

Prise en charge des personnes considérées rétablies et présentant ultérieurement un test positif pour le SRAS-CoV-2

AVIS INTÉRIMAIRE

Dernière mise à jour le **15 septembre 2020** –
Version 2 : modifications apportées en jaune

Contexte

Cet avis porte sur l'interprétation de ces résultats, sur la prise en charge des personnes qui présentent à nouveau un TAAN positif (ARN détecté) après avoir été considérées rétablies et sur la prise en charge des personnes considérées comme étant un cas confirmé par lien épidémiologique présentant un TAAN positif (ARN détecté) après avoir été considérées rétablies.

Méthodologie

La banque de données OVID a été interrogée le 22 avril 2020 et le **21 août** lors de la mise à jour de cet avis en utilisant les mots clés suivants :

("SARS-CoV-2" OR "SARS-CoV" OR "Covid" OR "Covid-19" OR "2019-nCoV" OR "nCoVy" OR "WN-CoV" OR (wuhan* AND (coronavirus* or virus*)) OR "new coronavirus" or "novel coronavirus" or (china AND coronavirus).ti,ab., ("SARS-CoV-2" OR "SARS-CoV" OR "Covid" OR "Covid-19" OR "2019-nCoV" OR "nCoVy" OR "WN-CoV" OR coronavirus*).ti,ab. Et Immuned" or immunity or "viral clearance" or reinfect* or "re-infected" or "re-infection" or recurrence or relaps* or reoccuren* or recrudescence* or ((post or after) adj3 (recover* or discharge or symptoms or "new" or second))).ti,ab. or recurrence.

Pour la recherche de littérature grise, le moteur de recherche Google a été utilisé en utilisant la stratégie suivante : intitle :(reinfection OR re-infection OR immuned OR relapse) (covid OR coronavirus) filetype : pdf (site : .org OR site : .edu OR site : .gov OR site : .ca OR site : .au OR site : .eu).

La veille scientifique de l'INSPQ a été consultée par la suite à chaque publication pour la recherche d'articles pertinents à la rédaction de cet avis.

Cet avis a fait l'objet d'une consultation au Comité sur les infections nosocomiales le **9 septembre** 2020 et à la Table de concertation nationale des coordonnateurs en maladies infectieuses le **27 août** 2020.

Les recommandations contenues dans ce document sont dérivées de la littérature publiée et la littérature grise en date du **26 août** 2020.

Constats

La réinfection

Lors de la rédaction de l'avis, aucun critère clinique pour confirmer une réinfection n'a été déterminé.

L'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) a publié un [avis sur la rechute et la réinfection](#) le 12 mai 2020(1). Cet avis portait sur la possibilité que des personnes rétablies d'une infection causée par le SRAS-CoV-2 (selon les critères de l'INSPQ) et présentant à nouveau des symptômes et un test de détection positif puissent avoir une rechute ou une réinfection. L'INESSS a statué qu'il n'y avait pas d'évidences scientifiques suffisantes pour conclure sur la présence ou non d'un risque de réinfection.

Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC)¹ aux États-Unis et l'Organisation mondiale de la santé (OMS)² stipulent qu'il n'existe actuellement pas de preuves scientifiques permettant de confirmer ou d'exclure la possibilité d'une réinfection. Les services de santé de l'Alberta³ mentionnent qu'une réinfection est peu probable à court terme, mais que la possibilité d'une réinfection ne peut pas complètement être exclue. La plupart de ces cas possibles de réinfection n'en sont pas et ils sont probablement associés à la détection inconstante de l'ARN viral par les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN).

Voici les points clés des études consultées sur le sujet.

Étude	Devis de l'étude	Résultats marquants	Commentaires ou conclusion
Bentivegna et coll. Juin 2020(2)	Étude de cas	Une patiente atteinte d'une pneumonie associée à la COVID-19 avec une sérologie IgG positive et des résultats TAAN négatifs au congé a été hospitalisée à nouveau pour une infection urinaire. Pendant cette deuxième hospitalisation, elle a été exposée à une personne infectée par le SRAS-CoV-2. Elle a présenté 23 jours plus tard un TAAN positif et une séroconversion des IgM. Il n'y avait pas de leucopénie ni atteinte des marqueurs inflammatoires et l'investigation radiologique rapportait une amélioration de l'image radiologique.	Des auteurs d'une revue de littérature suggèrent qu'une réinfection pourrait être possible pour ce cas(3).
To et coll. 25 août 2020(4)	Étude de cas	Homme de 33 ans, asymptomatique, ayant été testé positif 145 jours après le premier épisode.	Premier cas de réinfection documenté (Hong Kong) par analyse phylogénétique.
Abu-Raddad et coll. Août 2020(5)	Analyse banque de données. non révisée par les pairs	L'étude a évalué le risque de réinfection dans une population à risque élevée d'être réexposée, au Qatar. Il a été estimé que la moitié de la population a été infectée par le SRAS-CoV-2. Parmi les personnes ayant eu de multiples tests positifs (n = 15 808), 243 ont eu un test positif 45 jours ou plus après le premier test positif. Le seuil de cycle thermique (Ct) utilisé dans cette étude pour déterminer une réinfection était de 30 et moins ou plus de 30 avec une évidence contextuelle de réinfection.	Un risque de réinfection de 0,04 % (IC 95 % : 0,03-0,5 %) a été calculé. Une analyse de sensibilité utilisant une Ct de 25 ou moins a évalué un risque de réinfection à 0,01% (IC 95 % : 0,01 %-0,02 %).

¹ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html> consulté le 26 mai et le 27 août 2020.

² <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19> consulté le 26 mai et le 27 août 2020.

³ <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/ppih/if-ppih-covid-19-reinfection-rapid-review.pdf> consulté le 27 mai et le 27 août 2020.

L'immunité post infection

L'OMS, dans une note datée du 24 avril n'ayant pas été mise à jour, rapporte qu'il n'y a aucune étude ayant évalué si la présence d'anticorps contre le SRAS-CoV-2 confère une immunité à une infection subséquente².

Des études chez les macaques ont démontré la présence d'une réponse immunitaire protectrice (2, 3). L'INESSS affirme que : « Les études rapportant des données sur la réponse immunitaire à la suite d'une infection par le SRAS-CoV-2 peuvent informer sur la susceptibilité des patients d'être protégés d'une réinfection. Une production d'anticorps neutralisants dirigés contre le SRAS-CoV-2, chez des patients rétablis, a été rapportée dans la littérature. Toutefois, des questions subsistent quant à la proportion de patients capables d'en produire suffisamment pour neutraliser le virus »(1).

