

ARTICLE ORIGINAL

Evaluation du portage viral du SARS-CoV2 sur prélèvement nasopharyngé après trois périodes d'isolement différentes de 14, 10 et 5 jours

Evaluation of SARS-CoV2 viral carriage on nasopharyngeal swab after three different isolation periods of 14, 10 and 5 days

Eya Samaali^{1,2}
Mariem Gdoura^{1,2,3}
Amira Chortani⁴
Donia Sahli¹
Habib Halouani¹
Amal Chaabouni¹
Amel Sadraoui^{2,3}
Walid Hammemi^{2,3}
Henda Touzi^{2,3}
Zina Medeb^{2,3}
Nahed Hogga^{2,3}
Henda Triki^{2,3}

- ¹ Faculté de Pharmacie de Monastir, Université de Monastir, Monastir 5000, Tunisie
- ² Laboratoire de Virologie Clinique, Institut Pasteur de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis 1002, Tunisie
- ³ Laboratoire de recherche «Virus, Vecteurs et Hôtes: Approche « One Health » et innovation technologique pour une santé meilleure » LR20IPT02, Institut Pasteur de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis 1002, Tunisie
- ⁴ Institut Supérieur des Technologies Médicales de Tunis, Université de Tunis El Manar, Tunis 1068, Tunisie

Soumis le 6 septembre 2022
accepté le 19 février 2023

Auteur correspondant :
Dr Eya Samaali

Adresse :
Laboratoire de Virologie Clinique,
Institut Pasteur de Tunis, Université
Tunis El Manar, Tunis 1002, Tunisie

Courriel :
eyasamaali18@gmail.com

Résumé

Introduction : Au cours de la pandémie COVID-19, la Tunisie s'est alignée aux recommandations internationales en termes de stratégies de dépistage, d'isolement et de levée d'isolement. Au fil des différentes poussées épidémiologiques, la période d'isolement a été baissée à deux reprises, de 14 à 10 jours, dans un premier temps, en novembre 2021, puis de 10 à 5 jours, dans un deuxième temps, en janvier 2022. Nous nous sommes proposés d'évaluer la clairance virale à la fin de ces différentes périodes d'isolement et de discuter nos résultats en fonction des variants du SARS-CoV2 qui circulent et de l'avancement de la vaccination anti-SARS-CoV2.

Matériel et méthodes :

Nous avons mené une étude prospective entre le 1^{er} septembre 2020 et le 31 mars 2022 sur 3 groupes du personnel de l'Institut Pasteur de Tunis et leurs membres de famille, infectés au SARS-CoV2. Les 3 groupes G1, G2 et G3 ont été prélevés après l'achèvement de la période d'isolement en vigueur ; de 14, 10 et 5 jours, respectivement. Il s'agit de prélèvements nasopharyngés qui ont été testés par RT-PCR en temps réel au laboratoire de virologie clinique de l'IPT. Les résultats des RT-PCR et les valeurs de Ct ont été analysés statistiquement par le logiciel SPSS.

Résultats : Un total de 128 patients a été inclus dans cette étude et répartis comme suit : n=46 pour G1, n=44 pour G2 et n=38 pour G3. La proportion des patients négatifs est plus importante dans G1 tandis que la proportion des positifs est la plus importante dans G3. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les proportions de positifs ayant des valeurs de Ct <30 entre le G1 et le G2. Pour le G1, la moyenne des valeurs de Ct est de 33,7±2,9, pour le G2, la moyenne des valeurs de Ct est de 28,8±2,7, et pour le G3, la moyenne des valeurs de Ct est de 22,8±4,5. Les différences sont significatives d'un groupe à l'autre.

Discussion : Nos résultats suggèrent que le fait d'isoler les patients pendant 10 jours garantissait une reprise des activités avec un portage viral très faible associé à un risque de dissémination viral négligeable. Toutefois, la reprise après 5 jours semble constituer un risque de contagion non négligeable, sachant que le variant Omicron et ses sous-variants qui circulaient sont extrêmement contagieux dans un contexte d'immunité de groupe incomplète.

Mots-clés : SARS-CoV2, pandémie, COVID-19, isolement, vague, variants, clairance virale

Abstract

Introduction: During the COVID-19 pandemic, Tunisia aligned with international recommendations in terms of screening, isolation, and release strategies. During the different epidemiological outbreaks, the isolation period has been reviewed twice, from 14 to 10 days, in a first step, in November 2021, and from 10 to 5 days, in a second step, in January 2022. We proposed to assess viral clearance at the end of these different isolation periods and to discuss our results in relation to circulating SARS-CoV2 variants while contextualizing with the vaccine context.

Materials and methods: We conducted a prospective study between September 1, 2020, and March 31, 2022, on 3 groups of patients. The 3 groups G1, G2 and G3 were collected after the completion of the current isolation period: 14, 10 and 5 days, respectively. These nasopharyngeal swabs were tested by real-time RT-PCR at the clinical virology laboratory of the IPT. RT-PCR results and Ct values were statistically analyzed by SPSS software.

Results: A total of 128 patients were included in this study distributed as follows: n=46 for G1, n=44 for G2 and n=38 for G3. The proportion of negative patients at the end of isolation was the highest in G1 while the proportion of positive patients was the highest in G3. No significant difference was found between the proportions of positives with Ct values <30 between G1 and G2. The average of Ct values was 33,7 ± 2,9, 28,8 ± 2,7 and 22,8±4,5 for G1, G2 and G3, respectively. The differences were statistically significant from one group to another.

Discussion: Our results suggest that isolating patients for 10 days guaranteed a resumption of activities with very low viral carriage associated with a negligible risk of viral dissemination. However, the recovery after 5 days appeared to be risky, knowing that the Omicron variant and its circulating sub-variants are extremely contagious in a context of incomplete herd immunity.

