



Synthèse en bref sur la charge virale et la probabilité de transmission pendant la période infectieuse du SRAS-CoV-2

mars 2021



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada



Canada

The word "Canada" in a serif font, with a small Canadian flag icon above the letter 'a'.

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

Evidence Brief on viral load and the likelihood of transmission during the infectious period of SARS -CoV-2

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télééc. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : publications-publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2021

Date de publication : mars 2021

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : HP5-181/2024F-PDF

ISBN : 978-0-660-69544-0

Pub. : 230682

Table des matières

Introduction	4
Points clés	5
Aperçu des données probantes	7
Association entre la charge virale et la preuve d'un virus répliatif.....	8
Association entre la charge virale et le risque de transmission	10
Méthodes	12
Remerciements	12
Tableau des données probantes	13
Tableau 1 : Études qui examinent l'association entre la charge virale et les preuves d'un virus répliatif (n = 15).....	13
Tableau 2 : Études qui étudient l'association entre la charge virale et le risque de transmission (n = 12)	23
Références	31

Introduction

Quel est le lien entre la charge virale et la probabilité de transmission pendant la période infectieuse du SRAS-CoV-2? Varie-t-il selon la présence des symptômes, la gravité des symptômes, les facteurs de risque (p. ex., âge, problèmes de santé chroniques) ou selon l'infection découlant des variants du SRAS-CoV-2 qui circulent actuellement et qui sont préoccupants?

La corrélation entre la charge virale et la probabilité de transmission a été étudiée pendant toute la durée de la pandémie afin de caractériser le moment où, pendant une infection au SRAS-CoV-2, une personne peut être plus infectieuse et plus susceptible de transmettre le virus. La recherche a également tenté de caractériser les attributs des personnes ou les caractéristiques de l'infection qui peuvent être associés à un risque plus élevé de transmission. Pendant l'hiver 2021, de nouvelles recherches ont indiqué que les variants préoccupants (p. ex., B.1.1.7, B.1.351 et P.1) peuvent avoir une dynamique de transmission et une virulence différentes des souches de type sauvage qui circulaient plus tôt pendant la pandémie. Cela pourrait être attribuable à une multitude de facteurs entrelacés (p. ex., persistance plus longue de l'excrétion de l'ARN viral, diminution de la réponse immunitaire ou énergie de liaison plus faible entre la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 et les récepteurs humains). La base de données probantes actuelle est contradictoire en ce qui concerne la question de savoir si les variants préoccupants ont une charge virale plus élevée. Certaines études ont signalé des charges virales plus élevées dans les cas de variants (B.1.1.7 et P.1) comparativement aux cas de type sauvage^{1,2,3,4,5} tandis que trois nouvelles études n'ont signalé aucune différence significative^{6,7,8}. D'autres études sont nécessaires pour déterminer les facteurs qui contribuent à l'augmentation de la transmission observée avec les variants préoccupants actuellement en circulation. Des études récentes sur la vaccination indiquent par ailleurs que la vaccination peut prévenir les infections symptomatiques et réduire la charge virale de 1,6 fois à 20 fois dans les infections qui se produisent après avoir reçu la première dose du vaccin^{9,10,11}. Ainsi, même si les vaccins ne préviennent pas entièrement l'infection, la réduction de la charge virale pendant l'infection réduira probablement aussi la transmission. La présente synthèse en bref sur la recherche qui examine le lien entre la charge virale et la probabilité de transmission pendant la période infectieuse du SRAS-CoV-2, publié jusqu'au 31 mars 2021.

La mesure de substitution la plus courante de la charge virale du SRAS-CoV-2 est la valeur de cycle seuil (Ct), qui est le nombre de cycles pendant la réaction en chaîne de la polymérase (RT-PCR) à transcription inversée nécessaire pour atteindre un seuil de détection pour une certaine cible génétique. Dans ce modèle, des valeurs Ct plus

faibles indiquent une charge virale plus élevée et, lorsqu'elles sont fournies, une estimation de la charge virale, copies/ml, peut alors être calculée. Ce calcul nécessite un processus de normalisation basé sur la cible d'amplification dans l'extrait et la valeur Ct. L'utilisation des valeurs Ct comme indicateur de la charge virale comporte plusieurs inconvénients. Premièrement, l'efficacité de l'amplification est influencée par le dosage lui-même et les facteurs associés au prélèvement de l'échantillon (p. ex., quantité de matériel d'échantillonnage prélevé)^{12,13}. Les études sont souvent très hétérogènes dans les méthodes d'échantillonnage, les essais de détection et les cibles génétiques utilisées. Deuxièmement, le seuil de la limite supérieure de la valeur Ct qui détermine un résultat PCR positif n'était pas uniforme dans les différentes études, bien que la plupart aient rapporté des valeurs positives à la valeur Ct 35. Il est recommandé d'utiliser une courbe standard avec des matériaux de référence ou des témoins internes du plasmide avec des nombres de copies virales connus pour interpréter les valeurs de Ct comme des charges virales pour ainsi obtenir une quantification appropriée (p. ex., copies/ml)¹⁴. Comme il y a toutefois eu une grande hétérogénéité et une incohérence dans les courbes types calculées entre les différentes études, il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on interprète les résultats de la charge virale dans la documentation sur la COVID-19.

La détection de l'ARN viral par RT-PCR ne fournit pas de preuve d'infectiosité, puisque ce test donne également des résultats positifs en présence de particules de virus non infectieux. La récupération d'un virus capable de se répliquer a été utilisée comme mesure de l'infectiosité (c.-à-d. du potentiel de transmission). Cela se fait le plus souvent au moyen de la culture cellulaire. La détection de l'ARN subgénomique a également été recommandée comme substitut potentiel pour l'élimination du virus capable de se répliquer¹⁵, bien qu'il n'y ait pas de consensus à cet égard¹⁶. Bien que l'excrétion de l'ARN viral soit souvent observée dans les échantillons respiratoires prélevés plus de 15 à 17 jours après l'apparition des symptômes¹⁷, le virus répliquatif n'a pas été isolé au cours des 10 derniers jours dans les formes légères^{18, 19, 20, 21, 22}. La corrélation entre les charges virales du SRAS-CoV-2 et les valeurs Ct avec isolement du virus répliquatif est un sujet d'intérêt important dans l'étude du potentiel de transmission et est explorée dans cette synthèse.

Points clés

Les points saillants de la littérature actuelle sont les suivants :

- L'exposé sur les données probantes a permis de cerner 27 études, dont 2 revues systématiques, 5 cohortes prospectives, 5 cohortes rétrospectives, 1 étude cas-

témoin, 7 études transversales, 1 étude de surveillance, 4 séries de cas, 1 étude de dépistage des contacts et 2 études de modélisation.

- Dans toutes les études, la transmission était plus probable lorsque les échantillons contenaient un virus répliatif, ce qui s'est produit lorsque les valeurs Ct étaient faibles (< 30) et que l'échantillon avait été prélevé moins de 8 à 10 jours après l'apparition des symptômes.

Études qui examinent l'association entre la charge virale et les preuves d'un virus répliatif (culture/ARN subgénomique) (n = 15)

- Le virus répliatif était le plus susceptible d'être isolé à partir d'échantillons dont les valeurs Ct étaient inférieures à 30 ou dont la charge virale était supérieure à 1×10^6 copies/ml. Les échantillons dont la valeur Ct est ≤ 25 ont montré la présence d'un virus répliatif à un taux supérieur à 90 %.
- La revue systématique la plus récemment publiée sur ce sujet a fait état d'une corrélation importante entre la valeur Ct et les taux de positivité de la culture. La probabilité de récupération du virus dans les spécimens dont la valeur Ct est supérieure à 35 était de 8,3 % (IC à 95 % : 2,8 % à 18,4 %). On a en outre indiqué que les probabilités de propagation du virus répliatif diminuaient de 0,64 pour chaque augmentation d'une unité de la valeur Ct (IC à 95 % : 0,49 à 0,84, $p < 0,001$).
- Il était peu probable que l'on récupère un virus répliatif dans les échantillons prélevés plus de 8 à 10 jours après l'apparition des symptômes, et ce, même dans les échantillons dont les valeurs Ct étaient inférieures à 35. Ainsi, la valeur Ct et le nombre de jours après l'apparition des symptômes évalués en tandem peuvent être une méthode efficace pour déterminer la probabilité qu'une personne soit toujours contagieuse.
- Les cas de culture positive identifiés après plus de 8 à 10 jours ou grâce à des valeurs Ct supérieures à 35 étaient plus susceptibles d'être des cas graves ou immunodéprimés.
- Les méthodes d'échantillonnage et de détection utilisées dans les études étaient hétérogènes. L'association globale entre la valeur Ct et l'isolement du virus répliatif ne semblait pas différer selon la cible génétique du SRAS-CoV-2 (p. ex., nucléocapside (N), enveloppe (E), protéine de spicule (S)) utilisée pour le test PCR.

Études qui examinent l'association entre la charge virale et la probabilité de transmission (n = 12)

Des études de modélisation ont démontré que la charge virale atteignait un sommet en moyenne cinq jours après l'exposition et un à deux jours après l'apparition des symptômes, avec une courte période (< 2 jours) de risque de transmission élevé, après quoi la probabilité de transmission diminue rapidement de 7 à 10 jours après l'apparition des symptômes. Les formes hautement infectieuses peuvent excréter des dizaines à des milliers de virions SARS-CoV-2/min, particulièrement de 1 à 5 jours après l'apparition des symptômes.

Les cas index présentant une charge virale élevée ($> 10^6$ copies/ml ou une valeur Ct inférieure à 30) étaient plus susceptibles de transmettre le SRAS-CoV-2 aux contacts du ménage.

La transmission à partir de cas index ayant des valeurs Ct élevées (> 35) s'est produite, mais le risque de transmission était beaucoup plus faible (8 %).

La majorité des cas dans des ménages secondaires ont été détectés dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes du cas index.

Des charges virales élevées ont été signalées pendant la période présymptomatique et jusqu'à 8 à 10 jours après l'apparition des symptômes. C'est pendant cette période où les valeurs Ct sont faibles (< 30) qu'il y a une forte probabilité de transmission.