Aux États-Unis, les CDC mentionnent qu'une récurrence de COVID-19 semblerait être une situation rare, ceci suggérant que la présence d'anticorps peut conférer au moins une immunité à court terme à l'infection au SRAS-CoV-2⁴. Les modèles animaux rapportant une protection contre une réinfection lorsque réexposés au virus et le fait que le développement d'anticorps chez l'humain est en corrélation avec une baisse de la charge virale suggèrent que la présence d'anticorps peut diminuer la contagiosité d'une personne et offrir un certain niveau de protection contre une réinfection. Cependant, les données définitives sont absentes et il existe une incertitude quant à la protection contre la réinfection conférée par les anticorps (neutralisants ou totaux) développés chez les individus et, le cas échéant, quant à la concentration d'anticorps requise pour conférer une telle protection⁴.

Voici les études consultées sur le sujet.

Étude	Devis de l'étude	Résultats marquants	Commentaires
Grifoni et coll. 20 mai 2020(8)	Étude clinique	Une étude chez des cas de COVID-19 convalescents a démontré que ceux-ci développent une proportion importante de lymphocytes T CD4+, responsables de la stimulation de la production d'anticorps, et CD8+, qui permettent l'élimination des cellules infectées.	Ces résultats suggèrent que la plupart des individus infectés auraient moins de probabilité d'être réinfectés ou au moins de développer un éventuel épisode moins sévère
Lu, et coll. 24 août 2020(9)	Étude clinique non révisée par les pairs	Dans cette étude, 87 personnes ayant eu leur congé ont été testées positives à nouveau. Des tests ont été effectués, notamment une culture virale et des sérologies, pour vérifier la présence d'anticorps neutralisants. Sur les 87 cas, 70 ont été prélevés à nouveau : 59 sérums ont été obtenus et 98 % (58/59) ont démontré la présence d'anticorps neutralisants. Pour 33 cas avec un TAAN positif, les cultures virales sont revenues négatives.	On ne connaît pas la durée de la persistance de ces anticorps. Par contre des études ont démontré la présence d'anticorps jusqu'à 94 jours de suivi(3).
Yubero et coll. Juillet 2020(10)	Analyses de sensibilité sur un modèle épidémiologique Étude non révisée par les paires	Des chercheurs ont appliqué un modèle mathématique (technique EAKF) en utilisant les données de mortalité de la ville de New York pour évaluer la durée de l'immunité. La durée de celle-ci serait de 105 à 211 jours (IC 90 %) ou de 80 à 288 jours (IC 95 %).	Dans la discussion, les auteurs mentionnent que la durée de l'immunité chez une personne guérie serait de 3,5 mois, probablement plus près de 5 mois mais possiblement pas plus de 7 mois.

⁴ https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html#anchor_1590264247573 consulté le 26 mai 2020.

Études portant sur les cas ayant présenté un test positif après un test négatif

Les études de suivi des personnes infectées ont démontré que les TAAN peuvent être positifs jusqu'à 48 jours(11) et même 82 jours après le début des symptômes (CDC de Corée)⁵.

La probabilité d'un test faux négatif précédant le résultat positif existe. Les raisons pouvant expliquer un test faussement négatif sont multiples, notamment :

- ▶ une charge virale faible;
- ▶ l'inactivation thermique ou chimique du virus;
- ▶ la conservation inadéquate du spécimen entre le prélèvement et l'analyse;
- ▶ les procédures inadéquates de collecte (pharynx vs nasopharynx) ou la présence de substances inhibitrices.

Parmi les rapports de cas de personnes rétablies ayant un test à nouveau positif, on trouve des personnes qui présentaient une disparition des symptômes, une amélioration de ceux-ci ou une persistance de toux résiduelle. Les tests ont été trouvés positifs 6 jours après le congé de l'hôpital dans la publication de Tao et coll.(12), et de 14 et 22 jours dans la publication de Ravioli et coll.(13). Un rapport de cas en Italie rapporte le développement de symptômes avec test positif 30 jours après le test négatif(14). Cependant un diagnostic alternatif (embolie pulmonaire) pourrait expliquer les symptômes présentés par le patient.

Les CDC de Corée ont effectué une enquête épidémiologique pour 285 des 447 cas **testés à nouveau** positifs après la période d'isolement (59,6 % dans le cadre d'un dépistage et 37,5 % parce qu'ils présentaient des symptômes)⁵. Le nombre moyen de jours entre les symptômes initiaux et le test positif après le congé de l'hôpital ou la fin de l'isolement était de 44,9 jours (2 à 82 jours). Le nombre moyen de jours entre le congé de l'hôpital ou la fin de l'isolement et le test positif était de 14,3 jours (1 à 37 jours). L'enquête épidémiologique réalisée pour les 285 cas, dont 126 étaient symptomatiques, a démontré qu'il n'y a pas eu de contact infecté par un cas **testé à nouveau** positif parmi les 790 contacts identifiés. Pour 108 cas **testés à nouveau** positifs et dont une culture virale a été effectuée, aucune n'est revenue positive pour le SRAS-CoV-2⁵.

Une étude chinoise a évalué les contacts de 30 personnes **testées à nouveau** positives et symptomatiques lors d'un suivi de 14 jours, et aucune transmission n'a été rapportée chez les contacts(15).

Selon un comité consultatif constitué pour conseiller le MSSS, « il n'est pour l'instant pas pertinent de refaire un TAAN chez un patient qui a déjà été confirmé positif, mais qui aurait obtenu par la suite deux TAAN négatifs, surtout s'il ne présente plus de symptôme et répond aux critères de guérison à l'intégration ou à l'admission dans ces milieux »^{6 7 8}.

⁵ <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030> consulté le 21 mai 2020.

⁶ <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2020/20-210-193W.pdf> le 10 juin 2020.

