



Évolution des tests d'amplification des acides nucléiques au Canada observée dans le Programme d'essais d'aptitude du SRAS-CoV-2 du Réseau canadien de laboratoires d'intervention, mai 2020 à juin 2021

Charlene Ranadheera^{1*}, Kym Antonation¹, Cindi Corbet¹

Résumé

Afin de faire face à l'augmentation des dépistages cliniques du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) due à la pandémie de maladie à coronavirus 2019, il a été nécessaire de décentraliser les dépistages des laboratoires provinciaux de santé publique vers les laboratoires régionaux et les laboratoires privés. Afin de soutenir le nombre croissant de sites offrant des tests au Canada, le Laboratoire national de microbiologie a élaboré un programme d'essais d'aptitude pour la détection du SRAS-CoV-2 à l'aide de tests d'amplification des acides nucléiques et qui ont été soutenus par le Réseau des laboratoires d'intervention du Canada (RCLI). Depuis sa création en mai 2020, le RCLI a mené trois plans d'essai d'évaluation d'aptitude, à compter de mai 2020 à juin 2021, et a observé une augmentation de plus de 400 % de la participation. Cet article analyse l'évolution du Programme d'essais d'aptitude du SRAS-CoV-2 du RCLI et le soutien qu'il apporte à la réponse du Canada à la pandémie.

Citation proposée : Ranadheera C, Antonation K, Corbett C. Évolution des tests d'amplification des acides nucléiques au Canada observée dans le Programme d'essais d'aptitude du SRAS-CoV-2 du Réseau canadien de laboratoires d'intervention, mai 2020 à juin 2021. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2023;49(5): 198–202. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v49i05a02f>

Mots-clés : plan d'essais d'aptitude, SRAS-CoV-2, tests moléculaires, COVID-19

Introduction

En décembre 2019, un virus capable de provoquer une maladie respiratoire aiguë chez l'humain a été signalé dans la région de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine. Depuis, ce virus, le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), s'est rapidement propagé dans le monde entier et a provoqué la pandémie mondiale la plus importante du 21^e siècle. Une identification rapide et une recherche des contacts sont essentielles au maintien et à la gestion des infrastructures critiques de santé publique. En raison de l'augmentation constante du nombre de cas de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), il était nécessaire de mettre en place des laboratoires d'essai et d'équipement décentralisés, des hôpitaux et des centres de soins de santé en mesure d'effectuer des diagnostics du SRAS-CoV-2 de manière indépendante. Les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) constituent

la norme actuelle pour l'établissement du diagnostic. Outre l'équipement et la préparation de ces centres de dépistage, la reconnaissance officielle et l'autorisation pour effectuer des tests de dépistage du SRAS-CoV-2 étaient nécessaires.

En avril 2020, le Réseau des laboratoires de santé publique du Canada a effectué une demande de soutien au Réseau canadien de laboratoires d'intervention (RCLI) pour la mise en place rapide d'un programme d'essais d'aptitude du SRAS-CoV-2 afin d'aider les partenaires provinciaux et régionaux de la santé publique, puisque les programmes d'essais d'aptitude commerciaux n'étaient pas disponibles à l'époque. Le premier programme d'essais d'aptitude du SRAS-CoV-2 du RCLI a été distribué par le Laboratoire national de microbiologie en mai 2020, un deuxième programme a été distribué en novembre 2020 et un dernier en

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Affiliation

¹ Division de la sécurité et de l'intervention sanitaires, Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg, MB