Aperçu des données probantes

Au total, 27 études ont été incluses dans la présente synthèse, y compris plusieurs études d'observation. Bon nombre d'études sont des préimpressions et n'ont donc pas fait l'objet d'un processus d'évaluation par les pairs. Les cohortes prospectives présentent un risque plus faible de biais que les cohortes rétrospectives et les analyses transversales des données des dossiers médicaux ou les données de surveillance recueillies régulièrement sur la COVID-19. Certaines de ces études semblaient cependant avoir une bonne capacité de généralisation, car elles utilisaient de grandes bases de données nationales. Toutefois, les cohortes rétrospectives et les études transversales présentent un risque plus élevé de biais en raison de leur nature rétrospective, ainsi que du risque accru de données manquantes et confuses. Les séries de cas comprennent un petit échantillon, en plus de présenter un biais de sélection et un biais de rappel (p. ex., apparition de symptômes autodéclarés) et un manque de généralisable. Des modèles prédictifs ont également été inclus dans cette synthèse en bref, et leurs analyses représentent une approximation d'une situation réelle et peuvent donc être utilisées pour comparer des options ou des scénarios, en gardant à l'esprit les limites des modèles utilisés. Les rapports de cas et les études ou revues publiées avant les plus récentes revues systématiques pertinentes sur ce sujet

(recherche effectuée jusqu'en septembre 2020) ont été exclus de cet examen, car on s'attendait à ce qu'ils soient inclus dans les revues systématiques ^{23, 24}.

Les études étaient souvent très hétérogènes dans les méthodes d'échantillonnage, les tests de détection et les cibles génétiques utilisées. Par conséquent, les résultats ne peuvent pas être comparés directement entre les études. Les résultats du test RT-PCR dépendent de la qualité de l'échantillon ainsi que du matériel utilisé (c.-à-d., les amorces, les ensembles de réactifs et le gène ciblés) qui déterminent la précision du test. Ces différences techniques dans la façon dont les tests ont été effectués ont également rendu plus difficiles les comparaisons entre les études.

Bien que de nombreuses études aient indiqué que les charges virales différaient selon les symptômes ou les facteurs de risque, très peu d'entre elles faisaient état de ce lien dans le contexte du potentiel de transmission. De même, les données probantes obtenues jusqu'à maintenant sur le lien potentiel entre la charge virale et la transmissibilité accrue des variants préoccupants du SRAS-CoV-2, comme le B.1.1.7 et le P.1, sont actuellement présumées être liées, comme l'indiquent les données de surveillance qui indiquent des valeurs Ct plus faibles parmi les infections ^{1, 2, 3, 4, 5} et les modèles récents portant sur l'augmentation des cas de variants préoccupants ²⁵. Les éléments de preuve sont actuellement contradictoires quant à savoir si les variants B.1.1.7 et P.1 entraînent en fait une charge virale plus élevée que le SARS-CoV-2 de type sauvage ^{6, 7, 8}. Les données primaires n'ont pas encore permis de déterminer si d'autres variants préoccupants, comme B.1.351, pourraient être associés à des charges virales plus élevées. Nous espérons que les recherches empiriques futures aideront à combler ces lacunes. Aucune étude n'a analysé directement comment variait le lien entre la charge virale et la probabilité de transmission en fonction du type d'infection associé aux variants préoccupants du SRAS-CoV-2 actuellement en circulation. Ainsi, la preuve présentée ci-dessous reflète les souches de type sauvage par opposition aux variants préoccupants.

Association entre la charge virale et la preuve d'un virus répliatif

- Treize études ont mentionné avoir détecté un virus reproductif par la culture cellulaire alors que trois autres ont fait état de la détection par l'ARN subgénomique.
- Dans toutes les études, le virus répliatif était plus susceptible d'être isolé dans des échantillons ayant des valeurs Ct plus faibles que dans des échantillons ayant des valeurs Ct élevées. La détection du virus reproductif variait selon la charge virale et le moment de la collecte de l'échantillon après l'apparition des symptômes. Aucune étude n'a permis de déterminer si l'association entre la

charge virale et les preuves d'un virus reproductif variaient en fonction des facteurs de risque (p. ex., âge, sexe) ou de l'infection par les variants préoccupants du SRAS-CoV-2.

- Le virus répliatif était le plus susceptible d'être isolé à partir d'échantillons dont les valeurs Ct étaient inférieures à 30 ^{26, 27, 38, 39, 30, 31, 32, 33, 34} ou dont la charge virale était supérieure à 1×10^6 copies/ml ^{23, 25}.
 - Une revue systématique a estimé que la probabilité de récupération du virus dans les spécimens dont la valeur Ct était supérieure à 35 était de 8,3 % (IC à 95 % : 2,8 % à 18,4 %) ²³. On a en outre indiqué que les probabilités de propagation du virus vivant diminuaient de 0,64 pour chaque augmentation d'une unité de la valeur Ct (IC à 95 % : 0,49 à 0,84, $p < 0,001$)(0,001)²³.
 - Lorsque Ct = 25, jusqu'à 70 % des patients obtiennent des résultats de culture positifs. Lorsque Ct = 30, ce pourcentage chute à 20 %. Lorsque Ct = 35, seuls < 3 % des cultures sont positives ³⁰.
 - Dans les groupes ayant eu une forme légère et grave de l'infection, la réplication virale était beaucoup plus susceptible d'être détectée pour les échantillons ayant des valeurs Ct plus faibles ($p < 0,001$) ³⁶. Les échantillons dans lesquels les valeurs de Ct ≤ 25 incluaient un virus répliatif à un taux supérieur à 90 % ³⁶.
- Il était peu probable que l'on récupère un virus répliatif dans les échantillons prélevés plus de 8 à 10 jours après l'apparition des symptômes, et ce, même dans les échantillons dont les valeurs Ct étaient inférieures à 35 ^{34, 37, 38, 39}. Ainsi, la probabilité d'isoler le virus répliatif sera la plus élevée dans les 8 à 10 jours qui suivent l'apparition des symptômes alors que les niveaux de Ct sont faibles.
- Des signes de virus reproductif ont été détectés dans des cas asymptomatiques ou bénins immunocompétents ayant des valeurs Ct élevées (> 35) ^{26, 33, 36}, mais ces cas semblent rares. De façon générale, les cas dans lesquels la culture a donné des résultats positifs après plus de 8 à 10 jours ou grâce à des valeurs Ct supérieures à 35 étaient plus susceptibles d'être des cas graves ou immunodéprimés ^{36, 39}.
- Les méthodes d'échantillonnage et de détection utilisées dans les études étaient hétérogènes.
 - Les cibles génétiques détectées dans les tests RT-PCR mentionnés dans les études comprenaient le gène N du SARS-CoV-2 ^{28, 29, 31, 37}, le gène E ^{27, 28, 30, 32, 36}, le gène S ^{26, 29} et le gène ORF1ab ²⁹. L'association globale

entre la charge virale et l'isolement du virus répliatif ne semblait pas différer selon la cible génétique.

- La majorité des études ont été réalisées à l'aide de sécrétions rhinopharyngées prélevées par écouvillonnage ^{26, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38}. Toutefois, des écouvillons oropharyngés ^{34, 35, 37}, des expectorations ^{34, 37}, des aspirations bronchiques ³⁶, du sérum ³⁷, de l'urine ³⁷ et des selles ³⁷ ont également été signalés. La culture était plus susceptible d'être positive dans les écouvillons nasopharyngés, oropharyngés et dans les expectorations que dans les autres types de spécimens ³⁷.

Association entre la charge virale et le risque de transmission

- Les charges virales semblent atteindre un sommet en moyenne cinq jours après l'exposition et un à deux jours après l'apparition des symptômes, avec une courte période (< 2 jours) de risque de transmission élevé et un potentiel de transmission grandement réduit de 7 à 10 jours après l'apparition des symptômes^{40, 41, 42}. En période de charge virale maximale, les cas hautement infectieux excrètent des dizaines à des milliers de virions SARS-CoV-2/min ²⁴.
- Plusieurs études d'observation ont été effectuées sur la transmission dans les ménages et dans les grappes. Conformément aux constatations culturelles de la section ci-dessus, les cas présentant une charge virale plus élevée (c.-à-d. des valeurs Ct plus faibles) étaient plus susceptibles de transmettre le SRAS-CoV-2.
 - Les cas index ayant une charge virale élevée (plus de 10^6 copies/uL) étaient plus susceptibles de transmettre le SRAS-CoV-2 à des contacts étroits (RC 4,9, IC à 95 % : 1,3 à 18, $p = 0,02$) ⁴³. Le taux d'attaque secondaire variait de 12 % lorsque le cas index avait une charge virale de 1×10^6 copies/ml à 24 % lorsque ce cas avait une charge virale de 1×10^{10} copies/ml (rapport de cotes ajusté par \log_{10} augmentation de la charge virale = 1,3, IC à 95 % : 1,1 à 1,5) ⁴⁴.
 - Les modèles de régression ont démontré que les cas entraînant une transmission secondaire présentaient une charge virale médiane plus élevée que les cas qui ne transmettaient pas le SRAS-CoV-2 ⁴⁵. Deux études de cohorte rétrospectives effectuées dans des résidences universitaires aux États-Unis ont également révélé que les cas index entraînant une transmission secondaire présentaient une charge virale plus élevée (jusqu'à 6,5 fois) que les cas qui n'ont pas causé de transmission secondaire ^{46, 47}. Même si les cas symptomatiques et asymptomatiques présentaient des sommets pour les valeurs Ct

moyennes se rapprochant de 19 à 22, les valeurs Ct étaient beaucoup plus faibles dans les cas symptomatiques (plage de 12 à 36 par rapport à 14 à 37), ce qui indique une réduction de la charge virale chez les cas asymptomatiques ⁴⁷.