Keywords: SARS-CoV2, pandemic, COVID-19, isolation, wave, variants, viral clearance

INTRODUCTION

A l'instar de tous les pays du monde, la Tunisie n'a pas été épargnée par la pandémie COVID-19, une maladie causée par le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV2). Le premier cas importé a été détecté le 2 mars 2020, il a été rapidement suivi par une première vague épidémique de cas contacts avec des cas importés. En effet, la vague a été très efficacement jugulée grâce à des mesures d'isolement drastiques reposant principalement sur l'application d'un confinement général de la population. Au début, on appliquait un isolement obligatoire des patients COVID-19 positifs dans des centres de confinement contrôlés par les autorités sanitaires tunisiennes. Suivant les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le patient ne peut quitter le centre qu'après y avoir séjourné 14 jours au minimum suivis de l'obtention de deux tests négatifs de réaction de polymérisation en chaîne précédée par une transcription réverse en temps réel (RT-PCR), espacés de 24 à 48h d'intervalle. Ces mesures n'ont pas tardé à avoir des conséquences négatives sur le plan économique et social (1, 2). Par ailleurs, les laboratoires référents de virologie clinique sur tout le territoire tunisien ont dû gérer un très grand nombre de tests RT-PCR quotidiennement, sans oublier les obstacles d'approvisionnement rencontrés devant la fermeture des frontières de plusieurs pays ainsi que la pénurie mondiale des réactifs d'extraction et d'amplification.

Tenant compte de cette crise mondiale sans précédent et en ayant de plus en plus de connaissances scientifiques en matière de dynamique virale, de contagiosité et de transmission, les instances sanitaires internationales comme l'OMS n'ont pas cessé de discuter de la pertinence de cette stratégie d'isolement et de levée d'isolement et ont révisé à la baisse le nombre de jours d'isolement tout en annulant les tests RT-PCR de contrôle à la fin d'isolement(3).

Conformément aux recommandations internationales, la période d'isolement en Tunisie est passée de 14 à 10 jours en Novembre 2021, dans un premier temps, ce qui correspondait à la deuxième vague épidémiologique (4), puis à 5 jours, en Janvier 2022, dans un deuxième temps, ce qui correspondait à la cinquième vague épidémique (5). Etant donné l'abandon des tests RT-PCR de contrôle, on ignorait la durée de la persistance du portage viral chez les patients COVID-19 positifs à l'achèvement de la période d'isolement réglementaire. Hormis certaines études prospectives de suivi de la dynamique virale sur un échantillon présélectionné de patients, surtout du milieu hospitalier, la littérature reste pauvre.

Dans cette optique, nous nous sommes proposés de mener une étude prospective pour le suivi de la dynamique de la charge virale à l'achèvement de la période d'isolement de 14 jours, puis l'étude a été poursuivie

quand cette période a été remplacée par 10 jours dans un premier temps puis par 5 jours. On a ainsi travaillé sur trois groupes de patients différents. Notre objectif était d'évaluer la proportion de patients encore positifs après l'écoulement de la période d'isolement et de discuter les durées des périodes d'isolement tout en tenant compte des variants circulant et de l'avancement de la vaccination anti-SARS-CoV2.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au laboratoire de Virologie Clinique de l'Institut Pasteur de Tunis (IPT) entre le 1^{er} septembre 2020 et le 31 mars 2022. L'étude a été menée auprès du personnel de l'IPT et des membres de leur famille (ascendants, conjoints et descendants) ayant été diagnostiqués COVID-19 positifs par RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé. Ces patients ont été dépistés soit à la suite de l'apparition de signes cliniques évocateurs de la COVID-19 soit dans le cadre du dépistage dans les contacts des cas positifs. Trois groupes de patients sur trois vagues épidémiques différentes ont été sélectionnés. Ces patients reviennent pour une RT-PCR de contrôle dès que la période d'isolement en application est achevée, en tolérant au maximum 48h de plus pour faire ce contrôle. Le groupe 1 (G1) a été suivi au cours de la deuxième vague épidémique quand on appliquait à l'IPT la période d'isolement de 14 jours ; le groupe 2 (G2) a été suivi au cours de la troisième et la quatrième vague épidémique, lorsque la période d'isolement de 10 jours était de rigueur et le groupe 3 (G3) a été suivi au cours de la cinquième vague épidémique lorsque cette dernière était de 5 jours. La Figure 1 représente la période correspondant à chaque groupe de patients projetée en fonction des différentes vagues que la Tunisie a connues (6).

Tous les patients ont été adressés à la salle de prélèvement de l'IPT pour bénéficier d'un prélèvement nasopharyngé, ils étaient appelés à remplir une fiche de renseignement regroupant les données sociodémographiques et à signer un consentement pour participer à l'étude. Ont été exclus de l'étude tous les patients qui ont refusé de participer, qui n'ont pas signé le consentement, qui n'ont pas eu une RT-PCR de contrôle ainsi que ceux ayant eu une RT-PCR de contrôle très tardive par rapport à la fin de la période d'isolement. Les prélèvements ont été acheminés en triple emballage au laboratoire de biosécurité niveau 3 (P3) de l'IPT. L'extraction de l'ARN viral a été réalisée par le kit QIAamp viral RNA mini (QIAGEN[®], Allemagne). L'amplification et la détection des gènes spécifiques du SARS-CoV2 ont été effectuées sur le thermocycleur BIO-RAD, CFX96[™]. Pour les prélèvements des G1 et G2, un protocole monoplex maison recommandé par l'OMS a été utilisé, c'est le HKU (Hong Kong University) (7) ciblant

