

28 avril 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et tests sérologiques

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 de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement 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 pourrait être appelée à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-86528-5 INESSS (PDF)

© 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 et tests sérologiques. Québec, Qc : INESSS; 2020. 61 p.

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

COVID-19 et sérologie

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 À CE JOUR

Considérant la situation actuelle de pandémie au Québec et ailleurs dans le monde, et en se référant aux informations présentées dans cet état des connaissances sur le diagnostic sérologique de la COVID-19, l'INESSS dégage les constats suivants :

Disponibilité et qualité des évidences

À ce jour, les données scientifiques disponibles sur la contribution diagnostique des tests sérologiques dans le contexte de la pandémie actuelle de COVID-19 sont limitées.

Plusieurs études, majoritairement réalisées en Chine, sont en prépublication et toujours en attente d'une révision par les pairs. De par son caractère incomplet, cette littérature doit donc être considérée avec une extrême prudence et faire l'objet d'une mise à jour en continu.

Volet diagnostic

Les tests sérologiques utilisés comme seule épreuve diagnostique ne permettent pas d'exclure la COVID-19, notamment dans la première semaine suivant l'apparition de symptômes compatibles. Dans certaines situations bien précises, quelques études suggèrent que les tests sérologiques pourraient amener une information diagnostique complémentaire aux tests moléculaires par RT-PCR, méthode de choix pour mettre en évidence la présence du virus SARS-CoV-2.

Volet séroprotection

Le concept voulant que les personnes rétablies de la COVID-19 présentent une immunité suffisante pour contrer une nouvelle attaque du virus, notamment chez les travailleurs de la santé, est théorique. 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'humain.

Volet séroprévalence

À l'échelle internationale, les experts de santé publique s'entendent sur le fait que des tests sérologiques validés et spécifiques au nouveau coronavirus sont nécessaires pour soutenir des études de séroprévalence populationnelle. En effet, des études sérologiques réalisées dans la population québécoise permettraient d'apprécier la prévalence des infections asymptomatiques, le nombre réel d'individus exposés au virus et l'influence de certaines caractéristiques comme l'âge, le sexe, les comorbidités, la région, etc.

Volet analyses disponibles

Le nombre de trousse commerciales disponibles dans le monde augmente chaque semaine. Actuellement aucune trousse sérologique spécifique au SARS-CoV-2 n'est encore homologuée comme instrument diagnostique par Santé Canada. Les organisations qui règlementent la disponibilité des tests sérologiques rappellent que la validation devrait inclure des données de concordance clinique, de réactivité croisée et de neutralisation. Une trousse de la compagnie Cellex a été approuvée en urgence par la FDA le 1^{er} avril 2020.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Dans le contexte actuel de pandémie de la COVID-19 et des efforts massifs qui sont investis dans la détection précoce de cette maladie, le MSSS souhaite évaluer la pertinence de recourir aux tests sérologiques comme alternative ou en complémentarité à l'approche moléculaire (RT-PCR, de l'anglais *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*).

Pour soutenir les travaux du MSSS, l'INESSS a procédé à une revue rapide de la littérature scientifique et grise ainsi qu'une brève synthèse des informations contextuelles disponibles.