- Une étude transversale portant sur l'ensemble de la population du Danemark a permis de constater que les cas index ayant une valeur Ct inférieure à 20 présentaient un risque de transmission 1,89 fois plus élevé que celui d'un cas index ayant une valeur Ct supérieure à 25 ⁴⁸. Le cas index avait une valeur Ct supérieure à 30 dans 39 % des cas secondaires, mais le risque de transmission était significativement plus élevé si les valeurs Ct étaient inférieures à 28. Des cas index avec des valeurs Ct élevées (> 35) se sont produits, mais le risque de transmission était beaucoup plus faible (8 %).
- La majorité des cas associés à des ménages secondaires ont été détectés dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes chez le cas index, ce qui correspond au moment du rétablissement des résultats du virus répliquatif mentionnés à la section précédente ⁴³.
- Une étude a révélé que les grappes ayant une charge virale élevée (supérieure à 10^6 copies/ml) étaient considérablement plus grandes que les grappes dont les sujets présentaient une charge virale plus faible (17 personnes infectées contre 3 au sein de la grappe, $p < 0,001$) ⁴⁹.
- Peu d'études ont fait état de la façon dont le lien entre la charge virale et le risque de transmission variait selon la présence de symptômes, la gravité des symptômes ou les facteurs de risque (p. ex., âge, problèmes de santé chroniques).
 - Un examen systématique a révélé que les cas de COVID-19 chez les adultes, les enfants, les patients symptomatiques/présymptomatiques et les patients asymptomatiques présentaient des distributions semblables de la charge virale respiratoire pendant la période infectieuse ²⁴. Fait intéressant, une étude sur une population plus importante a révélé qu'un âge plus avancé était associé positivement au risque de transmission, même après contrôle de la charge virale (c.-à-d. que l'âge était un meilleur prédicteur du risque de transmission que la charge virale) ⁴⁸.
 - Des charges virales élevées (Ct inférieure à 20) avant l'apparition des symptômes parmi les cas qui ont transmis le SRAS-CoV-2 de façon présymptomatique ont été signalées ⁵⁰. Plus la période d'incubation est

longue, plus grande est la fraction de la charge virale présymptomatique, ce qui augmente la probabilité de transmission présymptomatique ⁴¹.

- Des charges virales élevées ont été signalées tant pendant la période présymptomatique que jusqu'à 8 à 10 jours après l'apparition des symptômes. C'est pendant cette période où les valeurs Ct sont faibles (< 30) qu'il y a une forte probabilité de transmission.

Méthodes

Une analyse documentaire quotidienne (ouvrages publiés et en prépublication) est effectuée par le Groupe des sciences émergentes de l'ASPC. L'analyse a compilé les ouvrages sur la COVID-19 depuis le début de l'éclosion et est mise à jour quotidiennement. Les recherches visant à extraire les ouvrages pertinents sur la COVID-19 sont menées dans Pubmed, Scopus, BioRxiv, MedRxiv, ArXiv, SSRN et Research Square, et les résultats sont recoupés avec les ouvrages figurant sur la liste de la documentation sur la COVID de l'Organisation mondiale de la Santé et des centres d'information sur la COVID-19 gérés par Lancet, BMJ, Elsevier, Nature et Wiley. Le résumé quotidien et les résultats complets de l'analyse sont conservés dans une base de données RefWorks et dans une liste Excel consultable. Une recherche ciblée par mot-clé a été effectuée dans ces bases de données pour recenser les citations pertinentes sur la COVID-19 et le SRAS-CoV-2. Les termes de recherche utilisés comprenaient : Shedding, Viral dynamics, Viral RNA dynamics, Viral clearance, Viral RNA clearance, Viable, Culture, Infectivity, Infectious Period, Communicability period, Period of communicability, Viral load, Viral RNA load, Infectiousness. La présente revue contient des recherches publiées jusqu'au 31 mars 2021. Chaque référence potentiellement pertinente a été examinée pour confirmer qu'elle comportait des données pertinentes, qui ont été extraites dans la revue.

Remerciements

Ce document a fait l'objet d'un examen par les pairs dirigé par un expert en la matière et d'un examen en ce qui concerne la rédaction et la science par le Bureau de la Conseillère scientifique en chef.

Préparée par : Kaitlin Young, Laboratoire National de Microbiologie, Groupe des Sciences Émergentes, Agence de la Santé Publique du Canada.

L'examen éditorial, l'examen de la science à la politique, l'examen par les pairs par un expert en la matière et la mobilisation des connaissances de ce document ont été coordonnés par le Bureau de la Conseillère scientifique en chef: ocsoevidence-bcscdonneesprobantes@phac-aspc.gc.ca

Tableau des données probantes

Tableau 1 : Études qui examinent l'association entre la charge virale et les preuves d'un virus répliatif (n = 15)

Étude	Méthode	Principaux résultats
Études portant sur les cultures (n = 13)		
Jefferson (2020) 23 Revue systématique NR	<p>Recherche dans des bases de données afin de trouver des études publiées jusqu'au 10 septembre 2020 qui tentaient de cultiver ou d'observer le SRAS-CoV-2 dans des spécimens ayant obtenu des résultats positifs au test RT-PCR. Vingt-neuf études ont été trouvées, dont dix ont analysé le lien entre les valeurs Ct et la culture du virus.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Cinq études ont indiqué une croissance nulle des spécimens lorsque les seuils de Ct variaient entre 24 et 35. La probabilité estimative de récupération du virus dans les spécimens dont la valeur Ct est supérieure à 35 était de 8,3 % (IC à 95 % : 2,8 % à 18,4 %). Tous les donneurs dont la valeur Ct était supérieure à 35 (n = 5) a permis d'obtenir une culture vivante étaient symptomatiques. ● Une étude a signalé que les probabilités de culture du virus vivant diminuaient de 0,64 pour chaque augmentation d'une unité de la valeur Ct (IC à 95 % de 0,49 à 0,84, p < 0,001). ● Une étude a fait état de résultats similaires, en harmonie avec les preuves empiriques d'une augmentation de la valeur Ct de 0,58 par jour depuis le début des symptômes. ● Une étude a révélé que les échantillons ayant une charge virale inférieure à 1×10^6 copies/ml n'avaient permis de réussir à créer une culture virale. ● La charge virale et la probabilité de faire croître un virus SRAS-CoV-2 vivant atteignent un sommet beaucoup plus tôt que

		pour le SRAS-CoV-1 ou le MERS-CoV.
Killerby (2021) ³⁷ Étude de cohorte prospective États-Unis NR	Des écouvillons nasopharyngés (NP), des écouvillons oropharyngés (OP), des expectorations (si disponibles), ainsi que des échantillons de sérum, d'urine et de selles ont été prélevés tous les 2 à 3 jours sur les 14 premiers patients symptomatiques détectés aux États-Unis et ayant subi un test rRT-PCR (ciblant le gène N1, N2 ou N3). Pour qu'un échantillon soit positif, le test devait détecter les trois gènes cibles. Les résultats non concluants étaient ceux qui avaient permis de détecter deux gènes cibles. Une culture virale (cellules Vero CCL-81) a été tentée sur des spécimens non concluants ayant donné un résultat positif au test rRT-PCR (n = 131) recueillis pendant les jours 0 à 29 après l'apparition de la maladie.	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun virus n'a pu être récupéré dans les spécimens respiratoires prélevés plus de 8 jours après l'apparition des symptômes. • Une culture réussie a été observée dans 14 % (8 sur 57) des écouvillons NP, 10 % (4 sur 92) des écouvillons OP et 14 % (2 sur 14) des spécimens d'expectorations avec nucléocapsides (N)1, N2 et N3 SEC allant entre 16,5 et 32,5, 17,7 et 32,6 et 16,7 et 31,4 respectivement. • Les valeurs Ct étaient toutes beaucoup plus faibles ($p < 0,0001$ pour les trois gènes cibles) parmi les spécimens dont le virus a pu être récupéré dans les cultures. • Le virus vivant n'a pas été récupéré dans les spécimens de sérum ou de selles, les spécimens respiratoires non concluants ou les spécimens prélevés après la guérison des symptômes, malgré la détection continue de l'ARN viral.
Antar (2021) ³⁴ Prépublication	Les patients externes (n = 95) ont effectué une autocollecte de liquides nasaux, oropharyngés (OP) et	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun échantillon prélevé plus de 11 jours après l'apparition des symptômes n'a donné de résultats positifs pour la culture virale, même dans un cas

<p>Étude de cohorte prospective</p> <p>États-Unis</p> <p>Avril à juillet 2020</p>	<p>oraux à moyenne turbulence à six reprises en moyenne, en 1 à 3 mois. Les échantillons ont été testés pour détecter l'ARN viral à l'aide de la plateforme ciblée RT-PCR Abbott M2000. Les valeurs Ct inférieures à 31,5 ont été jugées positives. Des échantillons positifs d'OP nasal évalués par RT-PCR ont été testés pour déterminer la propagation du SRAS-CoV-2 dans la culture cellulaire (méthodes non décrites). On a également analysé si l'IgG anti-SARS-CoV-2 présent dans le liquide buccal pouvait être utilisé pour prédire quels échantillons ayant de faibles valeurs Ct seraient négatifs dans la culture virale.</p>	<p>immunodéprimé ayant obtenu un résultat positif au test RT-PCR avec des valeurs Ct faibles deux mois après l'apparition des symptômes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La culture virale n'était positive que dans les échantillons dont la valeur Ct était inférieure à 17. • Les valeurs Ct moyennes étaient toutes beaucoup plus faibles dans les spécimens dont le virus avait pu être récupéré dans la culture que dans les échantillons négatifs en culture ($p < 0,00001$). • 14 résultats sur 15 positifs pour l'IgG anti-S-RBD dans la salive, avec des valeurs Ct inférieures à 20, ont donné des résultats négatifs pour ce qui est de la culture virale. Un échantillon de culture positif a été prélevé le 11^e jour après l'apparition des symptômes, soit à peu près au moment prévu de la première détection de cet anticorps.
<p>Owusu (2021) ³⁸</p> <p>Étude de cohorte prospective</p> <p>États-Unis</p> <p>Mars à mai 2020</p>	<p>Prélèvement de spécimens nasopharyngés en série à divers moments chez des personnes ($n = 109$) dont la COVID-19 a été confirmée par rRT-PCR. Une culture virale (cellules Vero CCL-81) a été tentée sur des spécimens</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les valeurs Ct des 35 spécimens prélevés ≥ 10 jours après l'apparition des symptômes variaient de 26,3 à 38,4. • La culture n'a réussi pour aucun de ces spécimens.

	nasopharyngés ayant donné un résultat positif au test rRT-PCR (n = 35) recueillis pendant dix jours et plus après l'apparition des symptômes. Les participants ont été répartis en trois catégories selon la durée d'excrétion d'ARN viral : Persistant (≥ 14 jours), non persistant (< 14 jours) ou indéterminé.	
Folgueira (2021) <small>36</small> Étude transversale Espagne NR	Des échantillons de voies respiratoires (186 exsudats nasopharyngés et 7 aspirations bronchiques) provenant de patients asymptomatiques (n = 11), atteints de la forme légère (n = 91) et grave (n = 87), obtenus à divers moments, du diagnostic clinique jusqu'au suivi, ont été traités par rRT-PCR (ciblant le gène E) et par culture cellulaire (cellules Vero E6).	<ul style="list-style-type: none"> • Dans les groupes atteints de la forme légère et grave, les échantillons qui montraient une réplication virale présentaient des valeurs Ct médianes beaucoup plus faibles que les échantillons sans virus viable : 23,3 (EI : 20,5 à 28,0) par rapport à 36,4 (EI : 31,8 à 39,1), respectivement, pour la forme légère de la COVID-19 et 27,7 (EI : 23,2 à 30,0) par rapport à 33,0 (EI : 30,4 à 38,0), respectivement, pour la forme grave de la COVID-19 ($p < 0,001$). • Les échantillons avec valeur Ct ≤ 25 des deux groupes de patients présentaient un virus viable à un taux supérieur à 90 %. Cependant, même les échantillons ayant une valeur Ct ≥ 35 pourraient contenir un virus viable (5 % pour la forme légère et 15 % pour la forme grave de la COVID-19).
Felix (2021) ²⁶ Prépublication	Les patients atteints de la forme légère confirmée de la COVID-19 ont été	<ul style="list-style-type: none"> • Quarante patients (79 %) présentaient un résultat positif au SRAS-CoV-2 obtenu par test par RT-PCR effectué le jour 10