⁷ Signes et symptômes typiques de COVID-19 : Fièvre, apparition ou aggravation de toux, difficultés respiratoires, radiographies thoraciques montrant des infiltrats pneumoniques invasifs dans les deux poumons, fatigue [MSSS; OMS].** Signes et symptômes atypiques de COVID-19 : Céphalée, mal de gorge, symptômes gastro-intestinaux, courbatures, congestion nasale, conjonctivite, perte du goût (agueusie), perte de l'odorat (anosmie), éruption cutanée, décoloration des doigts de la main ou du pied, vascularite inflammatoire multi-systémique, exacerbation de conditions chroniques, delirium, déclin fonctionnel aigu, croup, tachycardie inexplicée, baisse de pression sanguine, hypoxie inexplicée, léthargie, difficulté à s'alimenter chez les nouveau-nés [MSSS; OMS, OMH]. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2020/20-210-193W.pdf> le 10 juin 2020.

⁸ Par milieux, on entend : soins de longue durée, palliatifs ou psychiatriques, réadaptation en santé physique ou en déficience physique.

La transmission

Le risque de transmission du SRAS-CoV-2 est modulé par plusieurs facteurs, notamment :

- ▶ la charge virale;
- ▶ le degré de proximité physique entre le cas et le contact et sa durée;
- ▶ le moment de l'exposition (autour de l'apparition des premiers symptômes ou plus tard);
- ▶ la présence ou non de symptômes et leur nature chez le cas (ex. : présence de toux);
- ▶ le comportement du cas (ex. : chanter);
- ▶ l'environnement (ex. : ventilation, niveau d'humidité, etc.);
- ▶ l'application de mesures préventives (ex. : isolement du cas, port de masque par le cas ou par le contact et le type de masque utilisé).

De façon générale, plusieurs études rapportent un risque de transmission plus important pour les contacts domiciliaires que pour les autres types de contacts. À titre d'exemple, dans les études révisées, le taux de transmission du cas index à ses contacts domiciliaires variait de 6,6 % à 11,8 % alors que pour les contacts considérés étroits hors domicile, il variait de 0,1 % à 6,6 % (16–24). Une méta-analyse a calculé un risque plus élevé pour les conjoints 43,4 % (IC 95 :27,1-59,6) comparativement aux autres types de liens : non conjoint, membre de la famille, un proche intime, autre type de proche (18,3 % IC 95 :10,4-26,2)(25).

Les symptômes

Le tableau clinique de la COVID-19 présente des symptômes communs avec plusieurs infections. Des études ont estimé, notamment, les valeurs prédictives positives (VPP) ainsi que la sensibilité et spécificité associées aux symptômes. D'autres ont tenté d'identifier si des symptômes pouvaient prédire une infection au SRAS-CoV-2. Les valeurs des VPP présentées doivent être prises avec circonspection, car elles varient selon la prévalence de l'infection dans la population. Par exemple, un contact domiciliaire d'un cas confirmé présentant de l'anosmie risque d'avoir une VPP plus élevée qu'une personne issue de la population générale sans contact avec un cas.

Voici les points clés des études consultées sur le sujet.

Étude	Devis de l'étude	Résultats marquants																																												
Haehner et coll. Juin 2020(26)	Étude de cohorte transversale contrôlée	Dans le cadre de cette étude en Allemagne, dans un centre de test pour la COVID-19 où 6,8 % des personnes symptomatiques ont eu un résultat positif pour la COVID-19, les auteurs ont calculé pour le symptôme d'anosmie, en excluant tous ceux qui avaient aussi le nez bouché, une spécificité de 97 %, une sensibilité de 65 %, une VPP de 63 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 97 %. Les VPP pour les autres symptômes n'ont pas été calculées.																																												
Zayet et coll. 14 mai 2020(27)	Étude rétrospective	Cette étude en France réalisée en mars et avril 2020 chez des personnes consultant pour un tableau clinique possiblement associé à la COVID-19 a déterminé les VPP, sensibilités et spécificités suivantes :																																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Symptôme</th> <th>VPP</th> <th>Sensibilité</th> <th>Spécificité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fièvre</td> <td>47 %</td> <td>74 %</td> <td>34 %</td> </tr> <tr> <td>Myalgie</td> <td>47 %</td> <td>75 %</td> <td>35 %</td> </tr> <tr> <td>Toux</td> <td>44 %</td> <td>79 %</td> <td>21 %</td> </tr> <tr> <td>Dyspnée</td> <td>44 %</td> <td>42 %</td> <td>21 %</td> </tr> <tr> <td>Dysgueusie</td> <td>77 %</td> <td>65 %</td> <td>84 %</td> </tr> <tr> <td>Anosmie</td> <td>77 %</td> <td>63 %</td> <td>85 %</td> </tr> <tr> <td>Dysgueusie ET anosmie</td> <td>83 %</td> <td>55 %</td> <td>91 %</td> </tr> <tr> <td>Dysgueusie OU anosmie</td> <td>73 %</td> <td>74 %</td> <td>78 %</td> </tr> <tr> <td>Rhinorrhée</td> <td>44 %</td> <td>63 %</td> <td>37 %</td> </tr> <tr> <td>Symptômes gastro-intestinaux</td> <td>43%</td> <td>58 %</td> <td>43 %</td> </tr> </tbody> </table>	Symptôme	VPP	Sensibilité	Spécificité	Fièvre	47 %	74 %	34 %	Myalgie	47 %	75 %	35 %	Toux	44 %	79 %	21 %	Dyspnée	44 %	42 %	21 %	Dysgueusie	77 %	65 %	84 %	Anosmie	77 %	63 %	85 %	Dysgueusie ET anosmie	83 %	55 %	91 %	Dysgueusie OU anosmie	73 %	74 %	78 %	Rhinorrhée	44 %	63 %	37 %	Symptômes gastro-intestinaux	43%	58 %	43 %
		Symptôme	VPP	Sensibilité	Spécificité																																									
		Fièvre	47 %	74 %	34 %																																									
		Myalgie	47 %	75 %	35 %																																									
		Toux	44 %	79 %	21 %																																									
		Dyspnée	44 %	42 %	21 %																																									
		Dysgueusie	77 %	65 %	84 %																																									
		Anosmie	77 %	63 %	85 %																																									
		Dysgueusie ET anosmie	83 %	55 %	91 %																																									
		Dysgueusie OU anosmie	73 %	74 %	78 %																																									
		Rhinorrhée	44 %	63 %	37 %																																									
Symptômes gastro-intestinaux	43%	58 %	43 %																																											
Dawson et coll. 21 juin 2020(28)	Enquête épidémiologique Échantillon de convenance	Cette étude aux États-Unis chez les cas et leurs contacts domiciliaires testés positifs pour la COVID-19 a montré les VPP suivantes :																																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Symptôme</th> <th>VPP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Perte du goût avec ou sans perte d'odorat qu'elle soit partielle ou complète</td> <td>80 à 86 %</td> </tr> <tr> <td>Perte de l'odorat complète ou partielle</td> <td>86 à 89 %</td> </tr> <tr> <td>Perte complète du goût ou de l'odorat</td> <td>86 %</td> </tr> <tr> <td>Toux</td> <td>48 %</td> </tr> <tr> <td>Fièvre</td> <td>75 %</td> </tr> <tr> <td>Myalgies</td> <td>73 %</td> </tr> <tr> <td>Difficulté respiratoire</td> <td>83 %</td> </tr> <tr> <td>Céphalée</td> <td>47 %</td> </tr> <tr> <td>Diarrhée</td> <td>23 %</td> </tr> <tr> <td>Mal de gorge</td> <td>41 %</td> </tr> </tbody> </table>	Symptôme	VPP	Perte du goût avec ou sans perte d'odorat qu'elle soit partielle ou complète	80 à 86 %	Perte de l'odorat complète ou partielle	86 à 89 %	Perte complète du goût ou de l'odorat	86 %	Toux	48 %	Fièvre	75 %	Myalgies	73 %	Difficulté respiratoire	83 %	Céphalée	47 %	Diarrhée	23 %	Mal de gorge	41 %																						
		Symptôme	VPP																																											
		Perte du goût avec ou sans perte d'odorat qu'elle soit partielle ou complète	80 à 86 %																																											
		Perte de l'odorat complète ou partielle	86 à 89 %																																											
		Perte complète du goût ou de l'odorat	86 %																																											
		Toux	48 %																																											
		Fièvre	75 %																																											
		Myalgies	73 %																																											
		Difficulté respiratoire	83 %																																											
		Céphalée	47 %																																											
		Diarrhée	23 %																																											
Mal de gorge	41 %																																													

