

12 mai 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et rechute et réinfection

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Ses conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration. Suivant l'évolution de la situation, cette réponse rapide pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-86651-0 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19, rechute et réinfection. Québec, Qc : INESSS; 2020. 20 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19, rechute et réinfection

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur un repérage exhaustif des données publiées, une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

CONSTATS DE L'INESSS

En se basant sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, et malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS met en lumière les constats suivants :

- À ce jour, les données scientifiques disponibles sont insuffisantes pour déterminer s'il est possible qu'une personne rétablie d'une infection par le SARS-CoV-2 ait une rechute ou puisse être réinfectée par le virus.
 - Certains patients ont eu un résultat positif au test de détection du SARS-CoV-2 après s'être rétablis de la COVID-19.
 - Aucune étude ne permet de statuer sur la possibilité de réinfection par le SARS-Cov-2 chez les humains.
 - Une étude effectuée chez quatre macaques suggère que l'infection initiale par le SARS-Cov-2 protège l'hôte d'une infection subséquente.
 - Les études rapportant des données sur la réponse immunitaire à la suite d'une l'infection par le SARS-CoV-2 peuvent informer sur la susceptibilité des patients d'être protégés d'une réinfection. Une production d'anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-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.
 - Les Centers for Disease Control and Prevention aux États-Unis et l'Organisation Mondiale de la Santé stipulent qu'il n'existe actuellement pas de preuves scientifiques permettant de confirmer ou d'exclure la possibilité d'une réinfection.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Un clinicien a interpellé l'INESSS d'une potentielle rechute ou réinfection chez deux personnes précédemment atteintes de la COVID-19. Ces personnes s'étaient rétablies¹, avaient obtenu un résultat négatif au test de détection du SARS-CoV-2, puis ont vu une réapparition de certains symptômes quelques jours plus tard. Le résultat du test de détection du SARS-CoV-2 au moment de la réapparition des symptômes s'était avéré positif. En réaction à cette information, l'INESSS a réalisé une revue sommaire de la littérature afin de vérifier si une personne rétablie d'une infection par le SARS-CoV-2 puisse avoir une rechute ou une réinfection. La recherche de la littérature a été élargie aux autres coronavirus ayant causé des pandémies dans le passé (SARS-CoV-1 et MERS-CoV).

Questions d'évaluation :

1. Est-il possible qu'une personne rétablie d'une infection par le SARS-CoV-2 ait une rechute?
2. Est-il possible pour une personne rétablie d'une infection par le SARS-CoV-2 soit réinfectée par le virus?
3. Est-il possible qu'une personne rétablie d'une infection par le SARS-CoV-1 ou MERS-CoV ait une rechute ou une réinfection?

MÉTHODOLOGIE

Revue de littérature

Repérage des publications

Date de la recherche : 5 mai 2020

Mots-clés utilisés : « COVID-19 recurrence », « COVID-19 reinfection », « COVID-19 false negative », « COVID-19 test sensitivity » «SARS-Cov-1», «MERS-Cov».

Bases de données bibliographiques : PubMed, EMBASE. La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). La stratégie de repérage dans les bases de données bibliographiques est présentée à l'annexe 1. Les bases de données bioRxiv et medRxiv, qui regroupent des prépublications qui n'ont pas été révisées par les pairs ont également été consultées.

Sites web consultés : Recherche sur Google; sites web de différentes organisations. Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée, au moyen du moteur de recherche Google, en consultant les sites Web des agences et des organismes

¹ Selon l'INSPQ, une personne est considérée rétablie au moment de la levée des mesures d'isolement. Les critères pour la levée des mesures se trouvent à l'adresse suivante : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2986-tableau-levée-isolement-covid19>

d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec le thème des travaux (voir la liste en annexe 1).

Langues de publication: français et anglais.

Horizon de recherche : 2003 à 2020

Sélection des publications : Tous les documents, de la littérature scientifique ou grise, contenant des informations pertinentes sur la réinfection ou les rechutes à la suite d'une infection au SARS-CoV-2 ont été retenus. Les articles provenant des médias ont toutefois été exclus. La sélection des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un seul professionnel scientifique. Les bibliographies des documents retenus ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents.

Extraction des données et synthèse : L'extraction de l'information a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis. L'information extraite des documents retenus est présentée sous forme de tableau résumé (annexe 2), et sous forme de synthèse narrative.

Validation et assurance qualité

Une validation du contenu du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction des services de santé responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

Processus de participation

Consultation:

Aucune consultation d'experts n'a été effectuée pour cette réponse rapide.

SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Question d'évaluation #1

Est-il possible qu'une personne rétablie d'une infection par le SARS-CoV-2 ait une rechute?

État actuel des connaissances scientifiques

La recherche documentaire a permis de retenir 11 études, soit 6 études descriptives longitudinales, 4 séries de cas et une étude de cas (annexe 2, tableau 3) portant sur une rechute chez des personnes rétablies d'une infection au SARS-CoV-2. Toutes les études ont été menées en Chine. Les résultats rapportés sont les résultats des tests de détection du SARS-CoV-2 chez des patients dans les semaines suivant leur congé d'hôpital. En Chine, les critères pour qu'un patient atteint de la COVID-19 obtienne son

congé incluent l'obtention de deux résultats négatifs consécutifs au test de détection du SARS-CoV-2.