<p>Étude transversale</p> <p>Brésil</p> <p>NR</p>	<p>invités à participer en fournissant des échantillons nasopharyngés (NP) au jour 10 de leur maladie (n = 53). Résultat positif au test RT-PCR (ciblant le gène S) (n = 29) pour la culture cellulaire de SARS-COV-2 obtenue 10 jours après l'apparition des symptômes dans les cellules VeroE6. Après deux passages, l'effet cytopathique et un seuil du cycle inférieur à celui obtenu dans l'échantillon original ont été utilisés pour déterminer la positivité de la culture.</p>	<p>(79 %), avec une valeur Ct médiane de 25,7 (plage de 12 à 32). De ce nombre, 29 ont été soumis à des cultures microbiennes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La culture a réussi pour 24 % (7 sur 29) des échantillons analysés. • La positivité de la culture cellulaire était fortement associée à de faibles valeurs Ct dans les échantillons cliniques. La valeur Ct moyenne était de 20 (EI 16,5 à 21) dans les échantillons positifs après la culture par rapport à 29 (EI, 24 à 32,3) dans les échantillons négatifs après la culture, $p < 0,0001$. • Deux patients pour lesquels la culture a réussi ont déclaré n'avoir aucun symptôme le jour 10.
<p>Marot (2021) ²⁷</p> <p>Lettre à la rédaction</p> <p>Étude transversale</p> <p>France</p> <p>Août et septembre 2020</p>	<p>Exécution de tests RT-PCR en temps réel pour détecter la présence de l'ARN subgénomique viral (enveloppe) et de l'ARN négatif de la chaîne E dans les échantillons cliniques. On a également tenté d'isoler le virus par culture (cellules Vero CCL-81, incubées de 2 à 7 jours) à partir d'échantillons afin d'associer la présence d'ARN intermédiaires réplicatifs à chaînes positives avec la détection d'un virus</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun isolat n'a été récupéré par culture lorsque la valeur Ct était supérieure à 28 (c.-à-d. charge virale inférieure à 5,83 log₁₀ copies/ml).

	<p>viable. Les données ont été obtenues auprès de 61 travailleurs de la santé immunocompétents ayant reçu un diagnostic d'infection au SRAS-CoV-2 par RT-PCR sur des échantillons nasopharyngés.</p>	
<p>Piralla (2020) ²⁸ Étude transversale Italie Avril à août 2020</p>	<p>Une série d'écouvillonnage de sécrétions nasales prélevées sur des patients en convalescence positifs pour l'ARN du SRAS-CoV-2 détecté par rRT-PCR (ciblant les gènes E ou N) avec une valeur Ct supérieure à 30 a été incluse dans l'étude (n = 387). Une culture cellulaire (cellules Vero E6 incubées jusqu'à 7 jours) a été effectuée pour étudier le potentiel infectieux des échantillons. Remarque : Aucun point temporel (c.-à-d. jour de la maladie) n'a été fourni pour le moment où les échantillons ont été prélevés, mais il est précisé que tous les échantillons ont été prélevés sur des patients qui se sont</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La valeur Ct médiane des échantillons des convalescents était de 36,8 (plage de 30,0 à 39,4). Pour le gène E, la valeur Ct médiane était de 36,9 (plage de 30,0 à 39,4) tandis qu'elle était de 35,5 (plage de 32,0 à 39,4) pour le gène N. • La culture de spécimens de convalescents n'a réussi que pour 9 échantillons (2,3 %, 9 sur 387). • La valeur Ct médiane des échantillons positifs pour la culture n'était pas significativement différente de celle observée dans les échantillons négatifs pour la culture (35,6 par rapport à 36,9, p = 0,37).

	rétablis au niveau clinique.	
<p>Romero-Gómez (2020) ²⁹ Lettre à la rédaction</p> <p>Étude transversale</p> <p>Espagne</p> <p>Février à juin 2020</p>	<p>Échantillons prélevés chez des patients atteints du SRAS-CoV-2. L'examen a comparé les résultats obtenus par RT-PCR à la capacité de croissance du virus par culture cellulaire (cellules Vero E6, incubées pendant 4 jours). 72 spécimens nasopharyngés prélevés à différentes étapes de l'infection chez 66 patients ont été analysés dans le cadre de cette étude. 17 échantillons ont été isolés avec succès.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les valeurs Ct des échantillons pouvant être mis en culture étaient significativement inférieures (< 30) à celles des échantillons qui ne pouvaient être mis en culture (> 30) ($p < 0,0001$, voir les figures 1 et 2 de l'article). • L'isolement du virus en culture a été réussi dans les échantillons dont la Ct se situait entre 21,54 et 37,73. • Les valeurs Ct les plus élevées dans les échantillons cultivés ayant obtenu un résultat positif étaient de 36,08, 37,73 et 37,41 pour les gènes ORF1ab, N et S, respectivement, prélevés un jour après l'apparition des symptômes chez un patient qui avait une toux et de la fièvre.
<p>Jaafar (2020) ³⁰ Lettre à la rédaction</p> <p>Étude transversale</p> <p>NR</p> <p>Mai 2020</p>	<p>Réalisation de 250 566 tests RT-PCR pour le SRAS-CoV-2 sur des échantillons nasopharyngés (valeurs Ct basées sur le gène E). 13 161 de ces tests étaient positifs et 1 941 isolats ont pu être obtenus par culture (cellules Vero E6).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lorsque Ct = 25, jusqu'à 70 % des patients ont obtenu des résultats de culture positifs. Lorsque Ct = 30, ce pourcentage chute à 20 %. Lorsque Ct = 35, la valeur utilisée pour déclarer un résultat positif pour le test PCR, < 3 % des cultures obtenaient un résultat positif.
<p>Kim (2021) ³¹ Lettre à la rédaction</p> <p>Série de cas</p> <p>Corée du Sud</p>	<p>Caractérisation clinique et virologique de 21 patients hospitalisés. L'ARN viral a été quantifié à l'aide du test rRT-PCR (ciblant le gène N) et les cultures virales ont été réalisées avec la méthode des plaques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Du SRAS-CoV-2 viable a pu être mis en culture dans 29 échantillons sur 89. • La culture virale a été positive seulement dans les échantillons ayant une valeur Ct de 28,4. • Le temps médian entre l'apparition des symptômes et la

Février à juin 2020	de lyse (cellules Vero) jusqu'à ce qu'au moins deux cultures consécutives n'affichent aucune croissance.	clairance virale en culture était de 7 jours. <ul style="list-style-type: none"> ● L'incidence de positivité de la culture diminuait avec le temps écoulé depuis l'apparition des symptômes et avec l'augmentation de la valeur du seuil de cycle.
Vetter (2020) ³⁵ Série de cas Suisse Février 2020	Caractérisation clinique, virologique et immunologique des cinq premiers patients évalués à l'Hôpital universitaire de Genève (HUG), du jour du diagnostic jusqu'à la convalescence. Le SARS-CoV-2 a été détecté par rRT-PCR dans les écouvillons oropharyngés (OP) et nasopharyngés (NP) de chacun des patients. La culture virale a été effectuée à l'aide de cellules Vero E6.	<ul style="list-style-type: none"> ● L'isolement du virus en culture a réussi tant pour les OP que les NP pendant la première semaine de la maladie pour quatre personnes atteintes d'une forme légère de l'infection. ● La charge virale moyenne dans les échantillons ayant permis de réussir l'isolement était de $1,2 \times 10^9$ copies/ml. Le SARS-CoV-2 n'a pas pu être isolé dans des spécimens cliniques contenant moins de $1,4 \times 10^6$ copies virales d'ARN/ml.
Lewis (2020) ³⁹ Étude de recherche des contacts États-Unis Avril 2020	Enquête sur la transmission aux ménages dans cinq ménages ayant participé à une collecte quotidienne de spécimens. Pendant les jours 1 à 4, si un contact avec un ménage a eu un résultat non concluant (1 des 2 régions du gène cible est positive pour le SRAS-CoV-2, comme indiqué par le rRT-PCR) ou un	<ul style="list-style-type: none"> ● Chez plusieurs patients, les faibles valeurs de Ct (< 20) les jours 2 à 4 après l'apparition des symptômes coïncidaient avec l'apparition de symptômes supplémentaires (douleur thoracique, myalgie et perte de goût et d'odeur) et de cultures virales positives les deux jours. ● La culture n'a rien donné pour les spécimens recueillis 14 jours après l'apparition des symptômes, malgré des valeurs positives au test rRT-PCR et une valeur Ct inférieure à 35.