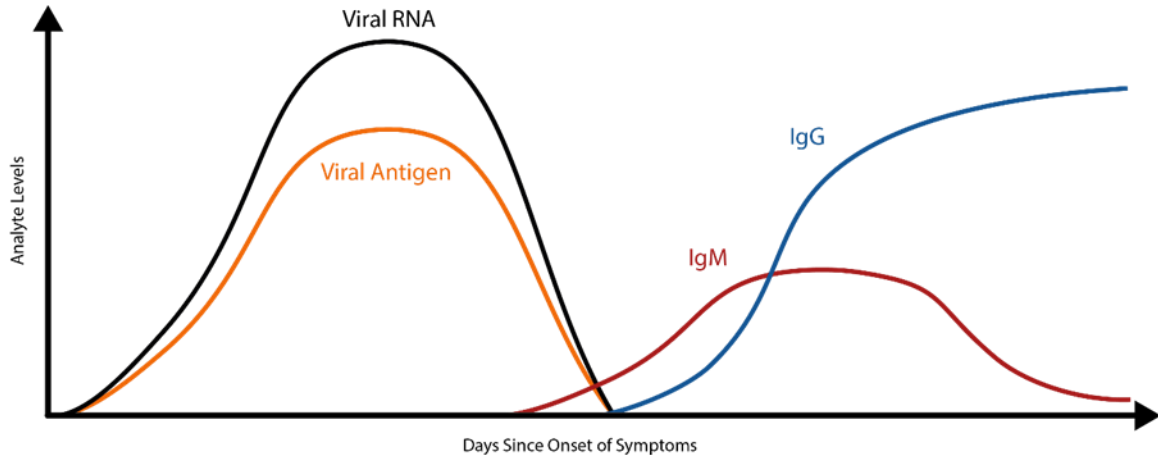
SÉROLOGIE

En phase aiguë de la maladie, la présence du virus SARS-CoV-2 peut être détectée par l'amplification de son ARN (diagnostic moléculaire) ou par la détection des protéines virales (diagnostic antigénique) à partir de prélèvements nasopharyngés. Actuellement, le dépistage ou la confirmation de la maladie est effectué par la détection de l'ARN (RT-PCR). Toutefois, en phase de développement de l'immunité, soit quelques jours suivant l'apparition des symptômes, la charge virale peut être réduite et le diagnostic pourrait potentiellement être plus efficacement précisé par un test sérologique.

Un test sérologique consiste à détecter, dans un échantillon de sang, la présence d'anticorps sécrétés à la suite d'une infection. Dans le contexte actuel, la sérologie pourrait permettre de détecter des anticorps dirigés contre le SARS-Cov-2 chez une personne ayant été exposée ou présentant les symptômes de la COVID-19. La Figure 1

résume les différents analytes spécifiques à la COVID-19 détectables en cours d'infection.

Figure 1 Niveau des différents analytes spécifiques à la COVID-19 détectables en fonction du nombre de jours suivant l'apparition des symptômes



Source : The Native Antigen Company, disponible à l'adresse suivante : <https://thenativeantigencompany.com/why-we-need-antigen-and-antibody-tests-for-covid-19/> (consulté le 2 avril 2020).

Bien que les tests sérologiques ne soient pas bien adaptés pour détecter des infections aiguës, ils présentent un certain nombre d'applications pertinentes [Armanat, 2020] :

1. Étudier la réponse immunitaire de manière dynamique, qualitative et quantitative.
2. Effectuer des enquêtes sérologiques pour déterminer le taux précis d'infection dans une zone affectée, variable essentielle pour calculer le taux de mortalité.
3. Identifier les individus qui ont montré de fortes réponses humorales et qui pourraient servir de donneurs pour la génération de thérapies sériques de convalescence.
4. Déterminer qui est immunisé pour déployer de manière stratégique le personnel de santé immunisé afin de limiter le risque d'exposition et de propagation du virus.

MÉTHODOLOGIE

Revue de littérature

Repérage des publications :

- Dates de la recherche : La dernière mise à jour de la littérature en lien avec l'utilisation des tests sérologiques en diagnostic a été effectuée le 17 avril 2020 et celle concernant la séroprévalence et la séroprotection, le 23 avril 2020.
- Mots clés utilisés : serology, COVID-19, SARS-CoV-2, SARS, seroprotection, IgM, IgG, immunity

- Base de données consultée : PubMed, Live COVID-19¹ (sous-section « *Diagnosis* ») et BioRxiv² (selon les mots clés précédemment mentionnés)

Sélection des publications : Toutes les études primaires publiées et en prépublication traitant de l'utilisation des tests sérologiques dans le contexte de la COVID-19 ont été consultées et celles permettant de répondre aux questions d'évaluation ont été retenues par deux professionnelles scientifiques.

Extraction des données et synthèse : L'extraction des données scientifiques présentes dans les études cliniques publiées et en prépublication répondant aux questions d'évaluation a été faite par trois professionnelles. Ces données sont disponibles au Tableau A-1 de l'Annexe A. Deux professionnelles ont rédigé une synthèse narrative des données pertinentes. Un professionnel a recensé les trousseaux commerciaux de tests sérologiques disponibles à l'échelle nationale et internationale (Tableau A-2 de l'Annexe A).