Dans les 6 études descriptives longitudinales retenues, le pourcentage de patients ayant eu un résultat positif après s'être rétablis de la COVID-19 a varié entre 5,7 % et 46 %. Dans l'ensemble des études repérées, le nouveau résultat positif survient dans les jours suivant le congé de l'hôpital (entre 4 et 18 jours pour les études qui rapportent cette donnée). Certaines études n'ont pas fourni de données en lien avec l'état clinique du patient au moment où il est redevenu positif pour le SARS-CoV-2. Dans les études qui fournissent ces données, la plupart des patients n'avaient aucune manifestation clinique ou radiologique suggérant que la maladie avait progressé depuis que le patient avait obtenu son congé de l'hôpital. Dans quelques cas, une toux légère était présente à la réadmission [Yuan *et al.*, 2020]. Dans d'autres cas, des anomalies radiologiques étaient toujours présentes [Dou *et al.*, 2020; Peng *et al.*, 2020; Yuan *et al.*, 2020].

Les résultats de plusieurs tests de détection du SARS-Cov-2 consécutifs chez des patients hospitalisés ont été rapportés dans des études chinoises [Li *et al.*, 2020c; Liang *et al.*, 2020; Xiao *et al.*, 2020]. Les auteurs de ces études indiquent que certains patients (jusqu'à 41 %) obtiennent un résultat positif après deux ou trois résultats négatifs consécutifs, et concluent que la sensibilité du test pourrait être à l'origine de cette variation du résultat dans le temps (annexe 2, tableau 3).

Positions des autres organisations en santé et instances gouvernementales

Aucune position n'a été repérée.

Question d'évaluation #2

Est-il possible pour une personne rétablie d'une infection au SARS-CoV-2 soit réinfectée par le virus?

État actuel des connaissances scientifiques

Aucune étude ayant pour objectif d'évaluer la réinfection par le SARS-CoV-2 chez l'humain n'a été repérée.

Une étude effectuée sur des macaques a été publiée récemment [Bao *et al.*, 2020]. Six macaques ont été infectés par le SARS-CoV-2, et quatre d'entre eux ont été infectés une seconde fois pendant leur convalescence (28 jours après l'infection initiale). Les macaques réinfectés n'ont montré aucune dissémination virale, aucune manifestation clinique et aucun changement histopathologique. Les auteurs concluent que l'infection initiale par le virus protège l'hôte d'une infection subséquente.

À défaut de données qui démontrent ou non la possibilité de réinfection chez l'humain, les études rapportant des données sur la réponse immunitaire à la suite d'une l'infection par le SARS-CoV-2 peuvent informer sur la susceptibilité des patients d'être protégés d'une réinfection. À cet égard, quatre études qui portent sur la production anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 ont été recensées. Dans l'une de ces études, les auteurs ont rapporté l'identification d'anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-Cov-2 dans les échantillons de lymphocytes B de 8 patients atteints de la COVID-19 [Ju

et al., 2020]. Dans une autre étude, la production d'anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-Cov-2 a été évaluée chez 172 patients [Wu *et al.*, 2020]. Les auteurs de cette étude rapportent une production d'anticorps neutralisants dirigés contre le virus 10 à 15 jours suivant l'infection et qui est soutenue jusqu'à 22 à 24 jours post-infection, sans toutefois fournir de données à plus long terme. Les auteurs soulignent qu'il existe une grande variabilité entre les individus en ce qui a trait aux niveaux d'anticorps produits puisqu'environ 30 % des patients rétablis ont développé de très faibles titres d'anticorps neutralisants. To et ses collaborateurs [2020] rapportent la production d'anticorps neutralisants chez 16 patients atteints de la COVID-19. Quant à Grzelak et ses collaborateurs [2020], ils rapportent la présence d'anticorps neutralisants chez 69 % des 51 patients hospitalisés qui ont participé à l'étude et ce, entre 5 et 14 jours après l'apparition de leurs symptômes. Ils rapportent aussi 29 % de séropositivité chez les patients asymptomatiques. Ces études suggèrent qu'une production d'anticorps neutralisant survient pendant l'infection par le SARS-CoV-2, mais des questions subsistent quant à la proportion de patients capables de produire ces anticorps et à la protection que ces anticorps leur confèrent contre une rechute ou une réinfection.

Positions des autres organisations en santé et instances gouvernementales

Trois positions d'organisations en santé et d'instances gouvernementales ont été repérées, soit une position du CDC², une position de l'OMS³ et une position du Alberta Health Services⁴ (annexe 2, tableau 5). Les trois organisations sont d'avis qu'il n'existe actuellement pas de preuves scientifiques permettant de confirmer ou d'exclure la possibilité d'une réinfection.