Analyse

À ce jour, aucun organisme de santé publique ou société savante n'a statué sur la durée de l'immunité d'un épisode infectieux de COVID-19 ou sur des critères permettant de statuer sur la réinfection d'un cas.

Comme mentionné précédemment, les études de suivi des personnes infectées ont démontré que les TAAN peuvent être positifs jusqu'à 82 jours (CDC Corée)⁹ après le début des symptômes.

Dans l'état actuel des connaissances, il est impossible de déterminer le délai à partir duquel un deuxième test positif peut être considéré comme une nouvelle infection. Par contre, il est plausible de considérer que plus la date du nouveau test positif est rapprochée du premier test positif, moins la possibilité d'une réinfection est présente, et qu'il s'agit plus probablement de persistance d'ARN viral. Dans la même logique, plus cette date est éloignée, plus la possibilité d'une réinfection peut être envisagée. Particulièrement dans un contexte où la personne est symptomatique et que des tests multiplex ont éliminé la présence d'autres virus respiratoires.

Un comité consultatif constitué par le MSSS a jugé qu'il est raisonnable de croire que la protection immédiate conférée à la suite de la COVID-19 est à l'intérieur de trois mois, sur la base de l'histoire naturelle de la maladie pour les autres infections à coronavirus¹⁰. **Ainsi, une réinfection est peu probable dans les trois mois suivant un premier épisode. Il n'est pas exclu que ce délai soit plus long. Les informations actuellement disponibles ne permettent pas de statuer sur une durée de l'immunité de plus de 3 mois.**

En plus des résultats des analyses microbiologiques complémentaires et de l'évaluation clinique, le contexte épidémiologique doit aussi être considéré. Par exemple une personne ayant un test positif pour un virus respiratoire et n'ayant pas eu de contact à risque modéré ou élevé dans les 14 derniers jours ne devrait pas être considérée comme un cas de réinfection par le SRAS-CoV-2. Dans le cas où il y aurait une exposition à risque, une co-infection ne peut pas être exclue(29).

Un diagnostic de réinfection peut être envisagé selon l'interprétation des tests de laboratoire (**détecté, détecté faible quantité d'ARN, non détecté**), culture virale et analyse phylogénétique si disponibles, en fonction du tableau clinique et du contexte d'exposition.

Les données pour l'interprétation des résultats de tests positifs après un test négatif sont peu nombreuses et plusieurs de ces études ont été publiées sans revue par les pairs. Par contre, on observe une certaine concordance entre les différentes études. Dans l'état actuel des connaissances, les interprétations possibles d'un nouveau test positif pour le SRAS-CoV-2 selon l'état clinique de la personne et les circonstances de la levée de l'isolement sont les suivantes :

⁹ <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030> consulté le 21 mai 2020.

¹⁰ <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2020/20-210-193W.pdf> le 10 juin 2020.

Interprétations possibles chez une personne rétablie présentant ultérieurement un TAAN positif

Rétablissement	TAAN positif et Absence de symptôme ¹	TAAN positif et Présence de symptôme ²
Cas initialement confirmé par laboratoire		
Critères de levée de l'isolement rencontrés ³ et deux TAAN négatifs (rétabli)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Persistance de virus (ARN détecté) ▶ Excrétion virale intermittente, quantité de virus à la limite de la détection ▶ Nouveau test plus sensible que les précédents 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Persistance de virus (ARN détecté) ▶ Excrétion virale intermittente, quantité de virus à la limite de la détection ▶ Nouveau test plus sensible que les précédents ▶ Autre cause expliquant les symptômes ▶ Réinfection possible⁴
Critères de levée de l'isolement rencontrés ³ , pas de TAAN effectué (rétabli)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Persistance de virus (ARN détecté) ▶ Excrétion virale intermittente, quantité de virus à la limite de la détection 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Persistance de virus (ARN détecté) ▶ Excrétion virale intermittente, quantité de virus à la limite de la détection ▶ Nouveau test plus sensible que les précédents ▶ Autre cause expliquant les symptômes ▶ Réinfection possible⁴
Cas initialement confirmé par lien épidémiologique		
Critères de levée d'isolement rencontrés ³ , pas de TAAN effectué (rétabli)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sauf exception, considérer comme une infection COVID-19 asymptomatique 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sauf exception, considérer comme une infection COVID-19 symptomatique

¹ Ou amélioration des symptômes.