Processus de participation

Consultation :

L'INESSS a constitué un comité diversifié composé de 16 personnes, dont des médecins de santé publique et microbiologistes infectiologues, des professionnels et gestionnaires du réseau de la santé et des services sociaux ainsi que des chercheurs. Une déclaration des conflits d'intérêts et de rôle a été effectuée verbalement par ces personnes, lors de la rencontre du 7 avril 2020, et gérée en accord avec la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts. Tous les membres ont explicitement rapporté n'avoir aucun conflit.

Validation et assurance qualité

Une validation du contenu du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction 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.

¹ EPPI Centre. *COVID-19 : a living systematic map of the evidence*. Disponible à l'adresse suivante : <http://eppi.ioe.ac.uk/cms/Projects/DepartmentofHealthandSocialCare/Publishedreviews/COVID-19LivingSystematicMapoftheEvidence/tabid/3765/Default.aspx> (consulté les 26 et 27 mars 2020)

² Biorxiv. *The Preprint Server For Biology*. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.biorxiv.org/> (consulté les 27 et 28 mars 2020)

SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Question d'évaluation

Quelle est l'utilité clinique des analyses sérologiques pour établir :

1. un diagnostic de COVID-19 chez les personnes symptomatiques dans un contexte ambulatoire;
2. la guérison et(ou) la présence d'une immunité, notamment chez les travailleurs de la santé;
3. un portrait plus précis de la population exposée à la COVID-19.

État actuel des connaissances scientifiques

- L'INESSS a retenu 24 études primaires pour étayer l'utilité clinique de la sérologie dans le contexte actuel de la pandémie de COVID-19, dont 5 études publiées et 19 études en préparation de publication (Tableau A-1, Annexe A). Sept études référant à l'utilisation des tests sérologiques lors des éclosions de SARS-CoV ou de MERS-CoV ont également été consultées dans le but d'établir d'éventuels parallèles entre les caractéristiques analytiques de ces tests lorsqu'il s'agit de la détection des infections à coronavirus.

Positions des autres organisations en santé et instances gouvernementales

- Cet état des connaissances recense également la position de 7 organisations savantes ou autorités sanitaires à l'échelle internationale, en date du 8 avril 2020 (Tableau 1).

Évaluation de l'utilisation d'un test sérologique comparativement au test moléculaire

À la lumière des documents et sites Web consultés, la méthode actuellement recommandée pour l'identification des cas infectieux de COVID-19 est le test moléculaire RT-PCR (Tableau 1). Plusieurs organisations soulignent toutefois que la sérologie présente des avantages, notamment pour les études de séroprévalence populationnelle, pour confirmer la séroconversion des cas guéris, en appui à une décision de lever l'isolement, ou encore pour des cas dont les symptômes se sont déclarés depuis quelques jours et pour lesquels le test moléculaire s'est avéré négatif. Toutefois, tous s'entendent sur le fait que les tests sérologiques sont confrontés à des enjeux de validation analytique et de performance clinique.

Organisation mondiale de la santé (OMS)

L'OMS recommande l'utilisation de nouveaux tests immunologiques rapides « point-of-care tests » (POCT) uniquement dans un contexte de recherche³. En se référant aux données publiées, l'OMS estime que les POCT seraient insuffisants pour effectuer une décision clinique pour le diagnostic de la COVID-19, en attendant que des preuves scientifiques soient apportées afin d'appuyer la pertinence de les employer dans le cadre d'indications bien définies. Cependant, l'OMS encourage le développement des tests rapides en vue de poursuivre les travaux visant à établir leur utilité en surveillance des maladies et en recherche épidémiologique.

Centers for disease control and prevention (CDC)

Les CDC travaillent actuellement au développement d'un test sérologique⁴. Selon certains médias, les CDC auraient amorcé des analyses préliminaires sur des échantillons de sang par tests sérologiques notamment pour trois raisons principales⁵ :

- Réinsertion à la vie publique des personnes qui ont été infectées sans nécessairement développer la maladie, ou qui pourraient démontrer une immunité au SARS-CoV-2 en cas de réinfection.
- Sérosurveillance : Afin d'évaluer l'évolution de la pandémie au sein de la population et prévenir sa réapparition.
- Détection des personnes infectées, mais asymptomatiques.