Question d'évaluation #3

Est-il possible qu'une personne rétablie d'une infection au SARS-Cov-1 ou MERS-Cov ait une rechute ou une réinfection?

État actuel des connaissances scientifiques

Aucune étude ayant pour objectif d'évaluer la réinfection par le SARS-CoV-1 ou le MERS-CoV chez l'humain n'a été repérée.

Quatre études qui portent sur la production anticorps dirigés contre le SARS-CoV-1 ou MERS-CoV ont également été recensées (annexe 2, tableau 6). En ce qui concerne le SARS-CoV-1, une étude menée auprès de 56 patients a démontré que les immunoglobulines de type G (IgG) et les anticorps neutralisants dirigés demeurent détectables dans le sérum de patients jusqu'à 16 mois et 24 mois post-infection, respectivement [Liu *et al.*, 2006]. Les résultats d'une autre étude, menée auprès de 176 patients, indiquent que les niveaux d'anticorps dirigés contre le virus sont maintenus pendant une période d'environ 2 ans, mais qu'ils diminuent significativement au cours de

² <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html> (consulté le 6 mai 2020)

³ <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19> (consulté le 6 mai 2020)

⁴ <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/ppih/if-ppih-covid-19-reinfection-rapid-review.pdf>

la troisième année [Wu *et al.*, 2007]. Les résultats d'une étude dans laquelle 23 patients ont été suivis pendant 6 ans indiquent qu'après cette période, les IgG spécifiques au SARS-CoV-1 ne sont plus détectables chez 21 patients [Tang *et al.*, 2011]. Chez ces 23 patients, aucune réponse de cellules B mémoires spécifiques à un antigène SARS-CoV-1 n'a été détectée. Quant au MERS-CoV, une étude a été identifiée et les résultats suggèrent que la réponse immunitaire demeurerait détectable pour environ un an après l'infection chez les patients qui avaient une atteinte sévère, mais qu'ils ne sont pas détectables chez les patients dont l'atteinte était légère [Choe *et al.*, 2017]. Ces données sont toutefois insuffisantes pour exclure la possibilité d'une réinfection à court terme par l'un de ces virus.

Positions des autres organisations en santé et instances gouvernementales

Le CDC¹ est d'avis qu'il est peu probable qu'une personne soit réinfectée par le MERS-CoV peu de temps après avoir été rétablie de l'infection primaire. Quant au Alberta Health Services, ils stipulent qu'un nombre limité d'études sur le MERS-CoV et le SARS-CoV-1 suggèrent une possibilité d'immunité contre la réinfection, mais que la durée de cette immunité est incertaine.

DISCUSSION

À ce jour, les données scientifiques disponibles sont insuffisantes pour déterminer si une personne qui obtient un résultat positif au test de détection du SARS-CoV-2 après avoir été rétablie et avoir eu un résultat négatif connaît une rechute ou une réinfection par le virus. Bien que démontrée pour d'autres coronavirus, aucune preuve montrant l'importance et la durée de cette immunité protectrice n'est encore disponible chez l'humain⁵. De plus, les données résumées dans ce document doivent être interprétées avec prudence en raison des nombreux biais que comportent les différentes études et de la provenance de certaines études, qui ont été repérées dans des bases de données qui rassemblent des prépublications non révisées par les pairs [An *et al.*, 2020; Bao *et al.*, 2020; Ju *et al.*, 2020]

Quelques hypothèses peuvent être émises concernant l'obtention d'un résultat positif après avoir eu un résultat négatif au test de détection du SARS-CoV-2. La fiabilité des tests pour la détection du SARS-CoV-2 pourrait être en cause. Le diagnostic est généralement confirmé par la détection moléculaire de l'ARN viral (RT-PCR) à partir de prélèvements nasopharyngés. Les éléments susceptibles de nuire à la fiabilité des résultats de détection moléculaire comportent entre autres : les charges virales insuffisantes, l'inactivation thermique ou chimique du virus, les erreurs d'identification des échantillons, les procédures inadéquates de collecte, de manipulation, de transport et d'entreposage des échantillons, la présence de substances interférentes, la contamination des échantillons, l'utilisation de tests insuffisamment validés, le dysfonctionnement des instruments analytiques. À cet égard, l'OMS stipule qu'un ou

⁵ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Serologie.pdf

plusieurs résultats négatifs n'excluent pas la possibilité d'une infection par le SARS-CoV-2⁶. Cette position concorde avec les résultats des études repérées, qui démontrent que certains patients atteints de la COVID-19 et hospitalisés peuvent obtenir un résultat positif après deux ou même trois résultats négatifs consécutifs [Li *et al.*, 2020c; Liang *et al.*, 2020; Xiao *et al.*, 2020]. La fiabilité des tests moléculaires pour la détection du SARS-CoV-2 est discutée plus amplement dans un document publié récemment par l'INESSS, intitulé *CODIV-19 et détection moléculaire du SARS-CoV-2 chez les individus asymptomatiques*⁷.