***Correspondance :**
charlene.ranadheera@phac-aspc.gc.ca

juin 2021. Depuis, un certain nombre d'organisations nationales et internationales ont mis au point des programmes d'essais d'aptitude de participation ouverte pour le SRAS-CoV-2. Cela a entraîné une diminution de cette mesure de soutien d'urgence nationale. Parallèlement au programme d'essais du RCLI, le « Canadian Microbiology Proficiency Testing » (Organisation canadienne des essais d'aptitude en microbiologie) a déployé en mars 2021 son premier plan d'essais d'aptitude du SRAS-CoV-2, composé de quatre échantillons qui simulaient des échantillons frais prélevés sur écouvillon, à raison de trois envois par an (1). Le « College of American Pathologists » a distribué son premier plan de test moléculaire de SRAS-CoV-2 en novembre 2021, composé de trois échantillons respiratoires liquides simulés, à raison de deux envois par an (2). Le « Quality Control for Molecular Diagnostics », un autre fournisseur international externe d'assurance de la qualité, fournit chaque année un groupe de cinq échantillons de SRAS-CoV-2 (3). L'Organisation mondiale de la Santé propose également un programme externe de l'assurance de la qualité pour le SRAS-CoV-2. Toutefois, ce programme se limite aux laboratoires nationaux et infranationaux du monde entier (4).

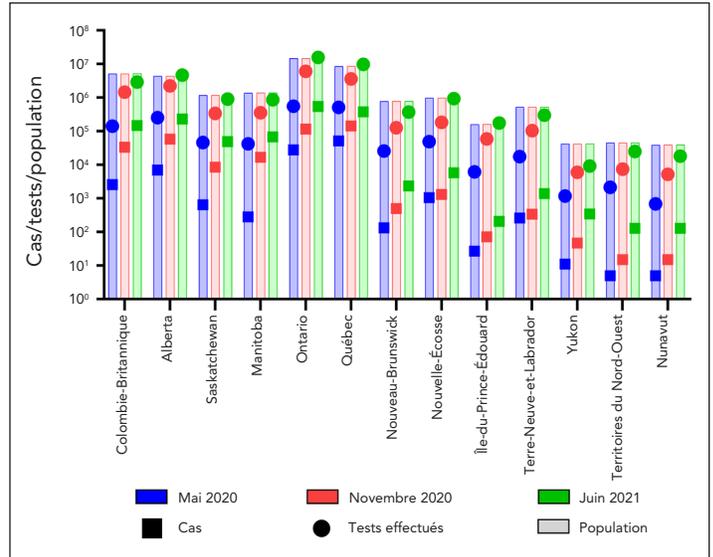
Le présent article porte sur les diverses tendances et observations concernant les tests de dépistage du SRAS-CoV-2 observées au Canada pour la période allant de mai 2020 à juin 2021 grâce à la mise en œuvre du Programme d'essais d'aptitude au dépistage du SRAS-CoV-2 du RCLI.

Résultats et discussion

Trois plans d'essais d'aptitude du RCLI, qui constituent le Programme d'essais d'aptitude du RCLI, ont été distribués aux partenaires de la santé publique entre mai 2020 et juin 2021. On a offert aux participants six échantillons de tests cliniques artificiels contenant un virus inactivé et on leur a demandé d'utiliser les algorithmes du TAAN de leur laboratoire pour détecter la présence du SRAS-CoV-2. À mesure que la pandémie évoluait, les demandes de tests et le nombre de cas de COVID-19 dans le pays ont augmenté de manière considérable (figure 1). Ainsi, il était nécessaire de décentraliser davantage le dépistage et d'étendre les centres de test aux hôpitaux régionaux et aux laboratoires privés. En juin 2021, chaque province et chaque territoire avait considérablement augmenté sa capacité de dépistage, notamment celle des communautés éloignées et isolées du nord, qui dépendaient normalement de grandes installations urbaines (figure 1) (5,6). Cette évolution se reflète dans les trois plans d'essais d'aptitude du RCLI. Le RCLI s'est engagé auprès des partenaires provinciaux et territoriaux à sélectionner les participants appropriés. Cinquante-trois laboratoires ont participé au plan d'essai d'aptitude de mai 2020. Le nombre de participants est passé à 118 pour le plan d'essai d'aptitude de novembre 2020 et à 214 pour celui de juin 2021 (figure 2). Une augmentation de la participation a été observée dans toutes les administrations canadiennes