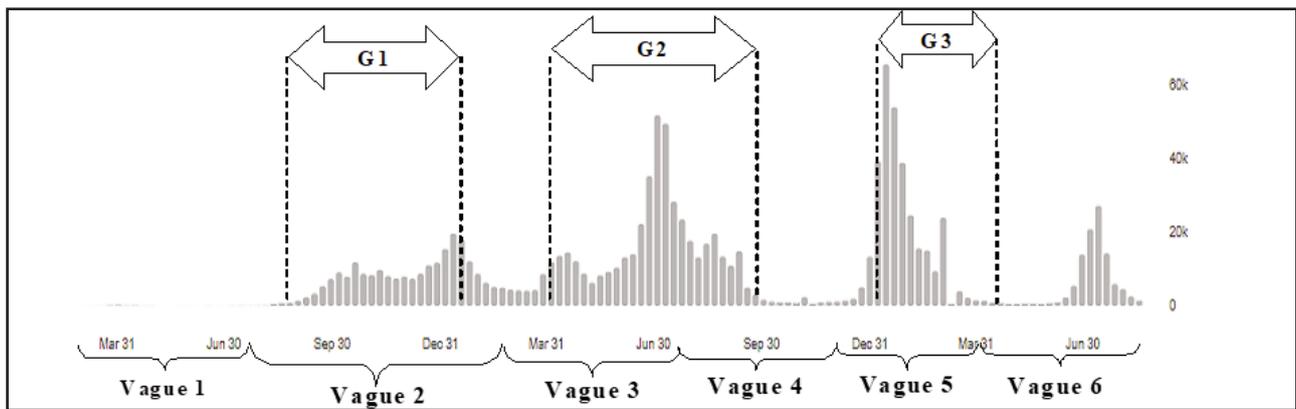


Figure 1 :Les trois groupes de patients suivi dans l'étude prospective

les gènes N (nucléocapside) et ORF1b (Open Reading Frame). Chacune des réactions est effectuée en mono-plex et ce test ne présente pas de contrôle interne. La limite de détection de ce test est de 10 copies/mL (8). Pour les prélèvements du G3, et vu l'épuisement du test HKU, un test commercial le BioSpeedy® (BIOEKSEN®, Turquie) approuvé par la Food and Drug Administration a été utilisé (9). Celui-ci cible, en multiple le gène N, le gène ORF1ab spécifique du SARS-CoV2 tout comme le HKU mais en plus le gène de la ribonucléase P (Rnase P) humain considéré comme contrôle interne endogène. Ce test est multiplexe et sa limite de détection est de 20 copies/mL, comparable au test HKU (10). Un résultat est considéré comme positif lorsque la cible génomique spécifique est amplifiée en donnant une courbe sigmoïde typique coupant la ligne seuil à un cycle *threshold* (Ct) inférieur à 40. Pour les

besoins de cette étude, nous avons également collecté les informations en rapport avec les variants qui circulent en Tunisie et l'état d'avancement en matière de vaccination pour les trois périodes.

Tous les résultats ont été saisis sur une feuille de calcul SPSS qui a permis d'établir les calculs de pourcentages, de proportions, de moyennes, de déviations standards, de faire le test Chi2 de comparaison de proportion et de comparaison de moyennes, de tracer les différentes figures. Une valeur de *p* inférieure à 0,05 a été retenue comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Un total de 128 patients a été inclus dans cette étude répartis comme suit : n=46 pour G1, n=44 pour G2 et n=38 pour G3. Le tableau 1 résume les données socio-démographiques des patients recrutés ainsi que leur

Tableau 1 : les données socio-démographiques des patients et leur période de confinement

	Groupe 1	Groupe2	Groupe 3
Nombre de patients	46	44	38
Sexe des patients	Femmes : 73,9% (n=34) Hommes : 26,1% (n=12)	Femmes : 68,2% (n=30) Hommes : 31,8% (n=14)	Femmes : 71,1% (n=27) Hommes : 28,9% (n=11)
Sex-ratio F/M	0,35	0,46	0,4
Age moyen des patients	Moyen : 47,7 ans ±σ 14,9 Médiane : 42 [12, 82]	Moyen : 42,3 ans ±σ 15,8 Médiane : 40 [16, 75]	Moyen : 37,9 ans ± 14,7 Médiane : 34 [16, 74]
Durée de l'étude	4 mois	5 mois	3 mois
Période de l'étude	01 Sept - 31 Décembre 2020	01 Avril - 31 Aout 2021	01 Janvier – 31 Mars 2022
Variant majoritairement circulants	Seconde vague (10) : Beta B.1.351 et beaucoup d'autres variants d'intérêt	Troisième vague (10) : VOC : Alpha B.1.1.7, Zeta P.2, Delta VOI : A.27	Quatrième vague (11) VOC : Delta Omicron BA.1 Omicron BA.2 Omicron BA.4 Omicron BA.5
Période de confinement obligatoire selon la réglementation en vigueur		10 jours (5)	5 jours (6)
Vaccination	Pas encore en Tunisie	Début de la vaccination du personnel de la santé et les groupes prioritaires, organisation de xxx campagnes de vaccination par plusieurs types	Vaccination généralisée (12)