Une hypothèse voulant que le SARS-CoV-2 puisse entrer en latence ou en dormance aurait été soulevée par les CDC sud-coréens alors qu'ils rapportaient 91 patients ayant retesté positifs après avoir été rétablis⁸. Il n'y a cependant pas de preuves scientifiques qui appuient cette hypothèse. Quant à la possibilité de réinfection, les données actuellement disponibles ne permettent pas de la confirmer ou de l'exclure. Les patients atteints de la COVID-19 produiraient des anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2, mais environ 30 % d'entre eux auraient des titres très bas au moment d'obtenir leur congé de l'hôpital [Wu *et al.*, 2020]. Des données en lien avec le MERS-CoV suggèrent aussi que l'immunité protectrice varie entre les individus, puisqu'une étude a démontré que les personnes qui ont eu une atteinte légère n'ont plus d'anticorps détectables un an après l'infection [Choe *et al.*, 2017].

À ce jour, les données scientifiques disponibles sont insuffisantes pour déterminer si les deux personnes précédemment atteintes de la COVID-19 ont eu une rechute ou ont été réinfectées par le SARS-CoV-2.

⁶ <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

⁷ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_detection_moleculaire_individus_asymptomatiques.pdf

⁸ <https://www.jpost.com/breaking-news/coronavirus-91-recovered-cases-in-s-korea-test-positive-again-624262>

RÉFÉRENCES

- An J, Liao X, Xiao T, Qian S, Yuan J, Ye H, et al. Clinical characteristics of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. medRxiv 2020:2020.03.26.20044222.
- Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. bioRxiv 2020:2020.03.13.990226.
- Choe PG, Perera R, Park WB, Song KH, Bang JH, Kim ES, et al. MERS-CoV Antibody Responses 1 Year after Symptom Onset, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis* 2017;23(7):1079-84.
- Dou P, Zhang S, Wang C, Cai L, Liu Z, Xu Q, et al. Serial CT features in discharged COVID-19 patients with positive RT-PCR re-test. *Eur J Radiol* 2020;127:109010.
- Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel F, et al. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. medRxiv 2020:2020.04.21.20068858.
- Ju B, Zhang Q, Ge X, Wang R, Yu J, Shan S, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. bioRxiv 2020:2020.03.21.990770.
- Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, Xu H. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *Jama* 2020;
- Li J, Long X, Fang X, Zhang Q, Hu S, Lin Z, Xiong N. SARS-CoV-2 positivity in a discharged COVID-19 patient: A Case report. *Clin Microbiol Infect* 2020a;
- Li Y, Hu Y, Yu Y, Zhang X, Li B, Wu J, et al. Positive result of Sars-Cov-2 in faeces and sputum from discharged patient with COVID-19 in Yiwu, China. *J Med Virol* 2020b;
- Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, Yang C. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol* 2020c;
- Liang C, Cao J, Liu Z, Ge F, Cang J, Miao C, Luo J. Positive RT-PCR test results after consecutively negative results in patients with COVID-19. *Infect Dis (Lond)* 2020:1-3.
- Liu J, Xiao Y, Shen Y, Shi C, Chen Y, Shi P, et al. Detection of SARS-CoV-2 by RT-PCR in anal from patients who have recovered from coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020;
- Liu W, Fontanet A, Zhang PH, Zhan L, Xin ZT, Baril L, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis* 2006;193(6):792-5.
- Peng J, Wang M, Zhang G, Lu E. Seven discharged patients turning positive again for SARS-CoV-2 on quantitative RT-PCR. *Am J Infect Control* 2020;

- Tang F, Quan Y, Xin ZT, Wrarmert J, Ma MJ, Lv H, et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J Immunol* 2011;186(12):7264-8.
- Tang X, Zhao S, He D, Yang L, Wang MH, Li Y, et al. Positive RT-PCR tests among discharged COVID-19 patients in Shenzhen, China. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020:1-7.
- To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565-74.
- Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv* 2020:2020.03.30.20047365.
- Wu LP, Wang NC, Chang YH, Tian XY, Na DY, Zhang LY, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2007;13(10):1562-4.
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *J Med Virol* 2020;
- Ye G, Pan Z, Pan Y, Deng Q, Chen L, Li J, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect* 2020;80(5):e14-e7.
- Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis* 2020;
- Zhang B, Liu S, Dong Y, Zhang L, Zhong Q, Zou Y, Zhang S. Positive rectal swabs in young patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Infect* 2020;