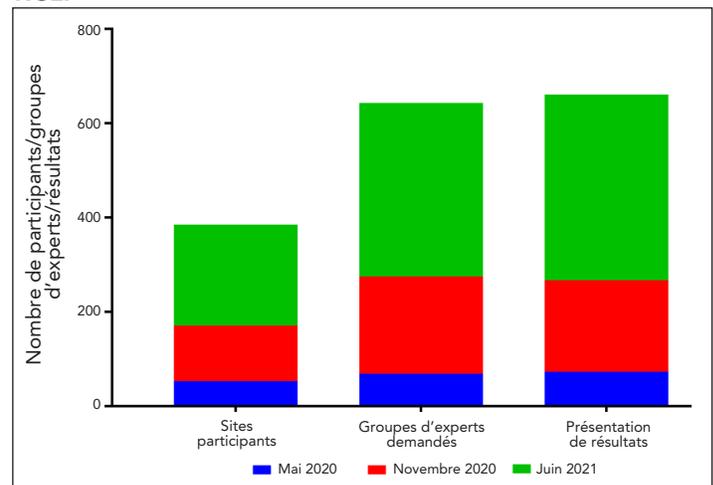
entre mai 2020 et juin 2021. La participation des laboratoires provinciaux a augmenté de 160 % (i.e. neuf nouveaux centres participants), celle des hôpitaux régionaux a augmenté de 443 % (i.e. 120 nouveaux centres participants) et celle des laboratoires privés a augmenté de 550 % (i.e. 18 nouveaux centres participants) (figure 3).

Figure 1 : Population et démographie du SRAS-CoV-2 au Canada^a



Abréviation : SRAS-CoV-2, coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
^a Le nombre de cas de SRAS-CoV-2, les tests effectués et le nombre de cas dans l'ensemble du pays sont recensés à l'aide des données recueillies dans la Base de données du gouvernement canadien sur les maladies à coronavirus (COVID-19) : Page de référence de la mise à jour de l'épidémie (5). Les chiffres de la population à chaque point dans le temps ont été déterminés à l'aide de l'outil d'estimation de la population du gouvernement du Canada (6). Une répartition des cas cumulés de COVID-19 par province est présentée (carré). Une ventilation des tests de dépistage de COVID-19 cumulés, effectués par province, est présentée (cercle). Une estimation de la population provinciale et territoriale est présentée (barre ombragée)

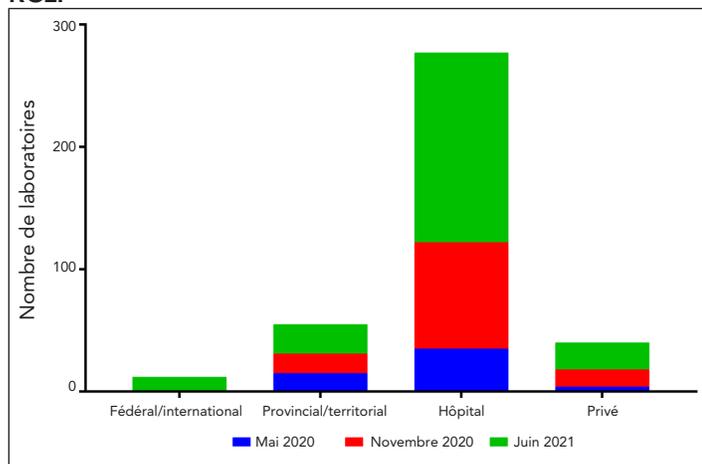
Figure 2 : Nombre de sites participants, de groupe d'experts demandés et de résultats soumis au cours des trois plans d'essais d'aptitude pour le SRAS-CoV-2 du RCLI



Abréviations : RCLI, Réseau canadien de laboratoires d'intervention; SRAS-CoV-2, coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère



Figure 3 : Nombre de centres de laboratoires gouvernementaux qui participent à la période du Programme d'essais d'aptitude pour le SRAS-CoV-2 du RCLI