² Réapparition de symptômes compatibles avec la COVID-19 après une disparition des symptômes initiaux.

³ Consulter le guide gestion des cas et des contacts [COVID-19 : Mesures pour la gestion des cas et des contacts dans la communauté](#).

⁴ Une réinfection possible peut être documentée en comparant les résultats des TAAN : passage d'un résultat détecté avec faible quantité d'ARN à un résultat détecté lors d'un délai de plus de 90 jours.

Un cas confirmé par lien épidémiologique présentant ultérieurement des symptômes et un TAAN positif

Selon les taux de transmission rapportés dans les études, il est difficile d'affirmer dans quelle proportion les cas confirmés par lien épidémiologique sont réellement des cas de COVID-19 qui auraient été confirmés si un TAAN avait été réalisé. De plus, les symptômes associés sont généralement communs à d'autres infections respiratoires. Généralement, aux fins d'intervention et dans une approche de suppression de la transmission, il serait alors prudent de considérer un cas confirmé par lien épidémiologique comme n'ayant pas fait la maladie¹¹.

Recommandations

Cas rétabli d'une COVID-19 confirmée par laboratoire

A. INVESTIGATION D'UNE PERSONNE AYANT À NOUVEAU UN TEST POSITIF DANS UN DÉLAI DE 90 JOURS OU MOINS (date d'apparition du premier symptôme associé à la COVID-19 ou date de prélèvement si asymptomatique)

Personne asymptomatique :

- ▶ Il n'est pas recommandé de procéder à des tests supplémentaires.

Personne symptomatique :

- ▶ Ne pas considérer une réinfection par le SRAS-CoV-2;
- ▶ Investigation selon la présentation clinique (exemple : recherche d'influenza ou d'autres virus respiratoires pour un syndrome respiratoire aigu);
- ▶ Pas d'intervention de santé publique pour la COVID-19.

B. INVESTIGATION D'UNE PERSONNE AYANT À NOUVEAU UN TEST POSITIF PLUS DE 90 JOURS APRÈS L'ÉPISODE INITIAL (date d'apparition du premier symptôme associé à la COVID-19 ou date de prélèvement si asymptomatique)

Investigation recommandée pour une personne symptomatique :

En tout premier lieu, le clinicien doit effectuer une évaluation clinique diligente et approfondie pour vérifier si les symptômes peuvent être expliqués par un diagnostic alternatif (ex. : pneumonie bactérienne, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, etc.) d'une part et d'autre part, documenter le contexte épidémiologique du nouvel épisode.

Les tests suivants devraient être effectués selon leur disponibilité :

- ▶ Rechercher la présence d'un autre virus pathogène respiratoire (ex. : influenza, parainfluenza, etc.);
- ▶ Répéter le TAAN pour une comparaison des résultats obtenus (détecté, détecté faible quantité d'ARN).

Dans un deuxième temps, une consultation avec un microbiologiste-infectiologue est souhaitée pour :

- ▶ L'interprétation des résultats entre les TAAN;
- ▶ Déterminer si les analyses suivantes sont requises :

¹¹ Dans le cadre d'une évaluation au cas par cas, dans le contexte d'un contact étroit d'un cas, les VPP associées aux symptômes et les taux de transmission calculés dans les études citées pourraient orienter sur la possibilité qu'un cas confirmé par lien épidémiologique soit réellement un cas de COVID-19. À titre indicatif, un cas confirmé par lien épidémiologique ayant présenté un tableau clinique incluant de l'anosmie ou de l'agueusie ou de la dysgueusie pourrait être considéré comme ayant fait la COVID-19 et être géré comme un cas confirmé par laboratoire.

- ▶ Une culture virale;
- ▶ Une analyse phylogénétique afin de déterminer s’il s’agit de la même souche virale¹².
- ▶ Une sérologie pour la recherche d’anticorps neutralisants lors du nouveau test positif et 21 jours plus tard.

En ce qui concerne l’intervention de santé publique, les actions à poser pour la gestion des cas et des contacts doivent être entreprises selon le diagnostic clinique puisque les résultats de la culture virale et de l’analyse phylogénétique ne sont pas disponibles dans un délai rapide pour permettre de statuer sur la possibilité de réinfection ou d’une réactivation d’une infection. Le diagnostic de COVID-19 est un diagnostic d’exclusion, c’est-à-dire que toute autre cause alternative a été éliminée. Ainsi, le cas devrait être isolé pendant l’investigation. En l’absence de diagnostic alternatif, appliquer les [mesures de gestion des contacts recommandées pour les cas de COVID-19](#).

Investigation recommandée pour une personne asymptomatique :

Questionnaire exhaustif : vérifier la présence de symptômes¹³.

- ▶ Si présence de symptômes à l’évaluation : voir section précédente.
- ▶ Si absence de symptômes : Répéter le TAAN pour une comparaison des résultats obtenus : détecté, détecté faible quantité d’ARN, non détecté.
- ▶ Au besoin, se référer au document gestion des cas asymptomatiques présentant un premier test d’amplification des acides nucléiques (TAAN) et de leurs contacts.

Cas rétabli d’une COVID-19 confirmée par lien épidémiologique

ÉVALUATION CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE L’ÉPISODE INITIAL

A. Si le cas a présenté un tableau clinique fortement associé à la COVID-19 (anosmie avec ou sans agueusie ou dysgueusie) lors de l’épisode initial

- ▶ Gérer comme un cas rétabli d’une infection à SRAS-CoV-2 confirmée par laboratoire.

B. Si l’évaluation ne permet pas de statuer que le cas peut être considéré comme un cas confirmé par laboratoire lors de l’épisode de confirmation par lien épidémiologique¹⁴

- ▶ **Si asymptomatique** : se référer au document [COVID-19 : Gestion des cas asymptomatiques présentant un premier test d’amplification des acides nucléiques \(TAAN\) positif et de leurs contacts](#).
- ▶ **Si symptomatique** : Considérer comme un premier épisode de COVID-19 et gérer comme tel; se référer au guide [COVID-19 : Mesures pour la gestion des cas et des contacts dans la communauté](#).

¹² Si la première souche est disponible.