ANNEXE 1 – Stratégies de repérage d'information

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire dans Pubmed

PubMed	
Date du repérage : mai 2020	
Limites : anglais, français	
#1	COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars 1[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR virus*[tiab]))
#3	((coronavirus*[ot] OR corona virus*[ot] OR pneumonia[ot] OR cov[ot] OR ncov[ot]) AND wuhan[ot]) OR ((coronavirus*[ot] OR corona virus*[ot]) AND 2019[ot]) OR 2019 ncov[ot] OR 2019-ncov[ot] OR 2019ncov[ot] OR china coronavirus[ot] OR china corona virus[ot] OR covid 19[ot] OR covid-19[ot] OR covid19[ot] OR ncov 2019[ot] OR new corona virus*[ot] OR new coronavirus*[ot] OR novel corona virus*[ot] OR novel coronavirus*[ot] OR sars corona virus 2[ot] OR sars coronavirus 2[ot] OR sars cov 2[ot] OR sars-cov-2[ot] OR sars 1[ot] OR sars2[ot] OR (severe acute respiratory[ot] AND syndrome[ot] AND (coronavirus 2[ot] OR corona virus 2[ot] OR cov2[ot])) OR syndrome cov 2[ot] OR (wuhan*[ot] AND (coronavirus*[ot] OR virus*[ot]))
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	Coronavirus Infections[majr] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[majr]
#6	coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR cov[ti] OR covs[ti] OR sars-cov[ti] OR sars[ti] OR sars1[ti] OR severe acute respiratory syndrome[ti]
#7	coronavirus*[ot] OR corona virus*[ot] OR cov[ot] OR covs[ot] OR sars-cov[ot] OR sars[ot] OR sars1[ot] OR severe acute respiratory syndrome[ot]
#8	viral pneumonia*[tiab] OR viral pulmonary infection*[tiab]
#9	viral pneumonia*[ot] OR viral pulmonary infection*[ot]
#10	#5 OR #6 OR #7
#11	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus[majr]
#12	mers[ti] OR ((middle east[ti] OR middle eastern[ti]) AND respiratory syndrome[ti])
#13	mers[ot] OR ((middle east[ot] OR middle eastern[ot]) AND respiratory syndrome[ot])
#14	#11 OR #12 OR #13
#15	#4 OR #10 OR #14
#16	diagnosed[tiab] OR exposed[tiab] OR hospitalised patient[tiab] OR hospitalised patients[tiab] OR hospitalized patient[tiab] OR hospitalized patients[tiab] OR past exposure[tiab] OR previous[tiab] OR recovered[tiab]
#17	diagnosed[ot] OR exposed[ot] OR hospitalised patient[ot] OR hospitalised patients[ot] OR hospitalized patient[ot] OR hospitalized patients[ot] OR past exposure[ot] OR previous[ot] OR recovered[ot]
#18	#16 OR #17
#19	#15 AND #18
#20	ill again[tiab] OR recrudescence[tiab] OR recurren*[tiab] OR reinfection*[tiab] OR re-infection*[tiab] OR relaps*[tiab] OR replicati*[tiab] OR sick again[tiab]
#21	ill again[ot] OR recrudescence[ot] OR recurren*[ot] OR reinfection*[ot] OR re-infection*[ot] OR relaps*[ot] OR replicati*[ot] OR sick again[ot]
#22	#20 OR #21

#23	antibody formati*[tiab] OR antibody producti*[tiab] OR antibody respons*[tiab]
#24	antibody formati*[ot] OR antibody producti*[ot] OR antibody respons*[ot]
#25	#23 OR #24
#26	host reactivit*[tiab] OR host respons*[tiab] OR immune respons*[tiab] OR immuno respons*[tiab] OR immunogenesis[tiab] OR immunologic respons*[tiab] OR immunorespons*[tiab]
#27	host reactivit*[ot] OR host respons*[ot] OR immune respons*[ot] OR immuno respons*[ot] OR immunogenesis[ot] OR immunologic respons*[ot] OR immunorespons*[ot]
#28	positive[tiab] OR stability[tiab] OR positive[ot] OR stability[ot]
#29	#26 OR #27 OR #28
#30	#22 OR #25 OR #29
#31	#19 AND #30
#32	#19 AND #30 English, French
#33	#19 AND #30 2003-2020; English, French

Tableau 2. Stratégie de recherche documentaire dans Embase

Embase	
Date du repérage : mai 2020	
Limites : Embase	
1	(((((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars 1 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2) OR (wuhan* AND (coronavirus* OR virus*))).ti,ab,kw.
2	(coronavirus* OR corona virus* OR cov OR covs OR sars-cov OR sars OR sars1 OR severe acute respiratory syndrome).ti,kw.
3	(viral pneumonia* OR viral pulmonary infection*).ti,ab,kw.
4	(mers OR ((middle east OR middle eastern) AND respiratory syndrome)).ti,kw.
5	OR/1-5
6	(diagnosed OR exposed OR hospitalised patient OR hospitalised patients OR hospitalized patient OR hospitalized patients OR past exposure OR previous OR recovered).ti,ab,kw
7	6 AND 7
8	(ill again OR recrudescence OR recurren* OR reinfection* OR re-infection* OR relaps* OR replicati* OR sick again).ti,ab,kw.
9	(antibody formati* OR antibody producti* OR antibody respons*).ti,ab,kw.
10	(host reactivit* OR host respons* OR immune respons* OR immuno respons* OR immunogenesis OR immunologic respons* OR immunorespons*).ti,ab,kw
11	(positive OR stability).ti,ab,kw.
12	OR/9-12
13	8 AND 13
14	Limit 14 to embase
15	Limit 15 to (english or french)
16	Limit 16 to yr=2003-Current