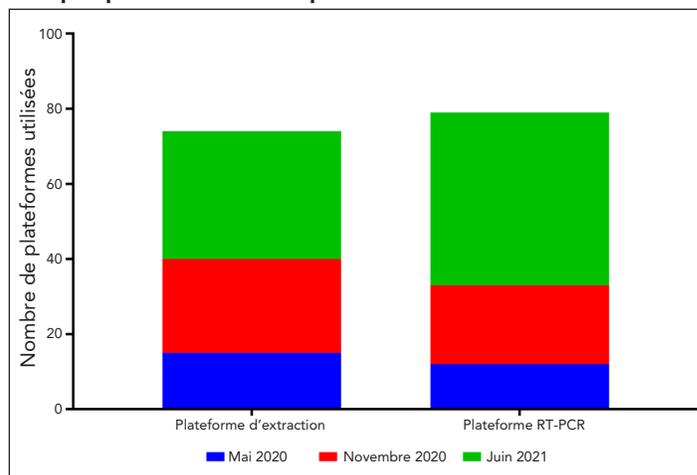
Abréviations : RCLI, Réseau canadien de laboratoires d'intervention; SRAS-CoV-2, coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

En outre, on a observé une augmentation de 285 %, entre mai 2020 et juin 2021, de la participation des laboratoires des partenaires situés dans des communautés éloignées et isolées du nord du Canada. Les laboratoires fédéraux de pointe du Canada, qui gèrent le surplus d'échantillons de santé publique provenant des laboratoires provinciaux, ont participé pour la première fois au plan d'essais de juin 2021 et ont représenté sept nouveaux centres (figure 3). Enfin, les membres du Groupe d'intervention sur la sécurité sanitaire mondiale (Global Health Security Action Group), qui compte cinq participants internationaux, ont participé au plan d'essai de juin 2021.

L'augmentation des tests à l'échelle nationale a été mise en corrélation avec une augmentation des demandes de panels de test et des présentations de résultats. Ces chiffres sont passés respectivement de 69 et 73 pour le plan de tests de mai 2020, à 206 et 194 pour le plan de tests de novembre 2020, et à 368 et 394 pour le plan de tests de juin 2021 (figure 2). Il n'a pas été possible de procéder à une répartition supplémentaire en fonction des caractéristiques géographiques ou démographiques. La collecte de métadonnées secondaires n'ayant pas été effectuée, les variations de la participation des différentes administrations, en raison de la limitation des ressources disponibles à l'époque, auraient entraîné une présentation erronée de toutes les observations possibles. La participation à ce programme d'essais d'aptitude a été bien accueillie par tous les partenaires, cependant des problèmes liés à la logistique ont empêché la distribution à grande échelle des essais dans un court laps de temps. La planification future doit prendre en considération des réseaux interprovinciaux, des ressources disponibles et du déploiement rapide des accords de transfert de matériel.

La variété des plateformes d'extraction d'acide nucléique et de transcription inverse de la réaction en chaîne de la polymérase (RT-PCR) a connu une expansion liée à l'essor des tests à l'échelle nationale. Les différentes plateformes d'extraction et de RT-PCR utilisées ont augmenté de 227 % et 383 % respectivement (figure 4).

Figure 4 : Nombre de plateformes différentes d'extraction et de PCR en temps réel utilisées dans chaque plan d'essais d'aptitude du SRAS-CoV-2 du RCLI



Abréviations : RCLI, Réseau canadien de laboratoires d'intervention; RT-PCR, réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse; SRAS-CoV-2, coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

