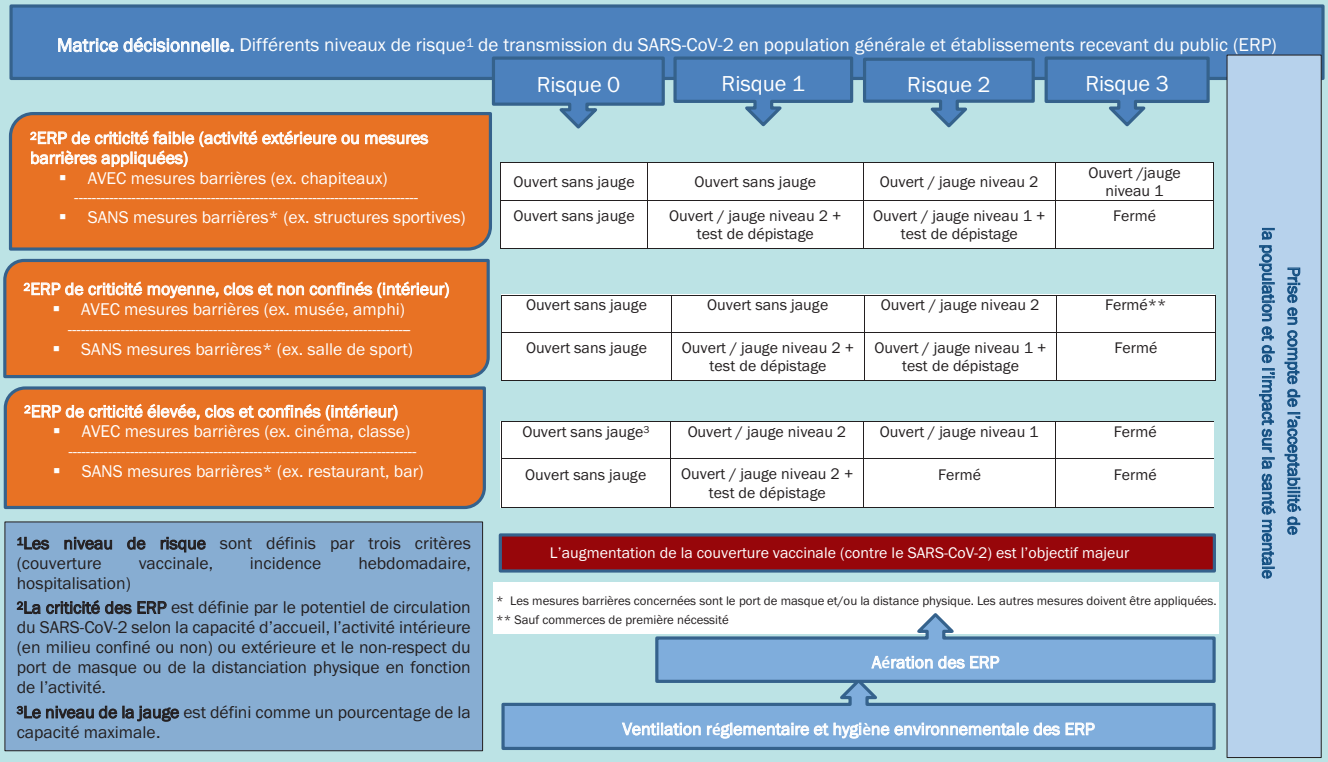
figure 2

Matrice décisionnelle. Différents niveaux de risque[1] de transmission du Sars-Cov-2 en population générale et établissements recevant du public (ERP)



Source : https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1010.

dans tous les milieux sociaux. Dans le même temps, il est important d'évaluer l'impact psychosocial, socio-économique et sanitaire de l'application prolongée de ces nouvelles règles de vie dans toutes les tranches d'âge et les milieux sociaux. Ces mêmes mesures barrières devraient être promues et appliquées lors des épidémies saisonnières de virus respiratoires ou de gastro-entérite saigueës.

Dépistage et tests Covid-19

Élisabeth Nicand
Bruno Pozzetto
Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes, HCSP

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 66.

