

Sérologie Covid 19 : Intérêts et Limites

GUERRI Ramdhane , FRIHA Samira , BELAALOUI Ghania
ramdhane.guerri@gmail.com



INTRODUCTION ET OBJECTIF

Le COVID-19 est une infection respiratoire aiguë causée par un nouveau CoronaVirus (CoV), le SARS-CoV-2. Les principaux symptômes du COVID-19 sont la fièvre, la fatigue et la toux sèche. Les cas sévères entraînent une pneumonie, une détresse respiratoire, voire la mort. Aujourd'hui, des milliers de personnes sont infectées en France et plusieurs centaines sont hospitalisées dans un état grave. Dans le cas de la Covid-19, Le diagnostic biologique est basé sur la mise en évidence de l'ARN viral essentiellement dans le nasopharynx, par la RT-PCR. Les performances de ces techniques sont tout à fait satisfaisantes. Les résultats faussement négatifs sont essentiellement liés à des prélèvements défectueux au niveau du nasopharynx. La détection des anticorps permet, soit de faire le diagnostic d'une infection virale aiguë/récente (dépistage des anticorps de classe IgM), soit de faire le diagnostic d'une infection chronique en mettant en évidence les IgG dirigées contre le virus, soit de témoigner d'une infection

DIFFÉRENTES TECHNIQUES DE SÉROLOGIE

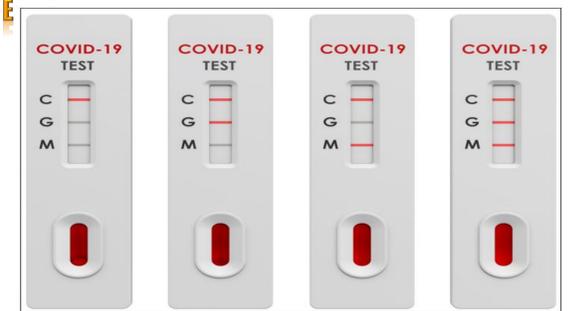
La sérologie peut être réalisée au moyen de tests automatisables (enzyme-linked immunosorbent assay ou ELISA par exemple) ou de tests unitaires rapides : test rapide d'orientation diagnostique (TROD), test de diagnostic rapide (TDR), autotests.

Tests unitaires rapides

L'encadrement des tests utilisés en biologie médicale repose sur une réglementation européenne (directive 98/79/CE) transposée dans le Code de la santé publique qui ne doit pas être ignorée dans le contexte. Ces tests sont des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV), qui doivent être marqués CE selon les exigences de la directive. Il est toutefois rappelé que la Commission Européenne, dans ses recommandations du 15 avril 2020 sur les tests diagnostiques in vitro COVID-19 et leurs performances, indique que les Etats membres peuvent, à titre exceptionnel et dans l'intérêt de la protection de la santé, autoriser la commercialisation de tests ne disposant pas du marquage CE. La Commission Européenne a également recommandé de réaliser une validation supplémentaire des performances cliniques. Dans cet esprit, et suite aux recommandations formulées par la HAS dans le cahier des charges, les tests sérologiques sont préalablement évalués par le Centre national de référence des virus des infections respiratoires (dont la grippe) avant tout achat/utilisation. Les tests rapides peuvent être classés comme suit :

test de diagnostic rapide (TDR)

lorsqu'il est utilisé par un laboratoire de biologie médicale (LBM) comme défini par l'article L.6211-1 du Code de la santé publique. Conformément à l'article L.6211-2, cet examen de biologie médicale (EBM) se déroule en trois phases : pré-analytique, analytique et post-analytique. Cette dernière phase comprend « la validation, l'interprétation contextuelle du résultat ainsi que la communication appropriée du résultat au prescripteur et, dans les conditions fixées à l'article L. 1111-2, au patient, dans un délai compatible avec l'état de l'art. La réalisation au sein d'un LBM garantit également la traçabilité des résultats, que ce soit à l'échelon individuel ou populationnel ;

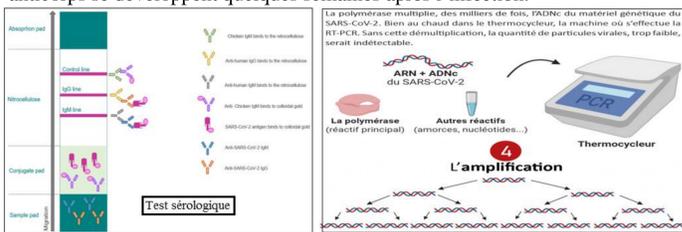


Resultats	Interprétation
IgM+ / IgG+	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM+ / IgG-	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM- / IgG+	Infection antérieure au SARS-CoV-2
IgM- / IgG-	Pas d'infection ou pas d'anticorps détectables pendant le début de l'infection

SÉROLOGIE COVID 19: INTERETS

Quelle est la différence entre les tests moléculaires et les tests sérologiques ?