VOI : Variant of interest, VUM : variant under monitoring, VOC : variant of concern

période d'isolement. Les 3 groupes sont composés de plus de femmes que d'hommes, reflétés par des *sex ratios* M/F inférieurs à 1 (0,35; 0,46 et 0,4 pour G1, G2 et G3 respectivement). La distribution des sexes est similaire entre les 3 groupes ($p>0,05$). Pour les âges, il s'agit de 3 groupes de patients qui sont majoritairement des adultes jeunes avec des moyennes d'âges statistiquement similaires entre G1 et G2 et entre G2 et G3 ($p>0,05$). La comparaison des âges entre G1 et G3 a montré que le G3 est relativement plus jeune que le G1 ($p<0,05$). La Figure 2 illustre les proportions de patients positifs et négatifs retrouvés pour les RT-PCR de contrôle. Pour G1, la proportion des patients négatifs (n=30 ; 65,2%) est significativement plus importante que la pro-

portion des positifs (n=16 ; 34,8%) ($p<0,05$). Pour G2, il n'y a pas de différence significative entre les proportions de positifs (n=21 ; 47,7%) et de négatifs (n=23 ; 52,3%) ($p>0,05$). En ce qui concerne le G3, la proportion majoritaire est faite de patients positifs (n=25 ; 65,8%), les négatifs étaient minoritaires (n=13 ; 34,2%) ($p<0,05$). La proportion des négatifs la plus importante est celle du G1, tandis que la proportion des positifs la plus importante appartenait au G3. La courbe de tendance des patients positifs est linéaire, elle montre une augmentation des patients qui sont encore positifs du G1 au G3 avec le raccourcissement de la période d'isolement de 14 à 5 jours ($R^2=0,9907$, Figure 2).

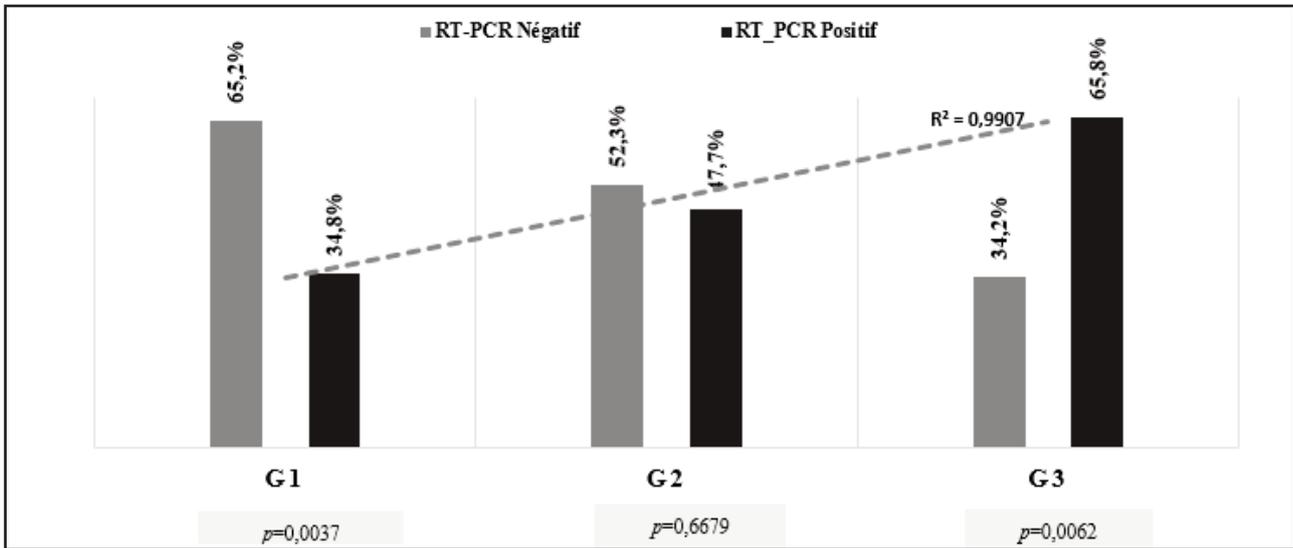


Figure 2 : Résultats des RT-PCR positifs et négatifs pour les 3 groupes à la fin de la période d'isolement

Pour les patients encore positifs à la fin de la période de confinement, les valeurs de Ct obtenues avec la cible génomique la plus sensible sont représentées sous forme de nuages de points des valeurs de Ct obtenues (Figure 3). Pour le G1, la moyenne des valeurs de Ct est de $33,7\pm 2,9$, pour le G2, la moyenne des valeurs de Ct est de $28,8\pm 2,7$, et pour le G3, la moyenne des valeurs de Ct est de $22,8\pm 4,5$. En comparant ces résultats entre les 3 groupes nous avons trouvé que les patients encore positifs du G1 ont des charges virales statistiquement plus faibles que ceux du G2 ($p=10^{-4}$) ainsi que de ceux du G3 ($p<10^{-4}$), de même, les patients encore positifs du G2 ont des charges virales statistiquement plus faibles que ceux du G3 ($p<10^{-4}$).

Les patients des 3 groupes ont été stratifiés en fonction de la valeur de Ct de 30 ; nous avons de ce fait individualisé un sous-groupe de patients ayant des valeurs de Ct <30, traduisant des charges virales élevées. Le reste des patients par groupe est ainsi composé de patients ayant des valeurs de Ct >30 et de patients négatifs. Les

deux sous-groupes sont représentés dans la Figure 4. Dans les groupes G1 et G2, seulement 2 (4,4%) et 7 (15,9%) patients ont des valeurs de Ct<30, alors que, dans le G3, 23 patients (60,5%) ont des valeurs de Ct<30. Les proportions de ces sous-groupes entre les trois groupes, sont statistiquement similaires entre le G1 et le G2 ($p>0,05$). Toutefois, pour le G3 cette proportion est statistiquement plus importante que les autres groupes ($p<10^{-4}$ pour les 2).