Identifier l'agent pathogène responsable d'une pandémie reste un défi majeur au XXIe siècle dans toute riposte à une crise sanitaire. L'émergence pandémique du virus Sars-Cov-2 n'a pas failli à cette règle. L'évolution des stratégies de diagnostic et de dépistage en France est présentée dans cette synthèse (pour plus d'informations sur les tests proprement dits, [58, 64]).

Identifier l'agent responsable du Covid-19

L'identification du Sars-Cov-2 responsable du Covid-19 a été rapide : dès le 31 décembre 2019, notification à l'OMS par les autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonies dans la ville de Wuhan ; identification le 7 janvier 2020 de l'agent pathogène responsable du Covid-19, nommé Sars-Cov-2 ; publication de la séquence complète le 10 janvier 2020, permettant la mise au point de tests directs de diagnostic (figure 1).

En France, le Centre national de référence (CNR) des virus respiratoires a mis à disposition les séquences des amorces à utiliser pour réaliser les tests d'amplification génique de type RT-qPCR, technologie de référence dans le diagnostic de l'infection Covid-19 à partir de prélèvements naso-pharyngés. Le diagnostic moléculaire est réalisé alors dans les laboratoires des centres hospita-

liers universitaires (CHU) et des hôpitaux des armées. À cette étape, le faible nombre de tests disponibles et de laboratoires habilités a limité de fait l'accès au diagnostic et a conduit à restreindre les indications diagnostiques aux patients graves hospitalisés, aux porteurs de comorbidités à risque de développer une forme grave et aux professionnels de santé symptomatiques.

Les recommandations pour guider la mise en œuvre des stratégies du diagnostic virologique ont été régulièrement actualisées au niveau national et international (OMS[1], ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control[2]), accélérées par la déclaration de la pandémie par l'OMS le 11 mars 2020. Les objectifs de ce diagnostic au cours du 1er semestre 2020 visaient au contrôle de la transmission, au suivi épidémiologique, à l'identification de *clusters* et à l'évaluation de l'impact du Covid-19 dans les établissements de santé et médico-sociaux.

Accès du diagnostic de l'infection au plus grand nombre selon la formule « diagnostiquer, dépister, tracer »

À la sortie du premier confinement (10 mai 2020), la politique sanitaire gouvernementale française évolue vers une intensification de la surveillance épidémiologique, y compris chez les sujets asymptomatiques, dont on découvre qu'ils jouent un rôle majeur dans la transmission virale, tout en maintenant l'offre du diagnostic des personnes symptomatiques. Il s'agit de réaliser massivement les tests, en s'appuyant notamment sur la biologie en secteur libéral, hors des structures de santé. En effet, le nombre de tests commercialisés a explosé. Du fait de leurs performances très hétérogènes, une évaluation par le CNR des virus respiratoires a été mise à la disposition des laboratoires.

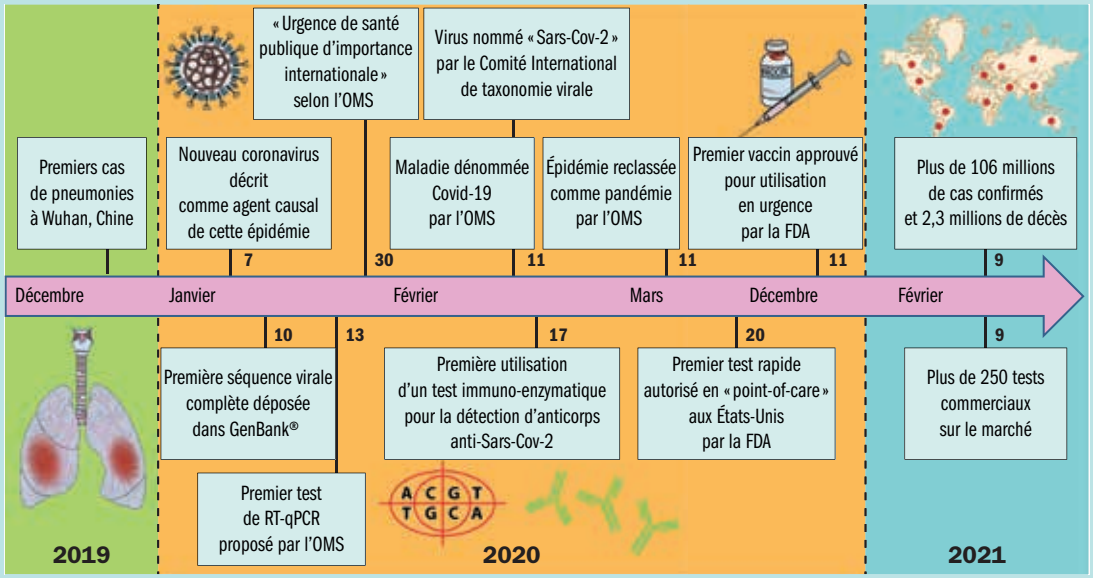
Ce changement de paradigme a consisté à privilégier dans la stratégie de dépistage la praticabilité et la rapidité de rendu des résultats (moins de 24 heures). En parallèle est mis au premier plan le traçage des personnes infectées et des contacts afin de mettre en œuvre des mesures d'isolement. À titre d'exemples, le nombre hebdomadaire de tests d'amplification génique[3] pris en charge par l'assurance maladie[4] était de 250 000 durant la semaine 21 de 2020, et de 400 000 début juillet 2020.