Les « tests moléculaires », notamment les tests de réaction de polymérisation en chaîne (PCR), détectent le matériel génétique du virus et permettent donc de déterminer si une personne est actuellement infectée par le SARS-CoV-2. Les « tests sérologiques » détectent les anticorps contre le virus et mesurent la quantité d'anticorps produite à la suite d'une infection, ce qui permet de déterminer si une personne a été préalablement infectée par le SARS-CoV-2. Les tests sérologiques ne doivent pas être utilisés pour diagnostiquer une infection aiguë à SARS-CoV-2, car les anticorps se développent quelques semaines après l'infection.



À quoi sert un test sérologique ?

Lorsqu'une nouvelle maladie comme la COVID-19 fait son apparition, les stratégies de surveillance et de dépistage se concentrent dans un premier temps sur les patients gravement atteints. Des tests moléculaires permettant de mesurer les infections aiguës sont donc utilisés, car ce sont les patients atteints de ce type d'infections qui consultent et ont besoin d'être pris en charge. Ainsi, les sujets atteints d'infections bénignes ou asymptomatiques pour lesquels une prise en charge médicale n'est pas nécessaire passent la plupart du temps entre les mailles du filet, ce qui empêche de connaître toute l'étendue de l'infection au début d'une flambée.

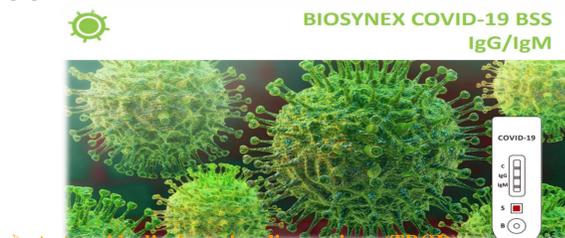
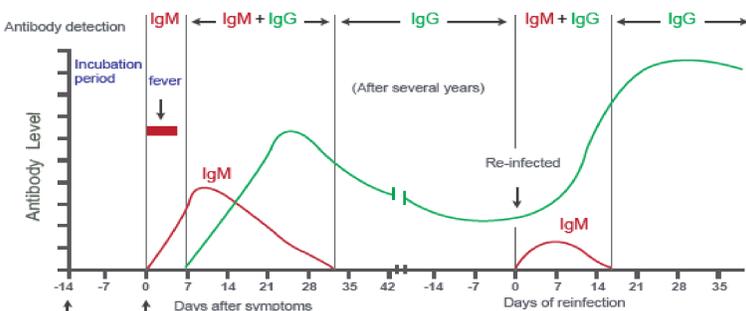
Les tests sérologiques permettent de déterminer rétrospectivement l'ampleur d'une flambée ou l'étendue d'une infection au sein d'une population étudiée. Les études de séroprévalence donnent un aperçu plus complet de la part de la population infectée par le SARS-CoV-2, et permettent d'obtenir une bonne représentation des cas non comptabilisés qui n'avaient pas été identifiés par la surveillance systématique ou la surveillance active.

Indications des tests sérologiques détectant les anticorps anti-SARS-CoV-2.