	<p>résultat positif (les deux régions du gène cible sont positives), le spécimen associé et tous les spécimens quotidiens subséquents de la personne ont été soumis à une culture virale pour en évaluer l'infectiosité. Les spécimens positifs par rRT-PCR recueillis le jour 14 et ayant des valeurs Ct inférieures à 35 ont également été cultivés. Les cibles génétiques pour le rRT-PCR et les méthodes de culture n'ont pas été décrites.</p>	
<p>Études de l'ARN subgénomique (n = 3)</p>		
<p>Rodríguez-Grande (2021) ³²</p> <p>Série de cas</p> <p>Espagne</p> <p>NR</p>	<p>On a évalué des échantillons de cas persistants avec tests RT-PCR positifs (n = 60) après plus de 21 jours depuis le premier résultat positif au test RT-PCR pour obtenir des preuves de virus répliatif déterminé par l'ARN du gène E subgénomique (ARN SG).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● L'ARN SG a été détecté dans 12 cas sur 60 (20 %). Les dates de prélèvement de ces échantillons variaient de 28 à 79 jours après l'apparition des symptômes. ● Dans tous les cas où l'ARN SG était détectable, les valeurs Ct pour l'ARN génomique étaient inférieures à 30, ce qui correspond aux valeurs attendues pour un virus actif. ● L'éventail d'âge des sujets présentant une excrétion virale prolongée et un ARN viral SG était assez large et réparti également entre les hommes et les femmes. Sept personnes étaient immunodéprimées. Les formes de COVID-19 étaient légères (40 %), intermédiaires (20 %) et graves (40 %). Un cas

		d'ARN SG au jour 25 était asymptomatique.
<p>Marot (2021) ²⁷ Lettre à la rédaction</p> <p>Étude transversale</p> <p>France</p> <p>Août et septembre 2020</p>	<p>Exécution de tests RT-PCR en temps réel pour détecter la présence de l'ARN subgénomique viral (enveloppe) et de l'ARN négatif de la chaîne E dans les échantillons cliniques. On a également tenté d'isoler le virus par culture (cellules Vero CCL-81, incubées de 2 à 7 jours) à partir d'échantillons afin d'associer la présence d'ARN intermédiaires réplicatifs à chaînes positives avec la détection d'un virus viable. Les données ont été obtenues auprès de 61 travailleurs de la santé immunocompétents ayant reçu un diagnostic d'infection au SRAS-CoV-2 par RT-PCR sur des échantillons nasopharyngés.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun ARN intermédiaire n'a été détecté dans les échantillons lorsque la valeur Ct était supérieure à 33 (charge virale inférieure à 4,34 log₁₀ copies/ml). • Les rapports de risques normalisés moyens par génome indiquent un niveau élevé de réplication virale au cours des cinq premiers jours suivant l'apparition des symptômes, suivi d'une baisse significative.
<p>Hogan (2021) ³³</p> <p>Études de cohorte prospectives et rétrospectives</p> <p>États-Unis</p>	<p>Développement d'un nouveau rRT-PCR à 2 étapes spécifique à la chaîne négative du gène de l'enveloppe (le virus réplicateur activement produit des intermédiaires d'ARN à chaîne négative et</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'ARN à chaîne négative a été détecté chez 41 patients (28,1 %). • La valeur Ct médiane était significativement plus faible dans les échantillons où l'ARN à chaîne négative a été détecté (20,7) que dans ceux où la chaîne négative n'a pas été détectée (33,2, p < 0,01).

<p>Mars et avril 2020 et juillet à septembre 2020</p>	<p>peut donc être utilisé comme indicateur d'infectiosité potentielle). Nous avons recueilli rétrospectivement un ensemble pratique d'échantillons longitudinaux des voies respiratoires supérieures avec une large gamme de valeurs Ct. Pour la phase prospective de l'étude, nous avons prélevé des échantillons des voies respiratoires supérieures chez 53 patients consécutifs atteints d'une infection confirmée au SRAS-CoV-2. Les échantillons ont été prélevés sur une période médiane de 9 jours (EI : 4 à 18 jours) après l'apparition des symptômes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'ARN à chaîne négative a été détecté chez deux patients hospitalisés immunocompétiteurs plus de 10 jours après l'apparition des symptômes avec des valeurs Ct élevées (~39). L'ARN à chaîne négative du SRAS-CoV-2 a été détecté jusqu'à 30 jours après l'apparition des symptômes chez un patient immunodéprimé.
---	--	--

Abréviations :LTE, lettre à la rédaction; NR, non signalé

Tableau 2 : Études qui étudient l'association entre la charge virale et le risque de transmission (n = 12)

Étude	Méthode	Principaux résultats
<p>Chen (2020) ²⁴ Prépublication Revue systématique et étude de modélisation</p>	<p>Une revue systématique a été effectuée pour tenir compte des études publiées jusqu'au 7 août 2020 (n = 64) et élaborer un ensemble complet de données sur les charges virales respiratoires (CVR) du SRAS-CoV-2. Une méta-analyse et un</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Au 90^e centile de cas pendant toute la période infectieuse, la CVR estimée était de 8,91 copies/ml (IC à 95 % : 8,83-9,00). • L'âge et la symptomatologie ont eu une influence minimale sur la variation des cas de CVR du

NR	<p>modèle ont ensuite été utilisés pour étudier l'infectiosité individuelle en excrétion d'un virus viable par des gouttelettes respiratoires et des aérosols. Les CVR du SRAS-CoV-2 ont été analysées dans l'ensemble des sous-groupes d'âge et de symptomatologie, ainsi que dans l'évolution de la maladie.</p>	<p>SRAS-CoV-2 pendant la période infectieuse. Les cas de COVID-19 adultes, pédiatriques, symptomatiques ou présymptomatiques et asymptomatiques ont montré des distributions de la valeur de référence semblables, avec des écarts-types de 2,03, de 2,06, de 2,00 et de 2,01 copies/ml, respectivement.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le modèle mécaniste a montré que la valeur de la CVR du SRAS-CoV-2 augmentait de façon exponentielle après l'infection, atteignait un sommet environ un jour après l'apparition des symptômes, puis diminuait de façon exponentielle. Les formes hautement infectieuses peuvent excréter des dizaines à des milliers de virions SARS-CoV-2/min, particulièrement de 1 à 5 jours après l'apparition des symptômes.
<p>Cerami (2021) ⁴³ Prépublication</p> <p>Étude de cohorte prospective</p> <p>États-Unis</p> <p>Avril à octobre 2020</p>	<p>Inscription de personnes séropositives à la COVID (n = 102) et de membres de leur ménage (n = 213) pour étudier la transmission du SRAS-CoV-2 dans les ménages. Les ménages ont été inscrits en moyenne six jours après l'apparition des symptômes chez le cas index. Des cas secondaires ont été détectés soit par test RT-qPCR (ciblant N1, N2 et RNase P) à la suite d'un écouvillon nasopharyngé effectué le jour 1 de l'étude et d'écouvillons nasaux hebdomadaires (jours 7, 14, 21), ou par séroconversion le jour 28.</p>	<ul style="list-style-type: none"> La majorité des cas dans des ménages secondaires ont été détectés dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes du cas index. Les cas index ayant une charge virale élevée (supérieure à 10⁶ copies virales/uL) au moment de l'inscription étaient plus susceptibles de transmettre le virus aux contacts du ménage pendant l'étude (RC 4,9, IC à 95 %, 1,3 à 18, p = 0,02). La charge virale était corrélée au sein des familles, ce qui signifie que les personnes du même ménage étaient plus susceptibles d'avoir une charge virale semblable, ce qui suggère un

		<p>effet d'inoculum. Ces différences n'étaient pas attribuables à la mutation D614G dans la protéine spicule SARS-CoV-2, puisque la grande majorité des isolats génotypés contenaient cette mutation (98 %).</p>
<p>Bjorkman (2021) 46</p> <p>Étude de cohorte rétrospective</p> <p>États-Unis</p> <p>Août à novembre 2020</p>	<p>Analyse de la transmission de la COVID-19 dans les salles de résidence en fonction du dépistage hebdomadaire du RT-qPCR (ciblant le gène E) chez les élèves dans les résidences. Chaque unité Ct complète est un facteur de 2 copies d'ARN par ml. Enquête sur la mesure dans laquelle le moment des cas a favorisé la transmission entre camarades.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● La charge virale moyenne était 6,5 fois plus élevée dans les pièces où la transmission était probable (Ct moyenne = 26,2) que dans les pièces sans transmission (Ct moyenne = 28,9). ● Ces cas s'étendaient sur une plage de plus de 7 ordres de grandeur de la charge virale, la charge la plus élevée se trouvant dans le groupe de transmission probable (Ct = 15,4) et la charge la plus faible se trouvant dans le groupe de transmission improbable (Ct = 40,6). Les seuls cas avec Ct supérieur à 34 (22 cas) ont été découverts dans le groupe de transmission improbable.
<p>Tian (2021) 47</p> <p>Prépublication</p> <p>Étude de cohorte rétrospective</p> <p>États-Unis</p> <p>Septembre et octobre 2020</p>	<p>Exécution d'un total de 61 982 tests sur 7 440 étudiants de premier cycle afin de déterminer si la valeur Ct pouvait différencier le propagateur de celui qui ne l'était pas. Les étudiants ont été testés à plusieurs reprises par des tests RT-PCR (ciblant les gènes N, S et ORF1ab) au cours de la période de l'étude et 602 cas ont été déterminés.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 48,2 % (94 sur 195) des cas index ont eu au moins un contact qui est devenu positif pour le SRAS-CoV-2, tandis que 51,8 % des cas index (n = 101) n'ont pas transmis le SRAS-CoV-2 à leurs contacts. ● Les valeurs Ct moyennes du propagateur et de la personne qui n'est pas un propagateur étaient presque identiques (pic de Ct = 18 à 21), mais leurs valeurs Ct médianes différaient de presque un cycle, ce qui suggère que les propagateurs avaient une valeur Ct inférieure à celle des autres (voir les figures 1B et C

		<p>dans l'article). La plage des Ct était légèrement plus large pour le propagateur (12 à 36) que pour la personne qui n'avait rien propagé (14 à 36).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Même si les deux groupes présentaient des sommets pour les valeurs Ct se rapprochant de 19 à 22, les valeurs Ct étaient beaucoup plus faibles dans les cas symptomatiques que dans les cas asymptomatiques (plage de 12 à 36 par rapport à 14 à 37), ce qui indique une réduction de la charge virale chez les cas asymptomatiques.
<p>Shrestha (2021) 42</p> <p>Étude de cohorte rétrospective</p> <p>États-Unis</p> <p>Mars et avril 2020</p>	<p>Évaluation du potentiel de transmission obtenue en examinant la charge virale selon le temps qui s'est écoulé depuis l'apparition des symptômes chez les professionnels de la santé infectés par le SRAS-CoV-2 (n = 230). Des tests RT-PCR (ciblant les gènes N1, N2 et N3) ont été effectués sur des écouvillons nasopharyngés. La moyenne des 3 valeurs Ct pour les trois gènes cibles a été jugée être la valeur Ct du test. Les charges virales depuis l'apparition des symptômes ont été prédites à l'aide du modèle de régression, la zone sous la courbe représentant la distribution du potentiel de transmission au fil du temps.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La charge virale d'ARN du SRAS-CoV-2 est très élevée dans les 2 à 3 jours suivant l'apparition des symptômes et chute rapidement d'un ordre de grandeur en quelques jours (voir la figure 1 dans l'article). • Le potentiel de transmission de la COVID-19 est grandement réduit de 7 à 10 jours après l'apparition des symptômes (voir la figure 3 dans l'article). Parmi la zone sous la courbe qui couvre l'intervalle entre l'apparition des symptômes et 30 jours, 86,3 % ont eu lieu dans les 5 premiers jours, 96,9 % dans les 7 premiers jours et 99,7 % dans les 10 premiers jours.
<p>Marks (2020)⁴⁴</p> <p>Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>Cette étude a consisté en une analyse ponctuelle des données recueillies dans le cadre d'un essai randomisé en grappe auquel ont participé des personnes atteintes de COVID-</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le taux d'attaque secondaire global était de 17 % (125 contacts sur 753) avec une plage de 12 % lorsque le cas index avait une charge virale de 1×10^6 copies/ml à 24 % lorsque le cas de l'indice