Comme alternative au prélèvement naso-pharyngé, le prélèvement oropharyngé postérieur peut sembler d'une plus grande praticabilité bien que difficile à standardiser. Le prélèvement salivaire offre l'avantage de ne pas nécessiter l'aide d'un tiers, de même que le prélèvement nasal antérieur, même si ces deux matrices ne sont pas recommandées pour confirmer une infection avérée du fait d'une moindre sensibilité.

1. https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-strategy-recommendations-for-covid-19-interim-guidance
2. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TestingStrategy_Objective-Sept-2020.pdf
3. https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&view=map2
4. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/ac_rt-pcr_sars_cov2_cd_20200306_visasj_v2_post_cd.pdf

figure 1

Schéma chronologique de l'émergence du Sars-Cov-2 et de la réponse globale qui lui a été opposée, avec une mention spéciale pour les tests diagnostiques



Sources : [64] pour les tests diagnostiques ; OMS (Organisation mondiale de la santé) ; FDA (Food and Drug Administration).

À la fin de l'année 2020 apparaissent les tests rapides antigéniques et moléculaires, qui sont utilisables soit par des professionnels de santé (notamment dans les services d'urgence, en pharmacie ou en cabinet médical ou infirmier) soit en autotests. Avec des délais de résultat de 15 minutes à 1 heure, ils permettent de franchir un nouveau cap dans l'intensification de la stratégie de dépistage élargie.

Les modalités du dépistage ont été régulièrement actualisées dans le cadre du *contact tracing*[5]. Le HCSP et la Haute Autorité de santé (HAS) ont joué un rôle central dans la mise à jour de cette politique de dépistage, avec la validation successive des différents outils mentionnés précédemment.

À la fin de l'année 2020, l'émergence des variants préoccupants[6] de Sars-Cov-2, possiblement responsables d'échappement immunologique et à l'origine de nouvelles flambées épidémiques (variants Alpha et Delta) du fait d'une plus grande transmissibilité, a modifié la stratégie de diagnostic de ces virus, avec la réalisation de tests moléculaires spécifiques dits « tests de criblage », dont le but est d'identifier rapidement les mutations spécifiques de ces variants afin de tracer leur circulation dans les populations et de renforcer si besoin les mesures barrières [51].

À côté des tests de diagnostic direct évoqués précédemment – c'est-à-dire la détection du matériel génétique viral (tests moléculaires) ou de ses protéines (tests antigéniques) –, la documentation de l'exposition antérieure, symptomatique ou non, de la personne au Sars-Cov-2 par détection des anticorps anti-Sars-Cov-2[7], avec des techniques automatisables ou des tests rapides, est possible à partir d'une prise de sang au pli du coude ou une ponction capillaire au bout d'un doigt. Les limites de ces tests sérologiques tiennent au fait qu'ils ne permettent pas d'évaluer le niveau de contagiosité de la personne (diagnostic rétrospectif) ni sa durée de protection vis-à-vis d'une réinfection. Par ailleurs, la réponse anticorps anti-Sars-Cov-2 est assez variable d'un individu à l'autre, bien que les formes les plus sévères confèrent en général une immunité plus durable que les formes non ou peu symptomatiques.