DISCUSSION

Afin de rompre les chaînes de transmission du virus SARS-CoV2, le moyen le plus efficace consistait à isoler correctement le patient porteur du virus pendant toute la durée de ce portage. Aujourd'hui, après plus de 2 ans depuis la déclaration de la pandémie COVID-19, de nombreuses données scientifiques sont devenues disponibles ce qui permet d'évaluer objectivement les différentes stratégies d'isolement et de mise en quarantaine prises par les autorités sanitaires nationales et internatio-

nales. Il est vrai que ces mesures ont été régulièrement adaptées à la situation épidémique du pays, aux caractéristiques virologiques des variants qui circulent et au niveau de la couverture vaccinale atteint, mais des considérations socio-économiques ont également été prises en compte. En effet, un comité scientifique national de lutte contre la COVID-19, relevant du ministère de la santé de Tunisie, se réunit régulièrement pour évaluer et prédire les tendances épidémiques avant de se prononcer sur les décisions les plus adéquates. Dans ce sens, la période d'isolement des patients testés positifs au SARS-CoV2, initialement de 14 jours, a été révisée à la baisse à deux reprises ; de 14 à 10 jours en septembre 2020 puis de 10 à 5 jours en janvier 2022. C'est dans ce contexte que notre étude a été conduite et dont l'objectif était d'évaluer la dynamique de la clairance virale dans 3 échantillons de patients à l'achèvement de 3 périodes d'isolement différentes; de 14, 10 ou 5 jours. A notre connaissance, les études similaires sont rares dans la littérature vu l'annulation des tests RT-PCR de contrôle. Notre étude a montré que l'isolement de 10 jours est plus prudent en termes de risque de contagion quand on se base sur la positivité de la RT-PCR en fin d'isolement. Toutefois, une proportion importante de patients qui reprennent leur activité après 5 jours uniquement d'isolement sont encore RT-PCR positifs avec des charges virales encore élevées, rendant le risque de contagion non négligeable. Nous avons discuté nos résultats en fonction des caractéristiques des variants qui circulent pendant les 3 périodes d'étude (VOC pour Variant of concern) Alpha, Delta et Omicron ainsi qu'en fonction du taux de la couverture vaccinale anti-SARS-CoV2 contemporain à chaque période.

Les tests de RT-PCR représentaient la pierre angulaire dans le dépistage de l'infection au SARS-CoV2, ils étaient objet de plusieurs études d'évaluation et de comparaison (11, 12). Alors qu'au départ les tests étaient publiés dans des articles et les laboratoires étaient obligés de commander les amorces et les sondes et de mener des optimi-

sations pour chaque protocole, aujourd'hui il existe une multitude de tests commerciaux très faciles à utiliser.

Pour les trois groupes d'étude, les valeurs de Ct des patients encore positifs à la RT-PCR de contrôle ont été relevées et étudiées. Sachant que la valeur de Ct est inversement proportionnelle à la charge virale retrouvée dans le prélèvement, beaucoup d'études ont tenté d'harmoniser l'interprétation des résultats en fonction de cette valeur. A titre d'exemple, la Haute autorité de Santé de France a recommandé, en janvier 2021, de considérer les patients positifs ayant des valeurs de Ct au-delà de 33 comme étant positifs faibles, donc peu ou pas contagieux, tandis que ceux ayant des valeurs de Ct inférieures à 33 devraient être considérés comme disséminateurs potentiels de virus infectieux et donc contagieux. Beaucoup d'études ont évalué la viabilité du virus par isolement sur cultures de cellules et ont proposé des seuils de valeur de Ct de 33, 30 ou même 24 (13-15). Dans le présent travail, nous avons considéré que les patients positifs ayant des valeurs de Ct supérieures ou égales à 30 comme étant faiblement infectieux et ne présentent pas de risque de contagion.

Pour les patients du G1, la proportion des patients négatifs à la fin de l'isolement de 14 jours était significativement plus importante que celle des positifs (Figure 2) qui avaient des charges virales très faibles. Par conséquent, cette stratégie serait la plus sûre mais elle est plus contraignante pour le patient et plus lourde sur le plan socio-économique. Passant aux patients du G2 qui ont observé des périodes d'isolement de 10 jours, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée en termes de positivité de la PCR, en comparaison avec les patients du G1 (Figure 2). La proportion des patients ayant des Ct < 30 est également similaire entre le G1 et le G2, ce qui suggère que l'isolement des patients pendant 4 jours supplémentaires n'a pas apporté de sécurité supplémentaire. Cependant, la moyenne des valeurs de Ct des patients encore positifs dans le G2 était de $28,8 \pm 2,7$. (Figure 3), donc inférieure à celle du G1, traduisant

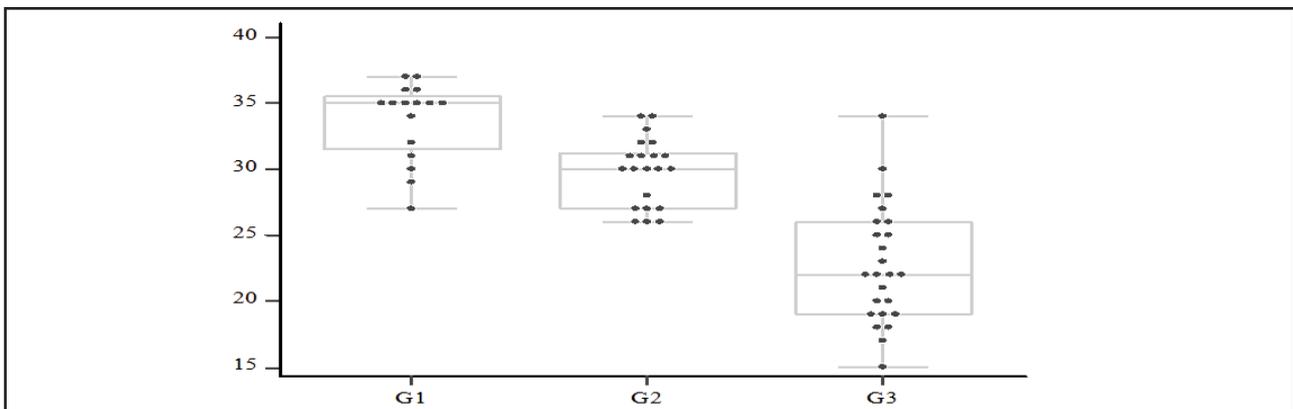


Figure 3 : Nuages de points des valeurs de Ct des patients encore positifs à la fin de la période d'isolement pour les 3 groupes

des charges virales significativement plus importantes et un risque théorique d'excrétion d'un virus viable plus important (Figure 4). En ce qui concerne le G3, nous

avons trouvé qu'après l'achèvement de 5 jours d'isolement, la majorité des patients hébergeaient encore le virus avec un taux de positivité élevé. Parmi ces positifs,