China National Health Commission (CNHC)

Comparativement à d'autres pays, la Chine utilise la sérologie sur une base régulière en appui à la RT-PCR. En effet, CNHC recommande l'usage d'un test sérologique pour les cas suspectés en raison d'une exposition à un cas confirmé de COVID-19. Dans ce cas d'espèce, un résultat négatif serait donc à confirmer par deux tests négatifs de RT-PCR espacés de 24 heures. De plus, ils recommandent d'effectuer deux tests sérologiques dans le but de détecter les IgM et IgG spécifiques à la COVID-19. L'un de ces deux tests serait effectué dès le soupçon de COVID-19 et l'autre sept jours plus tard, tous les deux devant être négatifs afin d'écartier toute éventualité d'infection au SRAS-CoV-2.

U.S. Food and Drug Administration (FDA)

En date du 8 avril 2020, la trousse qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test^{MC} de la compagnie Cellex Inc. est le premier test sérologique ayant été autorisé d'urgence (Emergency Use Authorization = EUA) par la FDA pour la détection d'anticorps spécifiques au nouveau

³ Information recueillie à l'adresse internet <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>, consultée le 9 avril 2020

⁴ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/testing.html>

⁵ Information recueillie à partir d'un site internet à l'adresse suivante : <https://www.vox.com/science-and-health/2020/4/5/21208630/coronavirus-cdc-blood-test-immunity-serological-cellex>, Consultée le 7 avril 2020

coronavirus. Toutefois, la compagnie souligne que les résultats issus de ce test sérologique ne devraient pas être utilisés comme moyen unique de diagnostic, mais en conjonction avec l'observation clinique et les résultats issus des autres tests de laboratoire. Cette nouvelle analyse devrait être employée dans les laboratoires certifiés CLIA⁶.

⁶ La certification CLIA "Clinical Laboratory Improvement Amendments" of 1988 (CLIA) permet aux laboratoires de réaliser des tests modérés ainsi que ceux détenant une haute complexité.

Tableau 1 Position d'autorité de santé sur la place des tests sérologiques dans le contexte de la pandémie de COVID-19

ORGANISMES (DATE DE DERNIERE MISE A JOUR)	POSITION OFFICIELLE
OMS (8 avril 2020) https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19	Rôle important de la sérologie en recherche et en surveillance, mais ne sont pas recommandés pour établir un diagnostic lors de détection des cas de COVID-19.
CDC américains (8 avril 2020) https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/testing.html	Un nouveau test sérologique est en cours de développement par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis, afin d'estimer la proportion de la population américaine qui aurait été exposée à la COVID-19. Ils soulignent l'importance d'utiliser un test sérologique pour la détection d'anticorps dans un contexte où le patient présenterait peu ou pas de symptômes.
CDC chinois (23 mars 2020) http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/202003/P020200323390321297894.pdf	La sérologie est utilisée en appui au diagnostic pour les négatifs par PCR, et en combinaison pour les cas suspectés. Elle sert aussi aux études de séroprévalence dans certaines populations potentiellement exposées dans le présent ou le passé.
Santé Canada (30 mars 2020)	Aucune preuve que le diagnostic de la COVID-19 peut être fait uniquement sur la base d'une sérologie. SC priorise les demandes pour les TAAN afin d'augmenter la disponibilité de dispositifs commerciaux. L'utilité de la sérologie continue d'être étudiée et pourrait conduire à une autorisation limitée à certaines situations précises. Plusieurs tests sont actuellement en cours d'évaluation (annexe B).
FDA (07 avril 2020) https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-april-2-2020	La FDA a émis une autorisation d'urgence (EUA) pour l'utilisation du test rapide qSARS-CoV-2 IgG/IgM de la compagnie Cellex Inc. le 1 ^{er} avril 2020. Les différents tests sérologiques en évaluation par la FDA ou marqués CE sont présentés en annexe (annexe B). La FDA précise qu'un test sérologique ne devrait pas être la seule méthode utilisée pour confirmer ou écarter tout diagnostic d'infection par SARS-Cov-2. Plusieurs tests ont été soumis à la FDA sans l'autorisation EUA (annexe B).
Santé Publique Ontario (28 mars 2020)	Les tests de sérologie point-of-care ne sont actuellement ni approuvés ni recommandés comme outil diagnostique des cas aigus de COVID-19. Ces tests sont actuellement en cours d'évaluation pour d'autres utilisations.
Australian Government - Public Health Laboratory Network (22 mars 2020) https://www.health.gov.au/resources/publications/phln-statement-on-point-of-care-serology-testing-for-sars-cov-2-the-virus-that-causes-covid-19	Besoin d'explorer de nouvelles approches diagnostiques pour demeurer à l'avant-garde. Toutefois il y a des enjeux en termes de qualité et d'utilité pour des tests développés rapidement. Limites significatives à l'utilisation des tests sérologiques POC et non recommandés pour le diagnostic des cas aigus. Utilité pour établir une exposition passée et déterminer qui est en mesure de retourner au travail, par exemple. Les tests doivent avoir été validés par le PHLN. Un mécanisme d'approbation en urgence est considéré.