Dépistage de masse ou dépistage ciblé comme sortie de la crise sanitaire

À la sortie du second confinement (décembre 2020), deux stratégies sont avancées par le Conseil scientifique[8]. Le dépistage de masse en population générale peut être utilisé quand le niveau de circulation du virus est très bas ou pour tenter de diminuer de manière drastique la circulation du virus lors d'épidémies généralisées, comme cela a été expérimenté en Slovaquie ou à Liverpool[9]. Cependant, tout dépistage de masse nécessite une logistique de très grande envergure et doit être répété pour maintenir la circulation du virus à un niveau contrôlé (taux de reproduction de base $R_0 \leq 1{,}3$). En France, des campagnes de dépistage de masse ont été réalisées fin 2020 et début 2021 dans des zones particulièrement éprouvées pendant la deuxième vague, comme la métropole lilloise, Le Havre, Saint-Étienne ou Charleville-Mézières. Si elles ont permis l'évaluation de nouveaux outils diagnostiques en population générale, leurs résultats restent assez mitigés quant à leur capacité à contrôler la circulation virale en raison notamment de la difficulté à sensibiliser les populations les plus à risque [28].

Une stratégie plus efficace est le dépistage ciblé. Pratiqués en secteur libéral, les tests antigéniques rapides sur prélèvements non invasifs ont leur place lors de grands rassemblements ou de voyages. Fin décembre 2020, ce type de dépistage a été largement plébiscité par les Français, avec trois millions de tests antigéniques et d'amplification génique réalisés (taux de positivité de 2,8 %). Ce sont ces types de tests qui sont également utilisés en France dans le cadre du « pass sanitaire » depuis le 9 juin 2021, conditionnant l'accès à des lieux et des activités en France. Des interrogations récurrentes s'adressent au dépistage ciblé dans des collectivités fragiles à risque de formes sévères (Ehpad, établissements de santé, établissements médico-sociaux) ou dans des collectivités fermées (secteur pénitentiaire, scolaire ou universitaire). En secteur scolaire, les données de la littérature indiquent que les mesures les plus efficaces pour contrôler la transmission virale restent les mesures barrières et l'aération des classes.

Une autre application du dépistage ciblé est la mise en œuvre de tests rapides d'orientation diagnostique sérologiques[10] dans le schéma prévaccinal. Il s'agit de détecter des personnes antérieurement exposées au virus, sans preuve d'une infection antérieure, pour lesquelles la présence des anticorps anti-Sars-Cov-2 se traduit par une primo-vaccination à une dose et donc par une validité du schéma vaccinal complet plus rapide.

Conclusions et perspectives

La gestion de la crise sanitaire s'est traduite par une mobilisation sans précédent des instances nationales et internationales, avec la mise à disposition dans des délais très courts des données au fur et à mesure de leur documentation. La réalisation du diagnostic virologique s'est initialement appuyée sur les capacités des structures de santé ayant une expérience en termes de risque biologique telles que les laboratoires de CHU et des hôpitaux des armées. Rapidement, les laboratoires

5. https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/covid-19-outils-pour-les-professionnels-de-sante

6. https://www.who.int/fr/activities/tracking-Sars-Cov-2-variants

7. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/avis_n_2020.0033acseap_du_20_mai_2020_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_relatif_a_linscription_sur_la_liste_des_actes.pdf

8. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/note_conseil_scientifique_14_novembre_2020.pdf

9. https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4436?ijkey=bca755a9acba2c0ce278fd95e75b5773b6d027cd&keytype2=tf_ipsecsha

10. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_77_serologie_prevaccinale_monodose-2.pdf

de biologie de secteur libéral, puis les pharmacies et les cabinets infirmiers, ont été en capacité de répondre à la demande très forte de dépistage auprès de la population, nécessitant parfois une réorganisation majeure de leurs modes de fonctionnement.

En termes de communications, une des difficultés a été l'assimilation des données virologiques par le grand public. Les notions de RT-qPCR, de charge virale, de tests antigéniques rapides, de performances de tests (sensibilité, spécificité…), d'interprétation des résultats, de délai et traçage des résultats sur la plateforme SI-DEP… ont fait l'objet de nombreux malentendus, sans parler de la compréhension de concepts immunologiques relatifs à la réponse humorale (anticorps) ou cellulaire, en rapport avec la protection individuelle et l'immunité de groupe.