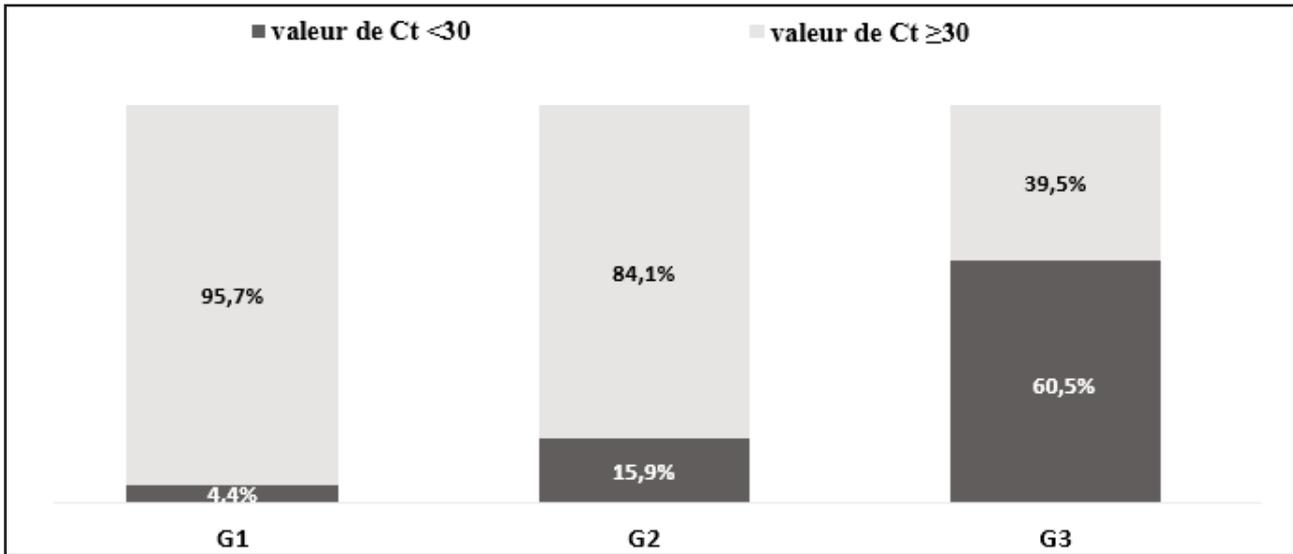


Figure 4 : Distribution des patients en fonction de la valeur de Ct à fin de la période d'isolement

les charges virales étaient également élevées avec des valeurs de Ct d'une moyenne de $22,8 \pm 4,5$ (Figure 3). Ainsi, le risque de contagion était élevé pour 60,5% des patients en fin d'isolement. Cette proportion était nettement supérieure à celles des groupes G1 et G2. Ceci sous-entend que la période d'isolement de 5 jours semble être insuffisante pour que le patient élimine le virus de ses voies respiratoires. Au final, en nous basant sur notre échantillon, nos résultats suggèrent qu'un isolement de 10 jours donnait des résultats similaires à celui de 14 jours, tandis que l'isolement de 5 jours semble être insuffisant. Nos résultats corroborent ceux de Singanayagam *et al.* qui a montré qu'après 10 jours du début des symptômes, 6% seulement des patients avaient un portage viral cultivable (16). D'après Fredj *et al.* environ 10 jours sont nécessaire pour éliminer le virus selon un modèle mathématiques tunisien (17). Pendant la période de l'étude de ce travail, qui s'est étendue du 1er septembre 2020 au 31 mars 2022, plusieurs variants du SARS-CoV-2 ont émergé dans le monde et ont été introduits en Tunisie, parallèlement au début et au renforcement de la vaccination anti-SARS-CoV-2 dans notre pays. Ces deux facteurs doivent être pris en compte, en plus de l'interprétation brute des résultats des RT-PCR de contrôle détaillés ci-dessus, pour évaluer l'efficacité des stratégies de levée d'isolement correspondantes à chaque période. En effet, tandis que pour la période d'étude du G1, il n'y avait pas encore de variants préoccupants, et que la vaccination contre le SARS-CoV-2 n'avait pas encore été lancée en Tunisie, les périodes d'étude des G2 et G3 étaient mar-

quées par une forte co-circulation des variants préoccupants, notamment Alpha et Delta pour le G2, et Delta et Omicron pour le G3 (Tableau1), avec en parallèle, plusieurs campagnes de vaccination massives (18, 19). En regardant de plus près, on constate que les études de phylogénie ont montré que ces variants présentent un nombre élevé de mutations dans la protéine de l'enveloppe, appelée « spike », ce qui favorise l'entrée du virus dans les cellules par le biais de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2). Les mutations apparues dans le domaine de liaison aux récepteurs RBD (*Receptor Binding Domain*) de la protéine « spike » sont préoccupantes en raison de la capacité du virus à échapper aux anticorps neutralisants déclenchés par une infection antérieure et par les vaccins (20-22). Toutes ces mutations ont affecté la capacité de transmission des virus, ainsi que leur capacité à échapper à l'immunité après une infection ou une vaccination antérieure. (23). Les deux VOCs (Alpha et Delta) ont circulé pendant la période d'étude du G2, du 1^{er} avril au 31 août 2021, pendant laquelle la période d'isolement était fixée à 10 jours. Par ailleurs, la vaccination avait à peine démarré chez les populations prioritaires à savoir le personnel de la santé et les patients poly-tarés de plus de 60 ans. Bien que la vaccination anti-SARS-CoV2 soit un outil puissant pour freiner la propagation du virus, il était encore trop tôt pour parler d'une immunité de groupe à cette période, en sachant que les vaccins utilisés n'avaient pas tous la même efficacité (24). C'est pourquoi les patients qui ont repris leurs activités après un isolement de 10 jours à cette époque et qui étaient toujours positifs