Présentation clinique	Population cible	Finalité du test	Séquences des tests et temporalité de réalisation détaillée à partir du jour de l'exposition (JE) si asymptomatique ou du jour de l'apparition de symptômes (JAS) si symptomatique	Isotype Ig à rechercher
Patients symptomatiques avec signes de gravité	Patients hospitalisés	Diagnostic initial	Si tableau clinique ou scanographique évocateur et RT-PCR négative, recours à la sérologie à partir de JAS 7.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'IgG totales
		Diagnostic de rattrapage	Si tableau clinique ou scanographique évocateur et absence de RT-PCR avant JAS 7, sérologie à partir de JAS 7.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'IgG totales
Patients symptomatiques sans signe de gravité	Patients suivis en ville ou en structure d'hébergement	Diagnostic initial	Si tableau clinique évocateur et RT-PCR négative entre JAS 1 et 6, recours à la sérologie à partir de JAS 14.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'IgG totales
		Diagnostic de rattrapage	Si tableau clinique évocateur et absence de RT-PCR avant JAS 7, sérologie à partir de JAS 14.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'IgG totales
Personnels asymptomatiques	Personnels soignants	Santé publique	Dépistage et détection personne-contact par RT-PCR selon recommandation en vigueur. Possibilité de sérologie complémentaire en cas de RT-PCR négative mais uniquement à l'échelon individuel (autour d'un cas) sur prescription médicale.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'IgG totales
	Personnels d'hébergements collectifs	Santé publique	Dépistage et détection personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur. Possibilité de sérologie complémentaire en cas de RT-PCR négative mais uniquement à l'échelon individuel (autour d'un cas) sur prescription médicale.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'IgG totales

La cinétique d'apparition des anticorps?

La cinétique d'apparition des anticorps dépend du patient testé et de la technique utilisée. Les IgM anti-SARS-Cov-2 ne sont détectées qu'à partir de la deuxième semaine. Les IgG anti-SARS-Cov-2 sont en général détectées un peu plus tardivement que les IgM et persistent pendant une période de temps encore inconnue.



test rapide d'orientation diagnostique (TROD)

lorsqu'il est réalisé en dehors d'un LBM « par un professionnel de santé ou par du personnel ayant reçu une formation adaptée et relevant de structures de prévention et associatives ou du service de santé des armées ». Ces tests ne sont pas des examens de biologie médicale (EBM). En effet, d'après l'article L.6211-3 du Code de la santé publique, « ne constituent pas un examen de biologie médicale un test, un recueil et un traitement de signaux biologiques, à visée de dépistage, d'orientation diagnostique ou d'adaptation thérapeutique immédiate ». Ces tests sont réalisés sous la responsabilité de ceux qui le réalisent, sans obligation de compte-rendu de résultats. La traçabilité individuelle ou populationnelle n'est donc pas garantie. Les TROD sont soumis à la publication d'un arrêté ministériel pour être réalisés. Les TROD sont marqués CE conformément à la directive 98/79/CE, soit en automarquage, soit certifiés par un organisme notifié selon le paramètre biologique considéré (par exemple, les TROD VIH, VHB, VHC sont certifiés par un organisme notifié). Pour le SARS-CoV-2, le marquage CE est octroyé par automarquage par le fabricant ;



autotest

est rapide de dépistage pour lequel le prélèvement, la lecture et l'interprétation des résultats sont réalisés par l'individu lui-même, dans un environnement domestique. Il n'y a pas de traçabilité des résultats obtenus par autotests. Ces derniers ne sont pas des EBM et sont vendus en officine après obtention du marquage CE octroyé par un organisme notifié

Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic

Le test rapide pour le diagnostic du SRAS-CoV-2 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humains en 10 à 15 minutes environ.

Quels sont les avantages des tests rapides ?

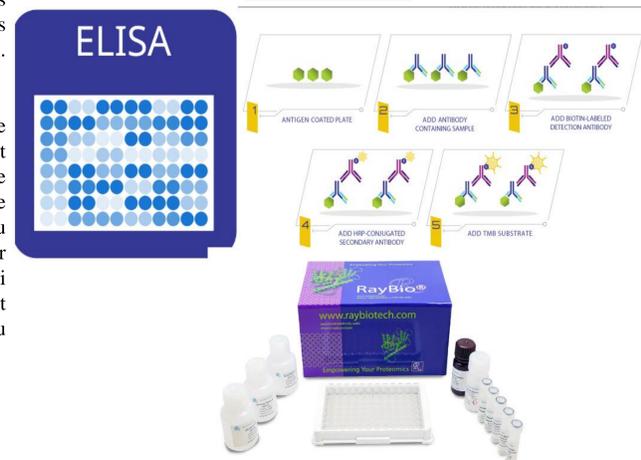
- Résultats rapides en 10-15 minutes.
- Haute efficacité de détection : surveillance simultanée des IgM et des IgG.
- Détection sans aucun équipement de test .
- Facile à utiliser, il est compatible avec le sérum/le sang total/le plasma.
- Stockage à température ambiante.

Quel est le principe des tests rapides pour le SRAS-CoV-2

Le test détecte la présence d'anticorps générés par le patient contre le SRAS-CoV-2, le virus qui cause la maladie COVID-19. Le test peut détecter deux types d'isotypes d'anticorps : IgG et IgM.