¹³ Signes et symptômes typiques de COVID-19 : fièvre, apparition ou aggravation de toux, difficultés respiratoires, radiographies thoraciques montrant des infiltrats pneumoniques invasifs dans les deux poumons, fatigue [MSSS; OMS].** Signes et symptômes atypiques de COVID-19 : céphalée, mal de gorge, symptômes gastro-intestinaux, courbatures, congestion nasale, conjonctivite, perte du goût (agueusie), perte de l’odorat (anosmie), éruption cutanée, décoloration des doigts de la main ou du pied, vascularite inflammatoire multi-systémique, exacerbation de conditions chroniques, delirium, déclin fonctionnel aigu, croup, tachycardie inexplicquée, baisse de pression sanguine, hypoxie inexplicquée, léthargie, difficulté à s’alimenter chez les nouveau-nés [MSSS; OMS, OMH]. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2020/20-210-193W.pdf> le 10 juin 2020.

¹⁴ Présence d’anosmie ou d’agueusie ou de dysgueusie lors de l’épisode de COVID-19 confirmé par lien épidémiologique.

La gestion des personnes ayant à nouveau un test positif en attente des résultats de l'investigation complémentaire (section précédente)

Synthèse des interventions à entreprendre pour un cas de COVID-19 confirmé par un test de laboratoire considéré rétabli ayant à nouveau un test positif

Symptômes associés à la COVID-19/délai écoulé depuis le début du premier épisode de la maladie ¹	Investigation clinique	Isolement	Recommandation/consignes	Enquête épidémiologique	Contacts
Absence; Délai ≤ 90 jours	Non	Non	Aucune intervention supplémentaire	Non	Pas de recherche de contacts
Présence; Délai ≤ 90 jours	Oui ▶ Ne pas considérer une réinfection ▶ Investigation selon présentation clinique ²	Oui, selon syndrome	Isolement en attendant le résultat de l'investigation clinique ⁶	Non	Pas de recherche de contacts
Absence; Délai > 90 jours	Oui ³ ▶ Répéter TAAN ⁴ ▶ Si résultat négatif : voir conduite : délai ≤ 90 jours ▶ Si résultat passe de détecté faible quantité d'ARN à détecté : consultation MI ⁵	Oui ³	Isolement ⁷ en attendant le résultat de l'investigation clinique ⁶	Réinfection COVID : Oui ^{7, 8}	Diagnostic COVID : recherche de contacts et prise en charge ⁷
Présence; Délai > 90 jours	Oui ▶ Rechercher un diagnostic alternatif ▶ recherche de virus respiratoires ² /répéter TAAN ⁴ ▶ Consultation MI ⁵	Oui, selon syndrome	Isolement ⁷ en attendant le résultat de l'investigation clinique ⁶	Diagnostic alternatif : NON Réinfection COVID : Oui ^{7, 8}	Diagnostic alternatif : pas de recherche de contact Diagnostic COVID : recherche de contacts et prise en charge ⁷

¹ Début maladie : date du premier symptôme ou date du premier test positif.

² Exemple : test multiplex pour l'ensemble des virus respiratoires et non seulement l'influenza.

³ Possibilité que la personne soit en phase pré symptomatique.

⁴ Comparaison des résultats obtenus ex : passage d'un résultat détecté faible quantité d'ARN à un résultat détecté.

⁵ Une consultation avec un microbiologiste-infectiologue est souhaitée pour déterminer si les analyses suivantes sont requises :

- Une culture virale pour recherche de SRAS-CoV-2 capable de se répliquer;
- Une analyse phylogénétique afin de déterminer s'il s'agit de la même souche virale.

⁶ L'isolement doit être mis en place et il pourra être levé si diagnostic alternatif ou modifié selon l'agent infectieux identifié lorsque les résultats des analyses effectuées (test multiplex, culture virale, analyse phylogénétique si effectuée) sont reçus et interprétés selon le contexte clinique. Par exemple, pour un diagnostic d'influenza, un isolement de 5 jours ou jusqu'à 24 heures après la disparition des symptômes, ou le délai le plus long des deux est recommandé.

⁷ Consulter le guide gestion des cas et des contacts [COVID-19 : Mesures pour la gestion des cas et des contacts dans la communauté.](#)

⁸ Les consignes d'isolement préventif et de gestion des contacts restent les mêmes que pour le premier épisode.

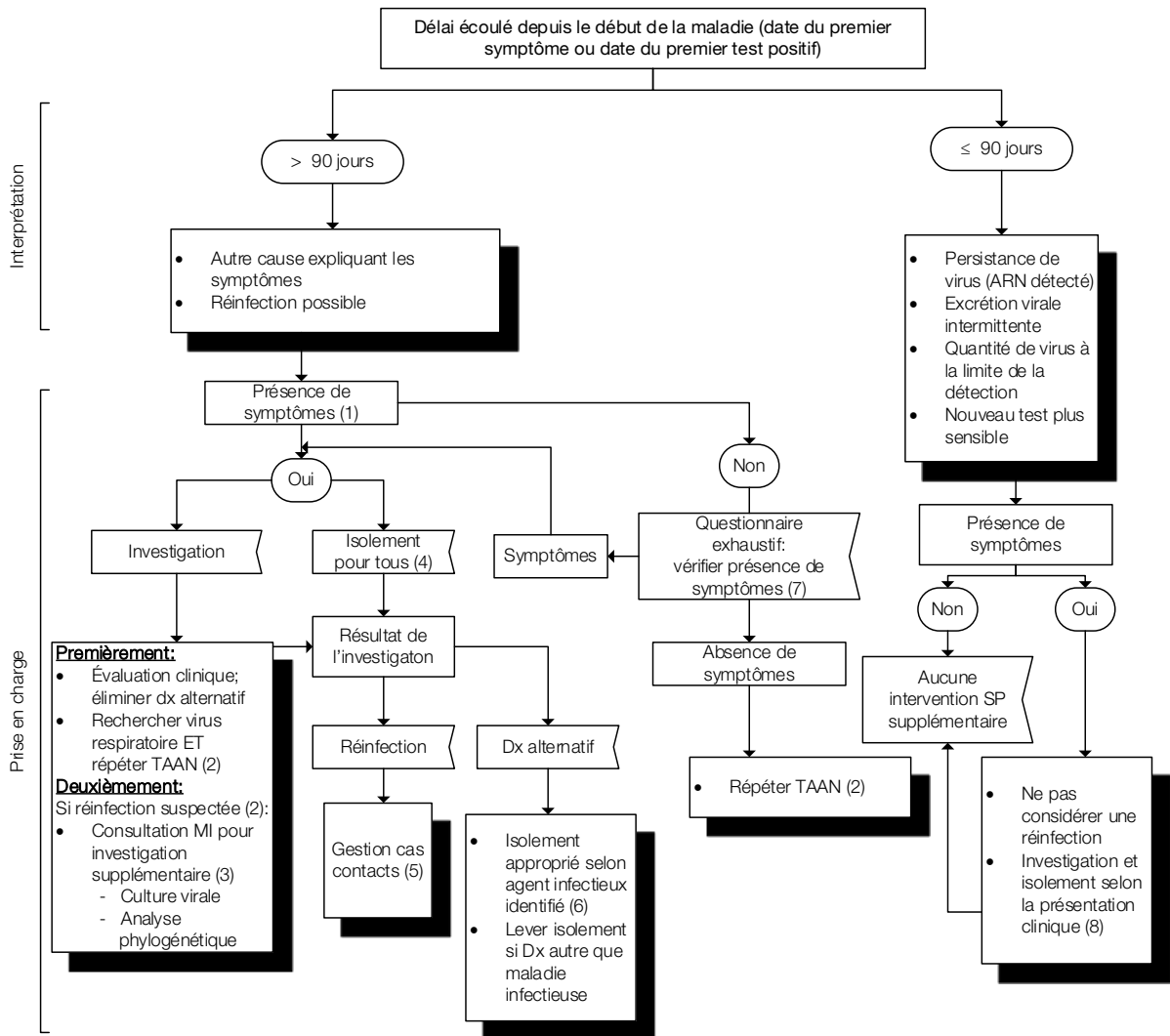
Synthèse des interventions à entreprendre pour un cas de COVID-19 considéré rétabli confirmé par lien épidémiologique et considéré rétabli ayant un test positif