Par ailleurs, au niveau international et notamment européen, une harmonisation des stratégies de diagnostic serait à promouvoir afin d'améliorer la clarté et la cohérence des messages à délivrer auprès des populations.

L'adaptation des stratégies de dépistage et de diagnostic au gré de la progression des connaissances de cette nouvelle pathologie est un des objectifs ambitieux et complexes pour la maîtrise de cette pandémie. À la fin de la pandémie, l'analyse des différentes étapes de gestion sera à réaliser afin d'ouvrir les perspectives en vue de la gestion de la prochaine crise sanitaire.

De la fabrication des vaccins à la stratégie vaccinale

Daniel Floret
Professeur émérite, université Claude Bernard Lyon 1, vice-président de la commission technique des vaccinations, HAS

La pandémie liée au virus Sars-Cov-2 a créé une situation inédite et a provoqué, dans de nombreux domaines, des modifications radicales, et probablement durables, de nos manières de vivre, travailler, produire… Ce fut en particulier le cas de la production des vaccins, mais aussi de l'expertise vaccinale.

Conception et production de vaccins en un temps record : un exploit inédit

Dès la reconnaissance de la pandémie, il est apparu que la vaccination jouerait un rôle fondamental dans sa solution, certitude associée à un certain scepticisme, lié notamment au souvenir de la pandémie H1N1 de 2009. Pourtant, la pandémie grippale était attendue, des vaccins « maquettes » avaient été préenregistrés au niveau de l'Europe, les outils industriels permettant la production annuelle des vaccins grippaux saisonniers pouvaient aisément être reportés sur la production de vaccins pandémiques. Bien que la vaccination ait pu démarrer environ six mois après les premiers cas, son impact sur la dynamique de la pandémie s'avéra faible.

Au début de l'année 2020, la plupart des experts s'accordaient à dire qu'en l'absence de tout candidat vaccin il faudrait attendre des mois voire plusieurs années pour disposer d'un tel produit. Or, le premier vaccin anti-Covid-19 fut autorisé en Europe le 21 décembre 2019 et la campagne de vaccination a pu débuter dès la fin décembre 2021, soit moins d'un an après la déclaration de la pandémie, Israël, le Royaume-Uni et les États-Unis ayant pu débuter cette vaccination quelques semaines plus tôt. Comment ce prodige a-t-il été possible ?

De manière habituelle, l'industrie, utilisant des brevets produits par des structures de recherche académiques, procède au développement des vaccins selon des procédures standardisées et contrôlées par les agences réglementaires comportant :

- une phase préclinique avec des études chez l'animal, notamment toxicologiques ;
- un développement clinique en trois phases : les phases 1 et 2 portent sur un nombre limité de volontaires sains pour évaluer la réponse immune, choisir la dose d'antigène et le schéma vaccinal, et obtenir des données préliminaires de tolérance. Les études de phase 3, indispensables pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), impliquent plusieurs dizaines de milliers de participants, randomisés pour recevoir le vaccin en développement ou un placebo, sous le contrôle des agences réglementaires (EMA, Agence européenne des médicaments, pour l'UE). Les études de phase 3 ont pour objectif de démontrer l'efficacité et d'évaluer la tolérance ; elles durent habituellement plusieurs années. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), déposé lorsqu'il est complet, est examiné au sein de l'EMA par les experts du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), ce qui permet, à l'issue de plusieurs échanges, de déboucher sur l'attribution de l'AMM par la Commission européenne.

Ces procédures ont été respectées dans leur intégralité mais de manière accélérée pour l'évaluation des vaccins anti-Covid-19. La procédure de *rolling review* a permis aux firmes de déposer au fil de l'eau les résultats de leurs études, examinées par le CHMP dans un délai contraint de quatorze jours. L'octroi de l'AMM a été effectué dans les 24 heures suivant l'avis du CHMP. Ainsi l'Europe a octroyé des autorisations conditionnelles d'utilisation, alors que les États-Unis et le Royaume-Uni ont appliqué des procédures d'autorisation d'urgence.