<p>Espagne</p> <p>Mars et avril 2020</p>	<p>19 dont le résultat a été confirmé par un test qPCR et leurs contacts étroits. Les facteurs associés à la transmission ont été évalués par régression linéaire à l'aide de toutes les grappes d'un cas index pour lequel la charge virale quantitative provenant des écouvillons nasopharyngés était disponible.</p>	<p>avait une charge virale de 1×10^{10} copies/ml.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Selon une analyse multivariée, les probabilités de transmission étaient plus élevées lorsque le cas index présentait une charge virale élevée (rapport de cotes ajusté par augmentation par \log_{10} de la charge virale = 1,3 (IC à 95 % : 1,1 à 1,5). ● 90 % des événements de transmission se sont produits lorsque le cas index avait une charge virale élevée ($\geq 5,1 \log_{10}$ copies/ml). 50 % se sont produits dans des grappes où le cas index avait une charge virale de $\geq 8,8 \log_{10}$ copies/ml. ● D'autres facteurs associés à un risque accru de transmission étaient le contact avec le ménage et l'âge du contact. Aucun lien n'a été observé avec l'utilisation du couvre-visage, l'âge ou le sexe du cas index, ou avec la présence de symptômes respiratoires dans le cas index.
<p>Kawasuji (2020) 45</p> <p>Étude cas/témoin</p> <p>Japon</p> <p>Avril et mai 2020</p>	<p>Les patients atteints de COVID-19 qui ont transmis la maladie à au moins un autre patient ont été analysés comme des « cas » (patients de référence, n = 14) et comparés aux patients qui n'étaient pas la cause de la transmission secondaire (patients autres qu'index, n = 14, analysés comme des « témoins »). Les cas ont été confirmés et la charge virale quantifiée par RT-qPCR (ciblant le gène N2). Les parcours temporels de la charge virale nasopharyngée ont été évalués entre le cas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Les charges virales ont atteint un sommet peu après l'apparition des symptômes, puis ont diminué graduellement. Le temps médian avant la clairance virale ne différait pas de façon significative entre les patients index et autres qu'index : 21 jours (EI : 15 à 31) par rapport à 17 jours (9 à 26), p = 0,34. ● La charge virale au moment du prélèvement initial de l'échantillon était beaucoup plus élevée chez les patients symptomatiques et asymptomatiques, ainsi que chez les adultes et les enfants.

	<p>index et les patients non symptomatiques à l'aide d'une régression non linéaire utilisant un modèle standard de désintégration en une phase.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Les modèles de régression des cas symptomatiques seulement (n = 18) ont démontré que la charge virale médiane des patients index au début était plus élevée que celle des patients autres qu'index : 6,6 copies log/μL (IC à 95 % : 5,2 à 8,2) c. 3,1 (1,5 à 4,8). Cette tendance s'est poursuivie jusqu'à 10 jours après l'apparition des symptômes. Lorsque des cas asymptomatiques ont également été inclus dans ce modèle (n = 10), la tendance globale est demeurée la même : 3,3 copies log/μL (IC à 95 % : 1,6 à 5,2) c. 1,8 (-0,4 à 4,6), p = 0,015.
<p>Lyngse (2021) ⁴⁸ Prépublication</p> <p>Étude transversale</p> <p>Danemark</p> <p>Du 25 août au 10 février 2021</p>	<p>On a utilisé des données complètes du registre administratif du Danemark, comprenant l'ensemble de la population et tous les tests SARS-CoV-2, pour estimer le risque de transmission des ménages. Le test RT-PCR (ciblage du gène E) a été utilisé et un test pour le SARS-CoV-2 a été défini comme positif si la valeur Ct était ≤ 38.66 602 cas primaires ont été cernés, dont 99,6 % avaient des valeurs Ct disponibles. 103 389 cas secondaires ont été identifiés.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 25 % des cas primaires avaient une valeur Ct de 25, 50 % avaient une valeur Ct de 28 et 75 % avaient une valeur Ct de 32. La valeur Ct était similaire pour tous les groupes d'âge. Il y avait un lien décroissant à peu près linéaire entre les valeurs Ct et le risque de transmission. Le cas index avait une valeur Ct supérieure à 30 dans 39 % des cas secondaires (mais c'est le jour du test par rapport à un point de charge virale de pointe inconnu - ils n'avaient pas de données pour le modifier). Les cas primaires dont la valeur Ct était de 38 présentaient un risque de transmission de 8 % au sein du ménage. Le risque de transmission était significativement plus élevé si les valeurs Ct étaient inférieures à 28. Un cas primaire avec une valeur Ct de 18 à 20 présente un risque

		<p>de transmission de 1,89 plus élevé qu'un cas primaire avec une valeur Ct de 36 à 38.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le risque de transmission présentait un lien négatif avec l'âge chez les enfants de moins de 20 ans et un lien positif avec l'âge chez ceux de plus de 20 ans.
<p>Ladoy (2021) ⁴⁹ Prépublication</p> <p>Étude de surveillance</p> <p>Suisse</p> <p>Janvier à juin 2020</p>	<p>Caractérisation de la dynamique de la première vague d'infection par le SRAS-CoV-2 dans le canton de Vaud (Suisse occidentale) grâce à la détection et à l'emplacement de grappes à l'aide des résultats des tests RT-PCR pour le SARS-CoV-2 (n = 33 651 testés, n = 3 317 positifs). Une approche d'acquisition spatiale a été utilisée pour évaluer l'importance de la charge virale dans l'évolution des grappes et un algorithme DBSCAN espace-temps modifié a été utilisé pour caractériser la dynamique de diffusion des grappes de transmission.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1 684 grappes spatio-temporelles ont été identifiées. La majorité des grappes comptaient au moins une personne ayant une charge virale élevée (>1 milliard de copies/ml). Les grappes ayant une charge virale aussi élevée étaient considérablement plus importantes (médiane de 17 personnes infectées) que les grappes dont la charge virale était inférieure à plus d'un million de copies/ml (médiane de 3 personnes infectées, p < 0,001). Les grappes contenant des individus plus jeunes avaient la charge virale la plus élevée, tandis que les grappes composées d'individus plus âgés avaient une charge virale faible à moyenne. Il y avait 20 grappes dans lesquelles la charge virale des trois premiers cas était inférieure à 100 000 copies/ml, ce qui suggère que dans certains cas, même les sujets ayant moins de 100 000 copies/ml peuvent encore être contagieux.
<p>Park (2020) ⁵⁰</p> <p>Série de cas</p>	<p>Une éclosion de SRAS-CoV-2 parmi 39 pèlerins a fait l'objet d'une enquête. Dix cas confirmés sans symptômes aux premières dates</p>	<ul style="list-style-type: none"> Les valeurs Ct disponibles pour les spécimens des voies respiratoires inférieures étaient beaucoup plus faibles dans les cas sans symptômes (médiane,

<p>Corée du Sud -> Israël</p> <p>Février 2020</p>	<p>d'échantillonnage (2 post-symptomatiques, 4 pré-symptomatiques et 4 asymptomatiques) ont été sélectionnés pour les tests RT-PCR de suivi des voies respiratoires (ciblant le gène E).</p>	<p>22,8; EI, 20,1 à 25,4) que dans les cas avec symptômes aux premières dates d'échantillonnage (médiane, 27,9; EI, 23,4 à 30,4). La charge virale a diminué graduellement au fil du temps et n'était pas différente entre les cas symptomatiques et asymptomatiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● La charge virale la plus élevée (Ct < 20) a été observée à partir du premier échantillon d'un cas prélevé 7 jours avant l'apparition des symptômes. La transmission s'est produite entre ce cas et un contact étroit pendant la période présymptomatique.
<p>Goyal (2021) ⁴⁰</p> <p>Étude de modélisation</p> <p>NR</p>	<p>Élaboration d'un cadre de simulation de la transmission pour analyser la contribution de la charge virale aux paramètres de transmission épidémiologique observée SARS-CoV-2. Ce processus comprenait la modélisation des charges virales à l'intérieur de l'hôte, des simulations des expositions et des transmissions possibles en fonction de diverses courbes de la dose-réponse de la transmission, l'essai de divers ensembles de paramètres par rapport aux données épidémiologiques et des analyses exploratoires avec le meilleur modèle d'ajustement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Les simulations ont démontré qu'une charge virale supérieure des voies aériennes inférieure à 10⁴ copies d'ARN SARS-CoV-2 est très peu probable (~0,00005 %) pour entraîner la transmission. La transmission est beaucoup plus probable (39 %) étant donné l'exposition d'une personne infectée qui perd plus de 10⁷ copies d'ARN, et 75 % étant exposée à une personne infectée ayant une charge virale de plus de 10⁸ copies d'ARN. ● Il y a un point d'inflexion entre 10⁶ et 10⁷ copies d'ARN, après quoi des événements de transmission multiples deviennent beaucoup plus probables d'une seule personne (c.-à-d. un événement de super propagation). ● Les personnes infectées sont susceptibles d'être les plus infectieuses (charge virale supérieure à la dose TD50) pendant une période de 0,5 à 1 jour entre les jours 2 et 6 après

		l'infection. Cette variabilité est probablement attribuable à l'hétérogénéité de la période d'incubation plutôt qu'au moment du pic de la charge virale.
Ke (2020) ⁴¹ Prépublication Étude de modélisation NR Septembre 2020	Élaboration de modèles d'infection au SRAS-CoV-2 à l'intérieur de l'hôte fondés sur des données. Analyse de la relation entre la charge virale dans les voies respiratoires inférieures et supérieures trans (TLR et URT) et l'infectiosité potentielle au moyen d'un modèle probabiliste utilisant les données épidémiologiques existantes (provenant de 8 cas). Élaboration de plusieurs autres modèles pour expliquer la période prolongée d'infection virale dans les VRI.	<ul style="list-style-type: none"> ● Pic de la charge respiratoire virale 5,2 jours en moyenne (ET : $\pm 1,3$ jour) et 5,4 jours (± 1 jour) après l'infection dans les VRS et les VRI, respectivement, et en moyenne 2 jours ($\pm 0,2$ jour) et 2,1 jours ($\pm 1,2$ jour) après l'apparition des symptômes. ● Plus la période d'incubation est longue, plus grande sera la fraction de la charge virale présymptomatique (voir fig. 2; $p < 0,001$), ce qui entraîne une fraction plus élevée de transmission présymptomatique. ● Le modèle démontre que le logarithme de la charge virale (plutôt que la charge virale absolue) est un substitut approprié pour l'infectiosité (c.-à-d. que la croissance virale est un meilleur prédicteur de la transmission présymptomatique que la mesure de la charge virale seule). ● La dissémination spatiale dans les poumons est un processus important pour maintenir des charges virales élevées prolongées dans les VRI.