Symptômes lors du premier épisode	Statut	Conduite à tenir
Présence d'anosmie et/ou dysgueusie/agueusie	Considérer comme cas confirmé par laboratoire	Voir le tableau Synthèse des interventions à entreprendre pour un cas de COVID-19 considéré rétabli confirmé par un test de laboratoire ayant à nouveau un test positif.
Absence d'anosmie et/ou dysgueusie/agueusie	Ne pas considérer comme ayant fait la COVID-19	Consulter l'avis COVID-19 : Mesures pour la gestion des cas et des contacts dans la communauté

Si une réinfection est documentée, une enquête épidémiologique doit être faite comme lors d'un premier épisode. Les consignes d'isolement et de gestion des contacts restent les mêmes que pour le premier épisode (voir le document [COVID-19 : Mesures pour la gestion des cas et des contacts dans la communauté](#)).

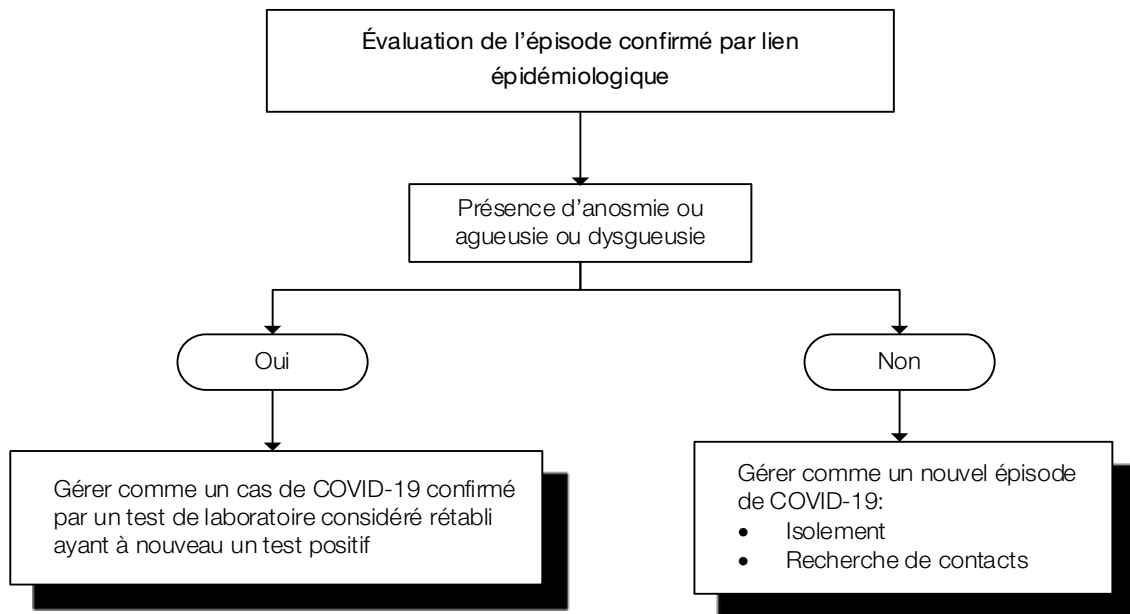
Si une personne présente un deuxième TAAN positif et que l'investigation microbiologique ainsi que l'interprétation des résultats obtenus amènent à la conclusion qu'il s'agit d'une réinfection, ce nouvel épisode doit être saisi dans le fichier de surveillance.

Intervention à entreprendre pour un cas de COVID-19, confirmé par un test de laboratoire, considéré rétabli et ayant à nouveau un test positif



- (1) Toux, difficulté respiratoire, fièvre, anosmie avec ou sans agueusie.
- (2) Un diagnostic de réinfection peut-être envisagé en tenant compte des éléments suivants :
- l'interprétation des tests de laboratoire (passage d'un résultat faible quantité d'ARN viral détecté à un résultat d'ARN viral détecté) en fonction du tableau clinique et du contexte d'exposition.
- (3) Une sérologie pour la recherche d'anticorps neutralisants lors du nouveau test positif et 21 jours plus tard.
- (4) Isolement selon le guide Mesures pour la gestion des cas et des contacts dans la communauté.
- (5) Se référer au guide Mesures pour la gestion des cas et des contacts dans la communauté.
- (6) l'isolement sera modifié ou levé selon l'agent infectieux identifié. Par exemple isolement jusqu'à 24 heures après la disparition des symptômes.
- (7) Signes et symptômes typiques de COVID-19 : Fièvre, apparition ou aggravation de toux, difficultés respiratoires, radiographies thoraciques montrant des infiltrats pneumoniques invasifs dans les deux poumons, fatigue [MSSS; OMS]. Signes et symptômes atypiques de COVID-19: Céphalée, mal de gorge, symptômes gastro-intestinaux, courbatures, congestion nasale, conjonctivite, perte du goût (agueusie), perte de l'odorat (anosmie), éruption cutanée, décoloration des doigts de la main ou du pied, vascularite inflammatoire multi-systémique, exacerbation de conditions chroniques, délirium, déclin fonctionnel aigu, croup, tachycardie inexpliquée, baisse de pression sanguine, hypoxie inexpliquée, léthargie, difficulté à s'alimenter chez les nouveau-nés [MSSS; OMS, OMH]. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2020/20-210-193W.pdf> le 10 juin 2020.
- (8) Exemple: pour un syndrome respiratoire aigu, test multiplex pour la recherche d'influenza, isolement