Le plan d'essais d'aptitude de mai 2020 a compté 53 participants et a soumis 73 séries de résultats (tous les résultats étaient conformes aux attentes). Tandis que le plan d'essais d'aptitude de 2020 a compté 118 participants et a soumis 194 séries de résultats (94,3 % ont obtenu les résultats attendus) et le plan d'essais d'aptitude de juin 2021 a compté 214 participants et a soumis 394 séries de résultats (99,5 % ont obtenu les résultats attendus). En raison des taux de réussite élevés, les résultats étaient comparables entre les établissements provinciaux, régionaux et privés, sans qu'aucun schéma discernable ne soit associé à des résultats divergents. Une seule exception a été observée lors du plan d'essais de novembre 2020, où un taux de réussite légèrement inférieur a été observé par rapport aux deux autres plans d'essais. Ces résultats sont en corrélation avec la création d'installations régionales qui ont permis d'augmenter l'aptitude d'essais. Des écarts de résultats ont été détectés et des mesures correctives ont été proposées dans l'évaluation du plan d'essais. Des mesures correctives et des flux de travail fonctionnels efficaces ont été observés dans le cadre du plan d'essais de juin 2021.

À mesure que la capacité du Canada augmentait et que la pandémie approchait de la saison du rhume et de la grippe de 2020, il est devenu de plus en plus nécessaire que les laboratoires soient en mesure de faire la distinction entre le SRAS-CoV-2 et d'autres agents pathogènes respiratoires d'importance. De nombreux centres de dépistage ont



commencé à effectuer des tests RT-PCR multiplex ou des tests équivalents pour détecter une multitude d'agents pathogènes respiratoires, y compris le SRAS-CoV-2. À cette fin, les participants avaient la possibilité de signaler d'autres agents pathogènes respiratoires qui auraient pu être détectés au cours de leurs essais. Le plan d'essais de novembre 2020 a été modifié et composé de six échantillons cliniques artificiels : trois échantillons contenant le SRAS-CoV-2, un échantillon contenant à la fois le SRAS-CoV-2 et le virus respiratoire syncytial (VRS), un échantillon contenant le virus de la grippe A et un échantillon sans virus. Vingt-quatre participants ont mis en œuvre des paramètres de test pour détecter le virus de la grippe A et 22 ont mis en œuvre des tests pour le VRS. Tous les participants ont correctement identifié les échantillons contenant ces virus. Le programme d'essai de juin 2021 a élargi ces paramètres à deux échantillons cliniques artificiels contenant des quantités variables de SRAS-CoV-2, deux échantillons cliniques artificiels contenant du SRAS-CoV-2 et du rhinovirus ou du virus de la grippe B, un échantillon clinique artificiel contenant du virus de la grippe A et un autre ne contenant pas de virus. Cinquante-quatre sites ont effectué des tests sur le rhinovirus, 116 sites ont mis en œuvre des paramètres de test pour le virus de la grippe A et 106 sites ont effectué des tests sur le virus de la grippe B. Dans tous les cas, les différents virus de chaque échantillon ont été correctement identifiés. Un seul résultat discordant a été observé : on a obtenu un résultat équivoque pour le VRS à partir d'un échantillon qui contenait uniquement le SRAS-CoV-2.

L'émergence de variants préoccupants (VP) du SRAS-CoV-2 a eu lieu à la fin de l'année 2020. Le premier variant préoccupant du SRAS-CoV-2 (B.1.1.7) aurait émergé au Royaume-Uni, les premiers échantillons du virus ont été signalés en septembre 2020, puis il s'est propagé dans plusieurs pays en décembre 2020 (7,8). L'Ontario a confirmé le premier cas du variant B.1.1.7 au Canada le 26 décembre 2020. Le 26 avril 2021, toutes les provinces et tous les territoires avaient signalé des cas confirmés. Depuis lors, les VP ont continué à apparaître et à se répandre dans le monde entier (8). Ainsi, les laboratoires et les installations de référence ont commencé à mettre au point des tests pour identifier et signaler les VP. Afin d'aider ces laboratoires, le plan d'essais d'aptitude du SRAS-CoV-2 du RCLI de juin 2021 a intégré trois VP du SRAS-CoV-2 dans le groupe d'experts d'essais. Le plan d'essais de juin 2021 comportait des échantillons contenant le virus SRAS-CoV-2 de type sauvage, les variants B.1.1.7, B.1.351 ou P.1. Quarante-sept participants ont effectué divers tests de polymorphisme d'un nucléotide simple (PNS) et deux participants ont procédé au séquençage du génome entier. 68 % des participants ont identifié l'échantillon contenant le variant B.1.1.7, tandis que 24 % ont signalé la détection d'un variant non spécifié et 8 % étaient incorrects ou indéterminés. 39 % pour cent des participants ont identifié l'échantillon contenant le variant B.1.351, tandis que 59 % ont identifié les variants B.1.351/P.1 et que 2 % ont signalé la détection d'un variant non spécifié. 12 % des participants ont correctement identifié l'échantillon contenant le variant P.1,