Sites web consultés

Agence de santé publique (Québec, Canada, France)
Sites web de ministères de la santé d'autres pays (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France)
Alberta Health Services
Centers for disease control aux États-Unis
Organisation mondiale de la santé
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
Agence canadienne des médicaments et des technologies/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (ACMTS/CADTH)
Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)
Centre fédéral d'expertise en santé (KCE)
Haute Autorité de Santé (HAS)
Health Quality Ontario (HQO)
Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)
Institute for Clinical Evaluative Sciences
Institute of Health Economics (IHE)
International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
New Zealand Guidelines Group (NZGG)
NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

ANNEXE 2 – TABLEAUX D’EXTRACTION DES DONNÉES

Tableau 3. Caractéristiques des études et résultats sur la possibilité de rechute chez des personnes rétablies d’une infection au SARS-CoV-2

Auteurs, date	Pays	Devis d’études	Population	Suivi	Résultats et conclusions des auteurs
[An <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Étude descriptive longitudinale prospective	262 patients rétablis de la COVID-19	Suivi des patients après congé d’hôpital avec test de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR) sur échantillons de selles et du nasopharynx	<ul style="list-style-type: none"> • 38 patients ont eu un résultat positif pendant le suivi de 14 jours • Lorsqu’ils ont été réadmis à l’hôpital, les patients redevenus positifs pour le SARS-CoV-2 n’avaient aucune manifestation clinique, radiologique ou biochimique suggérant une progression de la maladie depuis leur congé d’hôpital • Les auteurs remarquent que le phénomène se produit généralement chez des patients jeunes et dont l’état clinique n’était pas sévère
[Dou <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Série de cas	2 patients rétablis de la COVID-19	Suivi des patients après congé d’hôpital avec test de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR) sur échantillons de selles et de l’oropharynx	<ul style="list-style-type: none"> • Les deux patients ont eu un résultat de RT-PCR positif 17 jours après leur congé de l’hôpital (échantillons de selles et oropharynx) • Les résultats de tomodensitométrie au moment du suivi montraient toujours des lésions
[Lan <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Série de cas	4 patients rétablis de la COVID-19	Suivi des patients après congé d’hôpital avec test de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR) sur échantillons de l’oropharynx	<ul style="list-style-type: none"> • Les 4 patients ont eu un résultat de RT-PCR positif au suivi (entre 5 et 13 jours après le congé) • Pas de manifestations cliniques ou radiologique suggérant une progression de la maladie depuis leur congé de l’hôpital
[Li <i>et al.</i> , 2020a]	Chine	Étude de cas	1 patients rétablis de la COVID-19	Suivi des patients après congé d’hôpital avec test de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR) sur échantillons du nasopharynx)	<ul style="list-style-type: none"> • Le patient a obtenu des résultats de RT-PCR positifs à 14 et 18 jours après son congé de l’hôpital • Pas de manifestations cliniques suggérant une progression de la maladie depuis le congé de l’hôpital
[Li <i>et al.</i> , 2020b]	Chine	Étude descriptive longitudinale prospective	13 patients rétablis de la COVID-19	Suivi des patients après congé d’hôpital avec test de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR) sur échantillons de selles et d’expectorations induites	<ul style="list-style-type: none"> • 2 patients avaient un résultat positif dans leur échantillon de selles au moment du congé • 4 patients ont eu des résultats positifs dans leur échantillon d’expectorations induites entre 5 et 14 jours après le congé

					<ul style="list-style-type: none"> • Pas de manifestations cliniques ou radiologiques suggérant une progression de la maladie depuis leur congé de l'hôpital
[Liu <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Étude descriptive longitudinale prospective	69 patients rétablis de la COVID-19	Suivi des patients après congé d'hôpital avec test de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR) sur échantillons de selles et du nasopharynx	<ul style="list-style-type: none"> • 4 patients ont eu un résultat de RT-PCR positif entre 4 et 12 jours après leur congé d'hôpital (3 positifs pour l'échantillon du nasopharynx, 1 positif dans les selles) • Pas de données sur l'état clinique des patients au moment du résultat de RT-PCR positif
[Peng <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Série de cas	7 patients rétablis de la COVID-19	Suivi des patients après congé d'hôpital avec test de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR) sur échantillons de selles et de l'oropharynx	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients ont obtenu un résultat positif au test de détection du SARS-CoV-2 dans les deux semaines suivant leur congé de l'hôpital • Pas de manifestations cliniques suggérant une progression de la maladie depuis leur congé de l'hôpital • 2 des 7 patients avaient des anomalies radiologiques au moment de la réadmission
[Tang <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Étude descriptive longitudinale prospective	209 patients rétablis de la COVID-19	Suivi des patients après congé d'hôpital avec test de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR) sur échantillons de selles et de l'oropharynx	<ul style="list-style-type: none"> • 9 patients positifs dans l'échantillon de l'oropharynx pendant le suivi • 13 patients positifs dans l'échantillon de selles pendant le suivi • Temps moyen entre le congé d'hôpital et le nouveau résultat positif : 4,7 jours • Pas de données sur l'état clinique des patients au moment du résultat positif au test de détection du SARS-CoV-2
[Ye <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Étude descriptive longitudinale rétrospective	55 patients rétablis de la COVID-19	Examen des données cliniques et des résultats des tests de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR) sur échantillons de l'oropharynx	<ul style="list-style-type: none"> • 5 patients ont obtenu un résultat positif au test de détection du SARS-CoV-2 (échantillon de l'oropharynx) après leur congé de l'hôpital • Pas de données sur l'état clinique des patients au moment du résultat positif au test de détection du SARS-CoV-2
[Yuan <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Étude descriptive longitudinale prospective	172 patients rétablis de la COVID-19	Suivi des patients après congé d'hôpital avec test de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR) sur échantillons de selles et du nasopharynx	<ul style="list-style-type: none"> • 25 patients positifs (14 dans l'échantillon de selles et 11 dans l'échantillon du nasopharynx) • Nouveau résultat positif en moyenne 5,2 jours après le congé d'hôpital et 7,3 jours après le dernier résultat RT-PCR négatif • 8 patients avaient une toux légère au moment de la réadmission