Abréviation : NR, non signalé

Références

1. Calistri P, Amato L, Puglia I, Cito F, Di Giuseppe A, Danzetta ML, Morelli D, Di Domenico M, Caporale M, Scialabba S, Portanti O, Curini V, Perletta F, Cammà C, Ancora M, Savini G, Migliorati G, D'Alterio N, Lorusso A. Infection sustained

- by lineage B.1.1.7 of SARS-CoV-2 is characterised by longer persistence and higher viral RNA loads in nasopharyngeal swabs. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar 5 DOI:10.1016/j.ijid.2021.03.005. (en anglais seulement)
2. Kidd M, Richter A, Best A, Cumley N, Mirza J, Percival B, Mayhew M, Megram O, Ashford F, White T, Moles-Garcia E, Crawford L, Bosworth A, Atabani SF, Plant T, McNally A. S-variant SARS-CoV-2 lineage B1.1.7 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-qPCR. *J Infect Dis.* 2021 Feb 13 DOI:10.1093/infdis/jiab082. (en anglais seulement)
 3. Teyssou E, Soulie C, Visseaux B, Lambert-Niclot S, Ferre V, Marot S, Jary A, Sayon S, Zafilaza K, Leducq V, Schnuriger A, Wirden M, Houhou-Fidouh N, Charpentier C, Morand-Joubert L, Burrel S, Descamps D, Calvez V, Geneviève Marcelin A. The 501Y.V2 SARS-CoV-2 variant has an intermediate viral load between the 501Y.V1 and the historical variants in nasopharyngeal samples from newly diagnosed COVID-19 patients. *medRxiv.* 2021:2021.03.21.21253498. DOI:10.1101/2021.03.21.21253498. (en anglais seulement)
 4. Golubchik T, Lythgoe KA, Hall M, Ferretti L, Fryer HR, MacIntyre-Cockett G, de Cesare M, Trebes A, Piazza P, Buck D, Todd JA, Fraser C, Bonsall D. Early analysis of a potential link between viral load and the N501Y mutation in the SARS-COV-2 spike protein. *medRxiv.* 2021:2021.01.12.20249080. DOI:10.1101/2021.01.12.20249080. (en anglais seulement)
 5. Felipe Naveca, Valdinete Nascimento, Victor Souza, et al. COVID-19 epidemic in the Brazilian state of Amazonas was driven by long-term persistence of endemic SARS-CoV-2 lineages and the recent emergence of the new variant of concern P.1. *Research Square prepub.* 2021 DOI:10.21203/rs.3.rs-275494/v1. (en anglais seulement)
 6. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, Samant RM, Anderson DJ, Ho DD, Grubaugh ND, Grad YH. Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute infection with B.1.1.7 variant relative to non-B.1.1.7 SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2021:2021.02.16.21251535. DOI:10.1101/2021.02.16.21251535. (en anglais seulement)
 7. Walker AS, Vihta K, Gethings O, Pritchard E, Jones J, House T, Bell I, Bell JI, Newton JN, Farrar J, Diamond I, Studley R, Rourke E, Hay J, Hopkins S, Crook D, Peto T, Matthews PC, Eyre DW, Stoesser N, Pouwels KB. Increased infections, but not viral burden, with a new SARS-CoV-2 variant. *medRxiv.* 2021:2021.01.13.21249721. (en anglais seulement) DOI:10.1101/2021.01.13.21249721.
 8. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, da Silva Candido D, Mishra S, Crispim MAE, Sales FCdS, Hawryluk I, McCrone JT, Hulswit RJG, Franco LAM, Ramundo MS, de Jesus JG, Andrade PS, Coletti TdM, Ferreira GM, da Silva C, Alves Maia, Manuli ER, Pereira RHM, Peixoto PS, Kraemer MU, Gaburo N, Camilo CdC, Hoeltgebaum H, Souza WM, Rocha EC, de Souza LM, de Pinho MC, Araujo LJT, Malta FSV, de Lima AB, Silva JdP, Zauli DAG, Ferreira ACdS, Schnekenberg RP, Laydon DJ, Walker PGT, Schluter HM, dos Santos, Ana L. P., Vidal MS, Del Caro VS, Fernandes-Filho R, dos Santos HM, Aguiar R,

- Modena JLP, Nelson B, Hay JA, Monod M, Miscouridou X, Coupland H, Sonabend R, Vollmer M, Gandy A, Suchard MA, Bowden TA, Pond SLK, Wu C, Ratmann O, Ferguson NM, Dye C, Loman NJ, Lemey P, Rambaut A, Fraiji NA, Carvalho MdPSS, Pybus OG, Flaxman S, Bhatt S, Sabino EC. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. medRxiv. 2021:2021.02.26.21252554. DOI:10.1101/2021.02.26.21252554. (en anglais seulement)
9. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L, Wolf T, Nadler V, Ben-Tov A, Kuint J, Gazit S, Patalon T, Chodick G, Kishony R. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. Nat Med. 2021 Mar 29 DOI:10.1038/s41591-021-01316-7. (en anglais seulement)
 10. Petter E, Mor O, Zuckerman N, Oz-Levi D, Younger A, Aran D, Erlich Y. Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2. medRxiv. 2021:2021.02.08.21251329. DOI:10.1101/2021.02.08.21251329. (en anglais seulement)
 11. McEllistrem MC, Clancy CJ, Buehrle DJ, Lucas A, Decker BK. Single dose of a mRNA SARS-CoV-2 vaccine is associated with lower nasopharyngeal viral load among nursing home residents with asymptomatic COVID-19. Clin Infect Dis. 2021 Mar 26 DOI:10.1093/cid/ciab263. (en anglais seulement)
 12. Dahdouh E, Lázaro-Perona F, Romero-Gómez MP, Mingorance J, García-Rodríguez J. Ct values from SARS-CoV-2 diagnostic PCR assays should not be used as direct estimates of viral load. J Infect. 2020 DOI:10.1016/j.jinf.2020.10.017. (en anglais seulement)
 13. Miranda RL, Guterres A, de Azeredo Lima, C. H., Filho PN, Gadelha MR. PMC7881726; misinterpretation of viral load in COVID-19 clinical outcomes. Virus Res. 2021 Feb 13:198340. DOI:10.1016/j.virusres.2021.198340. (en anglais seulement)
 14. Han MS, Byun J, Cho Y, Rim JH. RT-PCR for SARS-CoV-2: Quantitative versus qualitative. The Lancet Infectious Diseases 2020/05 DOI:10.1016/S1473-3099(20)30424-2. (en anglais seulement)
 15. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, Barbian K, Judson SD, Fischer ER, Martens C, Bowden TA, de Wit E, Riedo FX, Munster VJ. PMC7640888; case study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer. Cell. 2020 Dec 23;183(7):1901,1912.e9. DOI:10.1016/j.cell.2020.10.049. (en anglais seulement)
 16. Alexandersen S, Chamings A, Bhatta TR. SARS-CoV-2 genomic and subgenomic RNAs in diagnostic samples are not an indicator of active replication. Nat Commun. 2020 Nov 27;11(1):6059. DOI:10.1038/s41467-020-19883-7. (en anglais seulement)
 17. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: A systematic review and meta-analysis. The Lancet Microbe 2020/11 DOI:10.1016/S2666-5247(20)30172-5. (en anglais seulement)

18. Park M, Pawliuk C, Nguyen T, Griffitt A, Dix-Cooper L, Fourik N, Dawes M. Determining the period of communicability of SARS-CoV-2: A rapid review of the literature. medRxiv. 2020:2020.07.28.20163873. DOI:10.1101/2020.07.28.20163873. (en anglais seulement)
19. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness: A living systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020:2020.07.25.20162107. DOI:10.1101/2020.07.25.20162107. (en anglais seulement)
20. Fontana L, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of SARS-CoV-2: Review of current literature. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020 Oct 20:1-35. DOI:10.1017/ice.2020.1273. (en anglais seulement)
21. Walsh KA, Spillane S, Comber L, Cardwell K, Harrington P, Connell J, Teljeur C, Broderick N, de Gascun CF, Smith SM, Ryan M, O'Neill M. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. J Infect. 2020 Oct 10 DOI:10.1016/j.jinf.2020.10.009. (en anglais seulement)
22. Tirupathi R, Ramparas TR, Wadhwa G, Areti S, Kaur J, Salim S, Rabaan AA, Al-Tawfiq J. Viral dynamics in the upper respiratory tract (URT) of SARS-CoV-2. Infez Med. 2020 Dec 1;28(4):486-99. (en anglais seulement)
23. Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, Heneghan C. Viral cultures for COVID-19 infectious potential assessment - a systematic review. Clin Infect Dis. 2020 Dec 3 DOI:10.1093/cid/ciaa1764. (en anglais seulement)
24. Chen PZ, Bobrovitz N, Premji Z, Koopmans M, Fisman DN, Gu FX. Heterogeneity in transmissibility and shedding SARS-CoV-2 via droplets and aerosols. medRxiv. 2020:2020.10.13.20212233. DOI:10.1101/2020.10.13.20212233. (en anglais seulement)
25. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, Pearson CAB, Russell TW, Tully DC, Washburne AD, Wenseleers T, Gimma A, Waites W, Wong KLM, van Zandvoort K, Silverman JD, Diaz-Ordaz K, Keogh R, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edmunds WJ. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science. 2021 Mar 3 DOI:10.1126/science.abg3055. (en anglais seulement)
26. Felix AC, Vincente de Paula A, Ribeiro AC, da Silva FC, Inemami M, Costa AA, Leal COD, Figueiredo WM, Pannuti CS, Romano CM. Discontinuation of isolation for persons with COVID-19: Is 10 days really safe? medRxiv. 2021:2021.01.29.21250753. DOI:10.1101/2021.01.29.21250753. (en anglais seulement)
27. Marot S, Calvez V, Louet M, Marcelin AG, Burrel S. Interpretation of SARS-CoV-2 replication according to RT-PCR crossing threshold value. Clin Microbiol Infect. 2021 Jan 29 DOI:10.1016/j.cmi.2021.01.017. (en anglais seulement)
28. Piralla A, Ricchi M, Cusi MG, Prati P, Vicari N, Scarsi G, Gandolfo C, Anichini G, Terrosi C, Percivalle E, Vecchio Nepita E, Bergami F, Tallarita M, Di Martino R, Ferrari A, Rovida F, Lunghi G, Schiavo R, Baldanti F. Residual SARS-CoV-2 RNA in nasal swabs of convalescent COVID-19 patients: Is prolonged quarantine