tandis que 51 % ont identifié du B.1.351 ou P.1, 22 % ont signalé la détection d'un variant non spécifié, et 14 % étaient incorrects ou indéterminés. Enfin, 78 % des participants ont correctement identifié la souche de type sauvage, tandis que 22 % étaient indéterminés. Dans l'ensemble, la majorité des sites ont été en mesure de déterminer la présence d'un VP. Cependant, le typage du variant à l'aide de tests PNS n'était pas cohérent en raison d'une combinaison limitée de tests utilisés. Ce typage nécessiterait des tests PNS supplémentaires ou une analyse de la séquence génomique pour obtenir une lignée définitive. Par exemple, les variants B.1.351 et P.1 partagent une mutation E484K et N501Y dans la protéine de spicule, sans une cible distinctive, tel que K417N/T, la détermination d'une lignée ne serait pas possible.

Il est donc nécessaire de comprendre l'objectif et les résultats en matière de santé publique afin de déterminer la complexité des processus requis. Bien que le séquençage du génome entier fournisse un vaste ensemble de données, l'utilisation de tests PNS présente un certain nombre d'avantages : un débit plus élevé, une sensibilité accrue, une réduction de l'impact sur les ressources et l'infrastructure, ainsi qu'un meilleur rapport coût-efficacité.

Conclusion

La mise en œuvre du plan d'essais pour le SRAS-CoV-2 du RCLI de mai 2020 à juin 2021 a permis de montrer la capacité de mise en œuvre à grande échelle des programmes externes d'assurance qualité de la santé publique du Canada par l'intermédiaire du RCLI. Le fait de disposer d'un programme centralisé d'essais d'aptitude au Canada a permis au réseau de laboratoires d'établir des mesures de rendement et des considérations, telles que la nécessité d'élargir les essais d'identification des VP, lorsque les laboratoires veulent faire la distinction des VP qui circulent à l'aide d'un dépistage par PCR. Le Programme complet a également montré la capacité d'adaptation du système de santé publique du Canada à des environnements en évolution rapide. La réponse des laboratoires canadiens à la pandémie de COVID-19 s'est caractérisée par la mise en place rapide et réussie de laboratoires d'essais partout au pays afin de répondre à l'augmentation des besoins en matière d'essais. Que ce soit pour augmenter la capacité de dépistage en milieu urbain grâce à la participation de laboratoires hospitaliers, de laboratoires privés et de sites fédéraux de pointe ou pour mettre en place des centres de dépistage dans des communautés éloignées et isolées du nord du Canada, le Programme d'essais d'aptitude du SRAS-CoV-2 du RCLI a clairement montré qu'il était possible d'augmenter la capacité de dépistage de manière efficace et de maintenir les normes de dépistage pour permettre à la population canadienne d'identifier rapidement les cas d'infection par le SRAS-CoV-2.



Déclaration des auteurs

C. R. — Conceptualisation, analyse des données, rédaction de la version originale, rédaction et révision

K. A. — Conceptualisation, rédaction de la version originale, révision de version définitive

C. C. — Conceptualisation, rédaction de la version originale, révision de version définitive

Intérêts concurrents

Aucun.

Remerciements

Nous tenons à remercier toutes les personnes, organisations et réseaux qui ont participé au déroulement du Programme d'essais d'aptitude pour le SRAS-CoV-2 du Réseau canadien de laboratoires d'intervention (RCLI).