RÉSUMÉ

La FDA précise qu'un test sérologique ne devrait pas être la seule méthode utilisée pour confirmer ou écarter tout diagnostic d'infection par SARS-CoV-2. Depuis le 1^{er} avril 2020, la FDA a délivré une autorisation d'urgence (EUA) pour le test sérologique qSARS-CoV-2 IgG/IgM de la compagnie Cellex Inc. Il est à noter que l'approbation par la FDA d'un test sérologique suffisant pour soutenir un diagnostic de COVID-19 repose sur les conditions ci-après :

- Activité croisée/spécificité analytique
- Spécificité des classes d'anticorps
- Étude d'accord clinique

En date du 8 avril 2020, Santé Canada ne recommande pas l'utilisation des tests sérologiques pour établir un diagnostic de COVID-19. Toutefois, plusieurs tests sérologiques sont en cours d'évaluation.

Les CDC ont commencé l'analyse des échantillons de sang afin de déterminer l'immunité contre le SARS-CoV-2 afin d'évaluer les mesures suivantes :

- Réinsertion à la vie publique des personnes qui ont été infectées sans nécessairement développer la maladie, ou qui pourraient démontrer une immunité au SARS-CoV-2 en cas de réinfection.
- La sérosurveillance : Afin d'évaluer l'évolution de la pandémie au sein de la population et prévenir sa réapparition.
- Détection des personnes infectées, mais asymptomatiques.

Complémentarité entre le test moléculaire et le test sérologique

En effectuant l'analyse sérologique (ELISA-IgM) sur les échantillons de sang des patients jugés non porteurs du SARS-CoV-2 par le test moléculaire (p.ex., qPCR, RT-PCR), Guo *et al.*, et Liu *et al.*, ont rapporté qu'elle bénéficiait à l'identification des cas réels testés faux-négatifs. Ainsi, Guo *et al.*, soulignent que la capacité du test moléculaire à détecter 51,9% des cas positifs augmenterait à 98,6% lorsqu'il était couplé à un test sérologique [Guo *et al.*, 2020^a]. De même, ils rapportent l'observation de sept cas de patients tous testés négatifs par qPCR, et dont six avaient été positifs au test sérologique. Au bout de quatre jours après le premier prélèvement, un deuxième échantillon prélevé chez ces mêmes patients a été analysé par test moléculaire et trouvé positif pour chacun d'eux. Le nombre de patients qui étaient séropositifs aux IgM constituait entre 11,1 % et 93,10% des cas testés négatifs par l'approche moléculaire (Tableau 2) [Guo *et al.*, 2020^a; Pan *et al.*, 2020]. De ce fait, les auteurs ont souligné qu'un test sérologique serait complémentaire au test moléculaire, en augmentant le nombre de détections des cas positifs dans un contexte de diagnostic précoce de nouveaux cas de COVID-19 [Guo *et al.*, 2020^a]. Ils relèvent également que l'efficacité dans la détection des cas de COVID-19, si on combinait les deux approches, permettrait de dénicher les cas subcliniques ou asymptomatiques. Combiner le