- always justified? *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;102:299-302. DOI:10.1016/j.ijid.2020.10.072. (en anglais seulement)
29. Romero-Gómez MP, Gómez-Sebastian S, Cendejas-Bueno E, Montero-Vega M, Mingorance J, García-Rodríguez J. PMC7688433; ct value is not enough to discriminate patients harbouring infective virus. *J Infect*. 2020 Nov 25 DOI:10.1016/j.jinf.2020.11.025. (en anglais seulement)
30. Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, Grimaldier C, Hoang VT, Colson P, Raoult D, La Scola B. Correlation between 3790 qPCR positives samples and positive cell cultures including 1941 SARS-CoV-2 isolates. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 28 DOI:10.1093/cid/ciaa1491. (en anglais seulement)
31. Kim MC, Cui C, Shin KR, Bae JY, Kweon OJ, Lee MK, Choi SH, Jung SY, Park MS, Chung JW. Duration of culturable SARS-CoV-2 in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 27 DOI:10.1056/NEJMc2027040. (en anglais seulement)
32. Rodríguez-Grande C, Adán-Jiménez J, Catalán P, Alcalá L, Estévez A, Muñoz P, Pérez-Lago L, de Viedma DG. Inference of active viral replication in cases with sustained positive RT-PCRs for SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. 2020 Nov 25 DOI:10.1128/jcm.02277-20. (en anglais seulement)
33. Hogan CA, Huang C, Sahoo MK, Wang H, Jiang B, Sibai M, Holubar M, Mathew R, Zehnder J, Pinsky BA. Strand-specific reverse transcription PCR for detection of replicating SARS-CoV-2. *Emerging Infect Dis*. 2021 Feb;27(2):632-5. DOI:10.3201/eid2702.204168. (en anglais seulement)
34. Antar AAR, Yu T, Pisnic N, Azamfirei R, Tornheim JA, Brown DM, Kruczynski K, Hardick JP, Sewell T, Jang M, Church T, Walch SN, Reuland C, Bachu VS, Littlefield K, Park H, Ursin RL, Ganesan A, Kusemiju O, Barnaba B, Charles C, Prizzi M, Johnstone JR, Payton C, Dai W, Fuchs J, Massaccesi G, Armstrong DT, Townsend JL, Keller SC, Demko ZO, Hu C, Wang M, Sauer LM, Mostafa HH, Keruly JC, Mehta SH, Klein SL, Cox AL, Pekosz A, Heaney CD, Thomas DL, Blair PW, Manabe YC. Delayed rise of oral fluid antibodies, elevated BMI, and absence of early fever correlate with longer time to SARS-CoV-2 RNA clearance in a longitudinally sampled cohort of COVID-19 outpatients. medRxiv. 2021:2021.03.02.21252420. DOI:10.1101/2021.03.02.21252420. (en anglais seulement)
35. Vetter P, Eberhardt CS, Meyer B, Martinez Murillo PA, Torriani G, Pigny F, Lemeille S, Cordey S, Laubscher F, Vu DL, Calame A, Schibler M, Jacqueroz F, Blanchard-Rohner G, Siegrist CA, Kaiser L, Didierlaurent AM, Eckerle I. Daily viral kinetics and innate and adaptive immune response assessment in COVID-19: A case series. *mSphere*. 2020 Nov 11;5 DOI:10.1128/mSphere.00827-20. (en anglais seulement)
36. Folgueira MD, Luczkowiak J, Lasala F, Pérez-Rivilla A, Delgado R. Prolonged SARS-CoV-2 cell culture replication in respiratory samples from patients with severe COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb 22 DOI:10.1016/j.cmi.2021.02.014. (en anglais seulement)
37. Killerby ME, Ata Ur Rasheed M, Tamin A, Harcourt JL, Abedi GR, Lu X, Kujawski S, Shah MM, Kirking HL, Gold JAW, Salvatore PP, Coughlin MM, Whitaker B,

- Tate JE, Watson JT, Lindstrom S, Hall AJ, Fry AM, Gerber SI, Midgley CM, Thornburg NJ. Shedding of culturable virus, seroconversion, and 6-month follow-up antibody responses in the first 14 confirmed cases of COVID-19 in the United States. *J Infect Dis.* 2021 Mar 7 DOI:10.1093/infdis/jiab125. (en anglais seulement)
38. Owusu D, Pomeroy MA, Lewis NM, Wadhwa A, Yousaf AR, Whitaker B, Dietrich E, Hall AJ, Chu V, Thornburg N, Christensen K, Kiphibane T, Willardson S, Westergaard R, Dasu T, Pray IW, Bhattacharyya S, Dunn A, Tate JE, Kirking HL, Matanock A. Persistent SARS-CoV-2 RNA shedding without evidence of infectiousness: A cohort study of individuals with COVID-19. *J Infect Dis.* 2021 Feb 27 DOI:10.1093/infdis/jiab107. (en anglais seulement)
 39. Lewis NM, Duca LM, Marcenac P, Dietrich EA, Gregory CJ, Fields VL, Banks MM, Rispens JR, Hall A, Harcourt JL, Tamin A, Willardson S, Kiphibane T, Christensen K, Dunn AC, Tate JE, Nabity S, Matanock AM, Kirking HL. Characteristics and timing of initial virus shedding in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Utah, US. *Emerging Infect Dis.* 2020 Dec 4;27(2) DOI:10.3201/eid2702.203517. (en anglais seulement)
 40. Goyal A, Reeves DB, Cardozo-Ojeja E, Schiffer JT, Mayer BT. Viral load and contact heterogeneity predict SARS-CoV-2 transmission and super-spreading events. *Elife.* 2021 Feb 23;10 DOI:10.7554/eLife.63537. (en anglais seulement)
 41. Ke R, Zitzmann C, Ribeiro RM, Perelson AS. Kinetics of SARS-CoV-2 infection in the human upper and lower respiratory tracts and their relationship with infectiousness. *medRxiv.* 2020:2020.09.25.20201772. DOI:10.1101/2020.09.25.20201772. (en anglais seulement)
 42. Shrestha NK, Marco Canosa F, Nowacki AS, Procop GW, Vogel S, Fraser TG, Erzurum SC, Terpeluk P, Gordon SM. PMC7337652; distribution of transmission potential during non-severe COVID-19 illness. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 31;71(11):2927-32. DOI:10.1093/cid/ciaa886. (en anglais seulement)
 43. Cerami C, Rapp T, Lin F, Tompkins K, Basham C, Muller MS, Whittelsey M, Zhang H, Bhattarai Chhetri S, Smith J, Litel C, Lin K, Churiwal M, Khan S, Claman F, Rubinstein R, Mollan K, Wohl D, Premkumar L, Juliano JJ, Lin JT. High household transmission of SARS-CoV-2 in the United States: Living density, viral load, and disproportionate impact on communities of color. *medRxiv.* 2021:2021.03.10.21253173. DOI:10.1101/2021.03.10.21253173. (en anglais seulement)
 44. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Roberts Ch, Alemany A, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tobias A, Tebé C, Ballana E, Bassat Q, Baro B, Vall-Mayans M, G-Beiras C, Prat N, Ara J, Clotet B, Mitjà O. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: A cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2021 2021/02 DOI:10.1016/S1473-3099(20)30985-3. (en anglais seulement)
 45. Kawasuji H, Takegoshi Y, Kaneda M, Ueno A, Miyajima Y, Kawago K, Fukui Y, Yoshida Y, Kimura M, Yamada H, Sakamaki I, Tani H, Morinaga Y, Yamamoto Y. Transmissibility of COVID-19 depends on the viral load around onset in adult and symptomatic patients. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243597. DOI:10.1371/journal.pone.0243597. (en anglais seulement)

46. Kawasuji H, Takegoshi Y, Kaneda M, Ueno A, Miyajima Y, Kawago K, Fukui Y, Yoshida Y, Kimura M, Yamada H, Sakamaki I, Tani H, Morinaga Y, Yamamoto Y. Transmissibility of COVID-19 depends on the viral load around onset in adult and symptomatic patients. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243597. DOI:10.1371/journal.pone.0243597. (en anglais seulement)
47. Tian D, Lin Z, Kriner EM, Esneault DJ, Tran J, DeVoto JC, Okami N, Greenberg R, Yanofsky S, Ratnayaka S, Tran N, Livaccari M, Lampp M, Wong N, Tims S, Norton P, Scott J, Hu TY, Garry R, Delafontaine P, Hamm L, Yin X. SARS-CoV-2 load does not predict transmissibility in college students. *medRxiv*. 2021:2021.03.02.21252105. DOI:10.1101/2021.03.02.21252105. (en anglais seulement)
48. Lyngse FP, Mølbak K, Franck KT, Nielsen C, Skov RL, Kirkeby CT. Association between SARS-CoV-2 transmission risk, viral load, and age: A nationwide study in Danish households. *medRxiv*. 2021:2021.02.28.21252608. DOI:10.1101/2021.02.28.21252608. (en anglais seulement)
49. Ladoy A, Opota O, Carron P, 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. *medRxiv*. 2021:2021.02.16.21251641. DOI:10.1101/2021.02.16.21251641. (en anglais seulement)
50. Park JH, Jang JH, Lee K, Yoo SJ, Shin H. COVID-19 outbreak and pre-symptomatic transmission in pilgrim travelers who returned to Korea from Israel. *J Korean Med Sci*. 2020 Dec 14;35(48):e424. DOI:10.3346/jkms.2020.35.e424. (en anglais seulement)