					<ul style="list-style-type: none"> • 20 patients n'avaient aucune manifestation radiologique suggérant une progression de la maladie depuis le congé de l'hôpital
[Zhang <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Série de cas	7 patients rétablis de la COVID-19	Suivi des patients après congé d'hôpital avec test de détection du SARS-CoV-2* (RT-PCR) sur échantillons de selles et de l'oropharynx	<ul style="list-style-type: none"> • Les 7 patients ont eu un résultat positif au test de détection du SARS-CoV-2, entre 7 et 11 jours après avoir eu leur congé d'hôpital • 6 patients avaient un échantillon de selles positif et 1 patient avait un échantillon de l'oropharynx positif • Pas de manifestations cliniques ou radiologiques suggérant une progression de la maladie depuis leur congé de l'hôpital
[Li <i>et al.</i> , 2020c]	Chine	Étude descriptive longitudinale	610 patients hospitalisés et qui ont eu un diagnostic de COVID-19 basé sur leur tableau clinique	Plusieurs tests RT-PCR consécutifs chez chaque patient	<ul style="list-style-type: none"> • Le taux de faux négatifs au premier test a été de 63 %, et celui du deuxième test a été de 73 % • Certains patients ont eu un test positif après deux ou trois tests négatifs consécutifs • Les résultats du test chez un même patient peuvent être très variables pendant le cours de la maladie et la convalescence • Deux tests négatifs consécutifs sont potentiellement insuffisants comme critère pour donner au patient son congé de l'hôpital
[Liang <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Étude descriptive longitudinale	22 patients atteints de la COVID-19 et hospitalisés	Plusieurs tests RT-PCR consécutifs chez chaque patient, à des intervalles de 24h ou plus	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats du test chez un même patient peuvent être très variables pendant le cours de la maladie et la convalescence • 9 patients ont eu un résultat positif après deux ou trois résultats négatifs consécutifs
[Xiao <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Étude descriptive longitudinale	70 patients atteints de la COVID-19 et hospitalisés	Plusieurs tests RT-PCR consécutifs chez chaque patient	<ul style="list-style-type: none"> • 15 patients ont eu un résultat positif après deux résultats négatifs consécutifs

*Les critères pour obtenir son congé étaient en accord avec les lignes directrices chinoises en vigueur : température normale depuis au moins 3 jours, amélioration significative des symptômes respiratoires, amélioration significative des lésions pulmonaires à la tomographie et au moins 2 résultats négatifs consécutifs au test de détection du SARS-Cov-2.

Tableau 4. Caractéristiques des études et résultats sur la possibilité de réinfection chez des personnes ou animaux rétablis d'une infection au SARS-CoV-2

