage of SARS-CoV-2 specific antigen tests. *Pipettes*. 2020;18-20. https://www.sulm.ch/pipette_magazin/files/pipette/2020-06/pipette_6-2020-018_Adrian-Egli-et-al_Recommendation-of-the-Swiss-Society-of-Microbiology-for-usage-of-SARS-CoV-2-specific-antigen-tests.pdf
- Greub G, Caruana G, Schweitzer M, Imperiali M, Muigg V, Risch M, Croxatto A, Opota O, Heller S, Albertos Torres D, Tritten ML, Leuzinger K, Hirsch HH, Lienhard R, Egli A. Multicenter Technical Validation of 30 Rapid Antigen Tests for the Detection of SARS-CoV-2 (VALIDATE). *Microorganisms*. 2021 Dec 15;9(12):2589.
- Coste AT, Egli A, Greub G. Self-testing for SARS-CoV-2: importance of lay communication. *Swiss Med Wkly*. 2021 Jun 5;151:w20526.
- Meriem Bekliz, Francisco Perez-Rodriguez, Olha Puhach, Kenneth Adea, Stéfane Marques Melancia, Stephanie Baggio, Anna-Rita Corvaglia, Frédérique Jacqueroz-Bausch, Catia Alvarez, Manel Essaidi-Lazioli, Camille Escadafal, Laurent Kaiser, Isabella Eckerle. Sensitivity of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests for Omicron variant. *MedRxiv* 2022, <https://doi.org/10.1101/2021.12.18.21268018>. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.18.21268018v2.article-info>
- Caruana G, Croxatto A, Coste AT, Opota O, Lamoth F, Jaton K, Greub G. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Sep;26(9):1178-1182.