Le laboratoire national de microbiologie : N. Bastien (Section grippe, virus respiratoire et coronavirus), le Programme des agents pathogènes spéciaux l'équipe d'expédition et de réception des échantillons, le Bureau de la gestion de la propriété intellectuelle et du développement commercial, les Services de sécurité et d'environnement et le Centre d'opérations d'urgence.

Groupe de travail sur les infections virales respiratoires du Réseau des laboratoires de santé publique du Canada :

N. Bastien (Laboratoire national de microbiologie), P. Levett (Laboratoire de santé publique du Centre de prévention et contrôle des maladies de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique), N. Zeylas (Laboratoire provincial de santé publique de l'Alberta, Alberta Precision Laboratories, Edmonton, Alberta), A. Lang (Laboratoire provincial Roy Romanow, Regina, Saskatchewan), Laboratoire provincial K. Dust Cadham, Winnipeg, Manitoba), J. Gubbay (Laboratoires de santé public de l'Ontario, Toronto, Ontario), J. Fafard et V. Dikimpe (Laboratoire de santé publique du Québec, Ste-Anne-de-Bellevue, Québec), G. German et V. Arseneau (Queen Elizabeth Hospital-Health, Prince Edward Island, Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard), J. LeBlanc (Queen Elizabeth II Health Science Centre, Halifax, Nouvelle-Écosse), Y. Yu (Newfoundland and Labrador Public Health Laboratory, St. John's, Terre-Neuve-et-Labrador), G. Desnoyers (Centre hospitalier universitaire Dr Georges L. Dumont, Moncton, Nouveau-Brunswick), K. Dionne (Hôpital général Qikiqtani, Iqaluit, Nunavut), L. Steven (Hôpital territorial Stanton, Yellowknife, Territoires du Nord-Ouest), et P. Rodgers (Hôpital général de Whitehorse, Whitehorse, Yukon).

Financement

Ce travail a été soutenu par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

1. Canadian Microbiology Proficiency Testing. External Quality Assessment for COVID-19 Testing. Vancouver, BC: CMPT. [Consulté le 1^{er} févr. 2023]. <https://cmpt.ca/eqa-programs/covid-19/>
2. College of American Pathologists. SARS-CoV-2 Proficiency Testing/External Quality Assessment (PT/EQA) and Quality Improvement Programs. Northfield, IL: CAP. [Consulté le 1^{er} févr. 2023]. <https://www.cap.org/laboratory-improvement/proficiency-testing/sars-cov-2-proficiency-testing-programs>
3. Quality Control for Molecular Diagnostics. EQA Programmes. Glasgow (UK): QCMD. [Consulté le 1^{er} févr. 2023]. <https://www.qcmd.org/index.php?pageId=3&pageVersion=EN>
4. World Health Organization. WHO runs SARS-CoV-2 External Quality Assessment (EQA) Programme for National and Subnational laboratories. Geneva (CH): WHO; 2021. [Consulté le 1^{er} févr. 2023]. <https://www.who.int/news/item/05-11-2021-who-runs-sars-cov-2-external-quality-assessment-programme-for-national-and-subnational-laboratories>
5. Agence de la santé publique du Canada. COVID-19 : Situation actuelle. Ottawa, ON : ASPC; 2023. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus.html>
6. Statistique Canada. Estimations de la population, trimestrielles. Ottawa, ON : StatCan; 2022. [Consulté le 8 févr. 2023]. https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1710000901&cubeTimeFrame.startMonth=04&cubeTimeFrame.startYear=2020&cubeTimeFrame.endMonth=04&cubeTimeFrame.endYear=2021&referencePeriods=20200401%2C20210401&request_locale=fr
7. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 Variants. Atlanta, GA: CDC; 2021. [Consulté le 25 févr. 2022]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html>
8. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Geneva (CH): WHO; 2023. [Consulté le 25 févr. 2022]. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>