auraient pu contribuer à la dissémination du virus SARS-CoV-2 dans leur entourage familial, professionnel et social, composé de personnes encore susceptibles au virus. En effet, au 1er avril 2021, seuls 66 349 individus avaient reçu une dose de vaccin en Tunisie, contre 4 202 693 vaccinés au 31 août 2022, dont seulement 18,1 % avaient reçu une vaccination complète (25).

En ce qui concerne le VOC « Omicron » qui a marqué la période d'étude du G3, il a été rapporté qu'il possède une capacité de transmission très élevée, environ 3,2 fois supérieure à celle du variant « Delta » (26). Initialement en co-circulation avec le Delta, il a rapidement pris le dessus, notamment avec certains de ses sous-variants tels que le BA.2, qui était encore plus transmissible (27). Au cours de cette vague, le nombre de personnes vaccinées s'améliorait jour après jour en Tunisie, avec un taux de vaccination complète de 53,16 % atteint au 21 mars 2022 (25). Ceci a été rendu possible grâce à la disponibilité des vaccins en Tunisie, surtout les vaccins à ARNm (Pfizer® et Moderna®), mais aussi après l'obligation de la présentation du passeport vaccinal dans les espaces publics et privés conformément au décret présidentiel du décembre 2021 (28). Pour le G3, la période d'isolement a été raccourcie à 5 jours, pour tous les patients positifs au SARS-CoV2, sans obligation de faire un test de RT-PCR à la reprise. Il est vrai que de nombreuses autres instances sanitaires dans le monde ont également procédé à un allègement considérable de la période d'isolement, à l'instar du Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis (CDC), mais leur approche était plutôt ciblée et plus prudente (29). Ainsi, en France (30), il a été recommandé un isolement de 7

jours pour les patients complètement vaccinés, contre 10 jours pour les patients non vaccinés ou incomplètement vaccinés, avec la possibilité de réduire la période d'isolement si le patient présente un résultat négatif au test rapide antigénique ou RT-PCR depuis 48 heures, à 5 et 7 jours, respectivement. En janvier 2022, le taux de vaccination en Tunisie a atteint 49,71% (25), ce qui semble encore loin du seuil de 60% proposé par une équipe française pour pouvoir envisager une immunité de groupe capable de contrôler l'épidémie (31). Nos résultats ont bien montré qu'il semblait insuffisant de lever l'isolement après 5 jours seulement d'isolement.

Au final, les résultats de notre étude se sont appuyés sur les résultats de la RT-PCR de contrôle en fin de confinement, conformément aux recommandations des circulaires du ministère de la santé, et ont montré qu'un isolement de 10 jours des patients testés positifs au COVID-19 semble être efficace pour éliminer le virus des voies nasales et contribuer à rompre les chaînes de transmission locales. Nos données doivent être confirmées par des modèles mathématiques dynamiques combinant le taux de couverture vaccinale et les caractéristiques intrinsèques des variants qui circulent, en utilisant un échantillon de patients plus vaste et plus représentatif de la population.

REMERCIEMENTS

Les auteurs adressent leurs vifs remerciements à Dr Mehdi Mrad, Dr Melika Ben Ahmed, Dr Imen Kraiem et Dr Radhia Ammi pour leurs efforts dans le suivi des patients infectés par le SARS-CoV 2 et inclus dans le présent travail.

REFERENCES

1. Alradhawi M, Shubber N, Sheppard J, Ali Y. Effects of the COVID-19 pandemic on mental well-being amongst individuals in society- A letter to the editor on «The socio-economic implications of the coronavirus and COVID-19 pandemic: A review». *International journal of surgery* (London, England). 2020;78:147-148.
2. Ganesan B, Al-Jumaily A, Fong KNK, Prasad P, Meena SK, Tong RK. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak Quarantine, Isolation, and Lockdown Policies on Mental Health and Suicide. *Front Psychiatry*. 2021 ;12:565190. doi: 10.3389/fpsy.2021.565190.
3. Organisation mondiale de la Santé O. Recherche des contacts et placement en quarantaine dans le contexte du variant Omicron du SARS-CoV-2: orientations provisoires, 17 février 2022. Organisation mondiale de la Santé, 2022.p10 Disponible sur : WHO/2019-nCoV/Contact_tracing_and_quarantine/Omicron_variant/2022.1 [En lignes] Consulté le 06/09/2022
4. CIRCULAIRE 57 du Ministère de la santé publique 2022. Disponible sur: <http://www.santetunisie.rns.tn/images/docs/anis/cir2016/cir964.pdf>. [En lignes] Consulté le 06/09/2022
5. La page du Ministère de la santé publique MSP. 2022. Disponible sur : <https://www.facebook.com/photo.php?fbid=301468928690243&set=pb.100064814133582.-2207520000.&type=3>. [En lignes] Consulté le 06/09/2022
6. WHO. COVID-19 CASES BY MONTH 2022. Disponible sur : <https://covid19.who.int/region/emro/country/tn>. [En lignes] Consulté le 06/09/2022
7. HKU. Hong Kong University Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases by RT-PCR 2020. Disponible sur: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/peiris-protocol-16-1-20.pdf>. [En lignes] Consulté le 06/09/2022
8. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, *et al*. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clinical Chemistry*. 2020;66(4):549-555.