Il existe plusieurs types de tests mais le plus courant consiste à fixer des anticorps anti-IgG et IgM humaines sur la surface de la cassette et de coupler un antigène du virus avec des particules d'or colloïdal. Si l'échantillon du patient contient des anticorps anti-SARS-CoV-2 alors ces anticorps se fixeront à l'antigène présent dans la zone de conjugaison de la cassette et le complexe formé migrera jusqu'au anti-IgG et/ou IgM humaines fixés sur la membrane. On verra alors apparaître une bande colorée (voir les différents résultats possibles plus bas).

Tests ELISA



LIMITES DE LA SÉROLOGIE

le caractère protecteur des anticorps et l'impact de la prévalence de la maladie sur la fiabilité des tests. En effet, même en utilisant un test qui satisfait aux exigences du cahier des charges, si le virus a peu circulé au sein d'une population, le résultat du test a un risque augmenté d'être erroné. Pour ces deux raisons, le recours à un dépistage systématique de toute la population est pour l'instant non pertinent.

C'est pourquoi la HAS identifie aujourd'hui 7 indications pour les tests sérologiques, sur prescription médicale :

En diagnostic initial pour les patients symptomatiques graves hospitalisés, dont la RT-PCR est négative mais chez qui les symptômes cliniques ou le scanner sont évocateurs d'un COVID-19.

En diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais qui n'ont pas eu un test RT-PCR dans les sept premiers jours.

En diagnostic initial de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ambulatoire dont le test RT-PCR est négatif mais dont le tableau clinique est évocateur.

En diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ambulatoire mais chez qui un test RT-PCR n'a pu être réalisé avant 7 jours.

En diagnostic différé des patients symptomatiques sans signes de gravité diagnostiqués cliniquement mais n'ayant pas fait l'objet d'une RT-PCR et ce depuis la mise en place de la phase 2 (à partir du 2 mars 2020).

En détection d'anticorps chez les professionnels soignants non symptomatiques, en complément du dépistage et de la détection de personne-contact par RT-PCR selon les recommandations en vigueur, si la RT-PCR est négative.

En détection d'anticorps chez les personnels d'hébergement collectif (établissements sociaux et médico sociaux, prisons, casernes, résidences universitaires, internats, ...) non symptomatiques en complément du dépistage et de la détection de personne-contact par RT-PCR selon les recommandations en vigueur, si la RT-PCR est négative.

Pour la HAS, il est primordial que ces tests ne soient utilisés qu'à des fins médicales, dans le cadre d'une prise en charge individuelle. Des utilisations à des fins collectives, telles que l'organisation du travail au sein d'une entreprise ou l'aide au déconfinement, ne sont pas envisageables.

CONCLUSION

Les tests basés sur la recherche des anticorps permettent de vérifier si l'on a développé des anticorps dirigés contre le Covid-19. Ils peuvent identifier des personnes dont on ne savait pas qu'elles étaient infectées, soit parce qu'elles n'ont jamais développé de symptômes, soit parce qu'elles avaient des symptômes peu marqués. Les études démontrent que les taux d'anticorps positifs sont très faibles dans les cinq premiers jours suivant l'apparition des symptômes (moins de 50%), puis qu'ils augmentent rapidement au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Après 11 jours, les taux d'anticorps positifs passent à plus de 80%. Le test sérologique peut être un complément utile dans la surveillance et le contrôle du COVID-19

RÉFÉRENCES

Ansley KEC, et coll. Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment. Imperial College London (24-03-2020) <https://doi.org/10.25561/77646> An J et coll. Clinical characteristics of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. MedRxiv. Posted March 30, 2020. doi: 10.1101/2020.03.26.20044222 Di Domenico L et coll. Expected impact of lockdown in Ile-de-France and possible exit strategies. Report 9 www.epicxlab.com/covid-19.html (under review) Du Z, et colls. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. Emerg Infect Dis. 2020 Jun [cited 25 april]. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200357> Chang L, et coll. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA detected in blood donations. Emerg Infect Dis. 2020 Jul.(en ligne le 3 avril) doi: 10.3201/eid2607.200839 Chang L, et coll. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. Transfus Med Rev. 2020 Feb 21. pii: S0887-7963(20)30014-6. doi: 10.1016/j.tnmv.2020.02.003 Flisman S et coll. Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Imperial College London (30-03-2020).