Intervention à entreprendre pour un cas de COVID-19, confirmé par lien épidémiologique, considéré rétabli et ayant un test positif



Références

1. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19, rechute et réinfection. Dans: Québec, Qc : INESSS; 2020. p. 20.
2. Bentivegna E, Sentimentale A, Luciani M, Speranza ML, Guerritore L, Martelletti P. New IgM seroconversion and positive RT-PCR test after exposure to the virus in recovered COVID-19 patient. J Med Virol. 11 juin 2020.
3. Health Information and Quality Authority (HIQA). Evidence summary of the immune response following infection with SARS-CoV-2 or other human coronaviruses [En ligne]. 2020. Disponible: <https://static.rasset.ie/documents/news/2020/08/hiqaimmune.pdf>
4. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis. 25 août 2020;
5. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, Al Kanaani Z, Al Khal A, Al Kuwari E, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting [En ligne]. Epidemiology; août 2020. Disponible: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.08.24.20179457>
6. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Lack of Reinfection in Rhesus Macaques Infected with SARS-CoV-2 [En ligne]. Microbiology; mars 2020. Disponible: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.13.990226>
7. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Science. 20 mai 2020.
8. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. Cell. 20 mai 2020;
9. Lu J, Peng J, Xiong Q, Liu Z, Lin H, Tan X, et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. EBioMedicine. 24 août 2020;59:102960.
10. Yubero P, Lavin AA, Poyatos JF. Evidence for immunity to SARS-CoV-2 from epidemiological data series [En ligne]. Epidemiology; juill 2020. Disponible: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.22.20160028>

11. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. The duration of viral shedding of discharged patients with severe COVID-19. *Clin Infect Dis.* 17 avr 2020.
12. Tao jiejie, Hu Z, Liu J, Pang P, Fu G, Qian A, et al. Positive RT-PCR Test Results in Discharged COVID-19 Patients: Reinfection or Residual? [En ligne]. In Review; mars 2020. Disponible: <https://www.researchsquare.com/article/rs-18042/v1>
13. Ravioli S, Ochsner H, Lindner G. Reactivation of COVID-19 pneumonia: A report of two cases. *J Infect.* 7 mai 2020.
14. Loconsole D, Passerini F, Palmieri VO, Centrone F, Sallustio A, Pugliese S, et al. Recurrence of COVID-19 after recovery: a case report from Italy. *Infection.* 16 mai 2020.
15. He S, Sun W, Zhou K, Hu M, Liu C, Xie L, et al. Clinical Characteristics Analysis of the “Re-positive” Discharged COVID-19 Pneumonia Patients in Wuhan, China [En ligne]. In Review; mai 2020. Disponible: <https://www.researchsquare.com/article/rs-28667/v1>
16. COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease-19: Summary of 2,370 Contact Investigations of the First 30 Cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect.* avr 2020;11(2):81-4.
17. Luo L, Liu D, Liao X, Wu X, Jing Q, Zheng J, et al. Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts. *medRxiv.* 26 mars 2020;2020.03.24.20042606.
18. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 27 avr 2020.
19. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* 1 mai 2020.
20. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 6 mars 2020;69(9):245-6.
21. Park YJ, Choe YJ, Park O, Park SY, Kim Y-M, Kim J, et al. Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020. *Emerging Infectious Disease journal* [En ligne]. 2020;26(10). Disponible: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/10/20-1315_article
22. Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, Hoch M, Katz K, Marosevic DV, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis.* août 2020;20(8):920-8.
23. Bao C, Pan E, Ai J, Dai Q, Xu K, Shi N, et al. COVID-19 Outbreak Following a Single Patient Exposure at an Entertainment Site: An Epidemiological Study. *Transbound Emerg Dis.* 28 juill 2020.
24. Hu M, Lin H, Wang J, Xu C, Tatem AJ, Meng B, et al. The risk of COVID-19 transmission in train passengers: an epidemiological and modelling study. *Clin Infect Dis.* 29 juill 2020.
25. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of secondary attack rate. *medRxiv.* 31 juill 2020.
26. Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel T. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2020;82(4):175-80.
27. Zayet S, Klopfenstein T, Mercier J, Kadiane-Oussou NJ, Lan Cheong Wah L, Royer P-Y, et al. Contribution of anosmia and dysgeusia for diagnostic of COVID-19 in outpatients. *Infection.* 14 mai 2020.
28. Dawson P, Rabold EM, Laws RL, Connors EE, Gharpure R, Yin S, et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 21 juin 2020.
29. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection.* mai 2020;S0163445320303236.

Prise en charge des personnes considérées rétablies et présentant à nouveau un test positif pour le SRAS-CoV-2

AUTEURS

Anne Bruneau
Gaston De Serres
Alejandra Irace-Cima
Annick Trudelle
Louise Valiquette
Jasmin Villeneuve
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Judith Fafard
Laboratoire de santé publique du Québec

RÉDACTEUR

Anne Bruneau
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

AVEC LA COLLABORATION DE

Nicole Boulianne (parmi les auteurs de la version 1.0)
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Roxanne Lépine
Direction de la valorisation scientifique et qualité

REMERCIEMENT

Les auteurs souhaitent remercier les membres du Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ), ainsi que les membres du Comité gestion cas contacts élargi (COVID-19).

MISE EN PAGE ET RÉVISION

Linda Cléroux
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

© Gouvernement du Québec (2020)

N° de publication : 3032