9. FDA. Bio-Speedy® Direct RT-qPCR SARS-CoV-2 Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/141823/download>. [En lignes] Consulté le 06/09/2022
10. Bioeksen. Technical details. Disponible sur : <https://www.bioeksen.com.tr/products/covid-19/covid-19-solutions/sars-cov-2-rt-qpcr-solutions>. [En lignes] Consulté le 06/09/2022
11. Gdoura M, Abouda I, Mrad M, Ben Dhifallah I, Belaiba Z, Fares W, *et al.* SARS-CoV2 RT-PCR assays: In vitro comparison of 4 WHO approved protocols on clinical specimens and its implications for real laboratory practice through variant emergence. *Virol J.* 2022;19(1):54. doi: 10.1186/s12985-022-01784-4. .
12. Etievant S, Bal A, Escuret V, Brengel-Pesce K, Bouscambert M, Cheynet V, *et al.* Sensitivity assessment of SARS-CoV-2 PCR assays developed by WHO referral laboratories. *medRxiv.* 2020; doi:10.1101/2020.05.03.20072207
13. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, *et al.* Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71 (10):2663-2666.
14. Sikka R, Wyllie AL, Premisrur P, Berke EM. COVID Testing in the Workplace: Return to Work Testing in an Occupational Cohort. *medRxiv.* 2022:2022.02.09.22270653.
15. Rueda-Garrido JC, Vicente-Herrero MT, del Campo MT, Reinoso-Barbero L, de la Hoz RE, Delclos GL, *et al.* Return to work guidelines for the COVID-19 pandemic. *Occupational Medicine.* 2020;70(5):300-305.
16. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, *et al.* Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(32):2001483.
17. Fredj HB, Chérif F. Novel Corona virus disease infection in Tunisia: Mathematical model and the impact of the quarantine strategy. *Chaos, Solitons & Fractals.* 2020;138:109969.
18. Chouikha A, Fares W, Laamari A, Haddad-Boubaker S, Belaiba Z, Ghedira K, *et al.* Molecular Epidemiology of SARS-CoV-2 in Tunisia (North Africa) through Several Successive Waves of COVID-19. *Viruses.* 2022;14(3):624. doi: 10.3390/v14030624.
19. Ayadi W, Taktak A, Gargouri S, Smaoui F, Chtourou A, Skouri-Gargouri H, *et al.* Development of a simple genotyping method based on indel mutations to rapidly screen SARS-CoV-2 circulating variants: Delta, Omicron BA.1 and BA.2. *J Virol Methods.* 2022; 307:114570. doi: 10.1016/j.jviromet.2022.114570.
20. Salleh MZ, Derrick JP, Deris ZZ. Structural Evaluation of the Spike Glycoprotein Variants on SARS-CoV-2 Transmission and Immune Evasion. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 10;22(14):7425. doi: 10.3390/ijms22147425.
21. Shiehzeadegan S, Alaghemand N, Fox M, Venketaraman V. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clinics and Practice.* 2021;11(4):778-784.
22. Ao D, Lan T, He X, Liu J, Chen L, Baptista-Hon DT, *et al.* SARS-CoV-2 Omicron variant: Immune escape and vaccine development. *MedComm.* 2022; 3(1):e126. doi: 10.1002/mco2.126.
23. Mahase E. Delta variant: What is happening with transmission, hospital admissions, and restrictions? *BMJ.* 2021 ; 373:n1513. doi: 10.1136/bmj.n1513. .
24. Ben Ahmed M, Bellali H, Gdoura M, Zamali I, Kallala O, Ben Hmid A, *et al.* Humoral and Cellular Immunogenicity of Six Different Vaccines against SARS-CoV-2 in Adults: A Comparative Study in Tunisia (North Africa). *Vaccines.* 2022 ; 10(8):1189. doi: 10.3390/vaccines10081189..
25. Covidvax. vaccin covid-19 en Tunisie. Disponible sur: <https://covidvax.live/fr/location/tun>. [En lignes] Consulté le 06/09/2022
26. Fan Y, Li X, Zhang L, Wan S, Zhang L, Zhou F. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2022;7(1):141.
27. Fonager J, Bennedbæk M, Bager P, Wohlfahrt J, Ellegaard KM, Ingham AC, *et al.* Molecular epidemiology of the SARS-CoV-2 variant Omicron BA.2 sub-lineage in Denmark, 29 November 2021 to 2 January 2022. *Euro Surveill.* 2022; 27(10):2200181. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.10.2200181.
28. Tunisie D. Décret-loi n° 2021-1 du 22 octobre 2021, relatif au passe vaccinal concernant le virus « SARS-CoV-2 ». Disponible sur : <https://legislation-securite.tn/fr/law/105101>. [En lignes] Consulté le 06/09/2022
29. CDC. Isolation and Precautions for People with COVID-19 2022. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/isolation.html>. [En lignes] Consulté le 06/09/2022
30. FRANCE M. Accueil > Archives > Archives presse> Archives brèves > Évolution des règles d'isolement et de quarantaine Évolution des règles d'isolement et de quarantaine 2022. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/evolution-des-regles-d-isolement-et-de-quarantaine>. [En lignes] Consulté le 06/09/2022
31. Sofonea MT, Alizon S. Immunité de groupe et contrôle de l'épidémie de COVID-19: Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS); Institut de Recherche; 2020. p5 Disponible sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02882682/document> [En lignes] Consulté le 06/09/2022.