Auteurs (date)	Pays	Devis d'études	Population	Intervention/suivi	Résultats et conclusions des auteurs
[Bao <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Étude sur des animaux	6 macaques	Réinfection de 4 macaques au SARS-CoV-2 pendant la période de convalescence (28 jours après l'infection initiale)	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de dissémination virale, de manifestations cliniques et de changements histopathologiques après la réinfection • Augmentation du titre d'anticorps contre le SARS-CoV-2 14 jours après la seconde infection • Les auteurs concluent qu'une infection primaire au SARS-CoV-2 protège d'une seconde infection
[Ju <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Étude transversale	8 patients atteints de la COVID-19	Caractérisation des anticorps monoclonaux des cellules B circulantes des patients	Identification d'anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 dans les échantillons de cellules B circulantes des patients
[Wu <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Étude descriptive longitudinale	172 patients atteints de la COVID-19 avec un parcours clinique léger	Mesure des niveaux d'anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 dans le plasma des patients	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients atteints de la COVID génèrent des anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 dès 10 à 15 jours suivant l'infection • Grande variabilité des niveaux d'anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 entre les patients • Environ 30 % des patients rétablis avaient des titres très bas d'anticorps neutralisants à leur départ de l'hôpital
[To <i>et al.</i> , 2020]	Chine	Étude de cohorte observationnelle	23 patients (Sérum disponible chez 16 patients) confirmés COVID-19	Mesure des niveaux d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 dans le sérum des patients	<ul style="list-style-type: none"> • Séroconversion 14 jours ou plus suivant l'apparition des symptômes • Corrélation entre ELISA et tests de neutralisation : IgG anti-NP : $R^2 = 0,96$, IgG anti-RBD : $R^2 = 0,99$. IgM anti-NP : $R^2 = 0,87$; IgM anti-RBD : $R^2 = 0,88$
[Grzelak <i>et al.</i> , 2020]	France	Étude descriptive longitudinale	491 patients pré-épidémie : 51 hospitalisés 209 asymptomatiques 200 donneurs de sang	Évaluation de la séroprévalence de SARS-CoV-2 au sein de différents sous-groupes de la population	<ul style="list-style-type: none"> • Les auteurs ont rapporté une corrélation entre les tests ELISA et les tests de pseudoneutralisation • Prévalence d'anticorps chez les patients hospitalisés : 69 % (65 % - 72 %) • Prévalence d'anticorps chez les personnes asymptomatiques : 32 % (27 % - 36 %) • Prévalence d'anticorps chez les donneurs de sang : 3 % (0 % - 3 %) • La corrélation entre les tests ELISA et le test de pseudoneutralisation variait entre 0,88 et 0,9.

Tableau 5. Positions de diverses autorités sur la possibilité de réinfection

Agence, organisme ou autorité de santé	Position
<p>CDC (États-Unis)⁹ Le 4 mai 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Il est peu probable que les patients atteints de MERS-CoV soient réinfectés peu de temps après leur rétablissement • Pas de preuves qu'une immunité similaire existe chez les patients qui ont contracté la COVID-19
<p>Organisation mondiale de la santé¹⁰ Le 8 avril 2020</p>	<p>Il n'y a actuellement aucune preuve que les patients ont des anticorps qui leur confèrent une protection contre une réinfection par le SARS-Cov-2</p>
<p>Alberta Health Services¹¹ Le 8 avril 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Il n'y a actuellement pas de preuves permettant de confirmer ou d'exclure la possibilité de réinfection chez les patients rétablis de la COVID-19 • Un nombre limité d'études sur le MERS-Cov et le SARS-CoV-1 suggèrent une possibilité d'immunité contre la réinfection, mais la durée de cette immunité est incertaine

⁹ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html> (consulté le 6 mai 2020)

¹⁰ <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19> (consulté le 6 mai 2020)

¹¹ <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/ppih/if-ppih-covid-19-reinfection-rapid-review.pdf>

Tableau 6. Caractéristiques des études et résultats sur la possibilité de réinfection au SARS-CoV-1 au MERS-CoV

Auteurs (date)	Pays	Devis d'études	Population	Suivi	Résultats et conclusions des auteurs
[Liu <i>et al.</i> , 2006]	Chine	Étude descriptive longitudinale	56 patients atteints du SARS	Mesure des titres d'Ig et d'anticorps neutralisants à 1, 4, 7, 10, 16 et 24 mois après l'apparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • Les titres d'Ig et d'anticorps neutralisants corrèlent ensemble, atteignent un maximum à 4 mois après l'infection et diminuent par la suite • Les IgG sont demeurées détectables jusqu'à 16 mois • Les anticorps neutralisants sont demeurés détectables pendant tout le suivi
[Wu <i>et al.</i> , 2007]	Chine	Étude descriptive longitudinale	176 patients atteints du SARS	Mesure des titres d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-1 à 6 mois et 1, 2 et 3 ans après l'apparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • Les niveaux d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-1 sont demeurés stables jusqu'à 2 ans, puis ont diminué significativement au cours de la troisième année
[Tang <i>et al.</i> , 2011]	Chine	Étude descriptive longitudinale	23 patients atteints du SARS	Évaluation de la réponse immunitaire jusqu'à 6 ans après l'infection	<ul style="list-style-type: none"> • Après 6 ans, les IgG dirigés contre le SARS-CoV-1 étaient non détectables chez 21 patients • Pas de réponse de lymphocytes B mémoires détectée chez les 23 patients • Lymphocytes T mémoires répondant à divers antigènes du SARS-CoV-1 détectés chez 14 patients
[Choe <i>et al.</i> , 2017]	Corée du Sud	Étude descriptive longitudinale	11 patients atteints du MERS	Mesure des titres d'anticorps jusqu'à 1 an après l'infection	<ul style="list-style-type: none"> • Les anticorps sont demeurés détectables jusqu'à 1 an après l'infection chez les patients qui avaient eu une atteinte sévère, mais leurs niveaux avaient diminué • Pas d'anticorps détectables chez les patients qui avaient eu une atteinte légère



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