test moléculaire au test ELISA-IgM est, selon les auteurs, une approche essentielle à ce stade de la pandémie où un diagnostic exact est déterminant pour contenir la propagation du virus. Ils relèvent toutefois que les 22% de cas testés positifs par PCR qui étaient séronégatifs pourraient être justifiés par la période de prélèvements des échantillons sanguins [Guo *et al.*, 2020^a]. À ce propos, Lin *et al.*, justifient la présence de 17,7% (14/79) des cas de COVID-19 confirmés et pourtant séronégatifs par l'âge des patients (8/14) qui seraient soit plus jeunes que 8 ans soit au-dessus de 70 ans [Lin *et al.*, 2020]. Par contre, Pan *et al.*, 2020 montrent que la sensibilité de la détection sérologique serait plus élevée entre 8 à 14 jours après l'apparition des symptômes (AAS), et culminerait à 96,8% de concordance avec le test moléculaire lorsque les IgM et les IgG sont détectés simultanément (tableau 2).

Tableau 2 Complémentarité entre les tests moléculaires et sérologiques (ELISA)

TEST SÉROLOGIQUE	TEST MOLÉCULAIRE POSITIF			TEST MOLÉCULAIRE NÉGATIF		
	IgM-	IgM+		IgM-	IgM+	
Guo, <i>et al.</i> , 2020 ^a (n = 140 patients)	24,39 % (20/82)	75,61 % (62/82)		6,90 % (4/58)	93,10% (54/58)	
Liu <i>et al.</i> , 2020 (n = 133 échantillons)	18,7% (17/91)	81,3% (74/91)		26,2% (11/42)	73,8% (31/42)	
Pan <i>et al.</i> , 2020 :	IgM	IgG	IgM+IgG	IgM	IgG	IgM+IgG
1 – 7 Jours AAS	11,1 % (3/27)	3,6 % (1/27)	11,1% (3/27)	22,2% (2/9)	44,4% (4/9)	44,4% (4/9)
8 – 14 jours AAS	78,6% (22/28)	57,1% (16/28)	92,9% (26/28)	33,3 % (2/6)	66,7 % (4/6)	83,3% (5/6)
≥ 15 jours AAS	74,2% (23/31)	96,8% (30/31)	96,8% (30/31)	57,1% (4/7)	71,4% (5/7)	71,4% (5/7)

Abréviations : AAS : après l'apparition des symptômes; IgG : Immunoglobuline M; IgM : Immunoglobuline G; n = nombre

RÉSUMÉ

Deux études primaires menées auprès de patients présentant des symptômes de la COVID-19 indiquent que 73,8% à 93,1% des cas testés négatifs par voie moléculaire seraient séropositifs en IgM.

Les auteurs soulignent que le test sérologique combiné à un ELISA pourrait :

- améliorer son efficacité de détection, et ce, même chez les cas subcliniques qui s'avèrent souvent être des faux négatifs
- aider à établir un diagnostic précoce de la COVID-19, qui contribuerait à une mise en quarantaine préventive et rapide du patient
- favoriser un diagnostic exact qui serait déterminant pour contenir la propagation du virus SARS-CoV-2

L'âge idéal pour effectuer un test sérologique irait de 18 ans et 65 ans.

Sensibilité en fonction des jours écoulés après l'apparition des symptômes de COVID-19

Dans le but de comparer la sensibilité des tests moléculaires à celle des tests sérologiques, plusieurs études ont rapporté des différences de sensibilité dépendamment du nombre de jours écoulés après l'apparition des symptômes (AAS). Celui-ci peut varier de 5,5 à plus de 15 jours AAS selon les périodes de prélèvement des échantillons sanguins et des frottis de gorge. La sensibilité de la PCR pourrait fluctuer entre plus de 90%, dans le stade préliminaire de la maladie (1-3 jours AAS), et 50% après 14 jours AAS [Guo *et al.*, 2020^a]. Dans l'étude menée par Yong *et al.*, ils rapportent jusqu'à 13% de positivité du test moléculaire au-delà de 15 jours AAS alors que la sensibilité du test ELISA atteignait 91,1% pour les IgG et 52,2% pour les IgM. De plus les auteurs soulignent que la majorité des cas dont l'ARN viral ne pouvait être détecté, devenaient séropositifs [IgM (47,1%) ; IgG (91,1%)] après 7 jours. D'ordre général, les études consultées révélaient que selon le nombre de jours AAS écoulés, la sensibilité du test moléculaire décroissait tandis que celle du test sérologique augmentait tel que résumé dans le tableau 3 [Yong *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020^a, Zhao *et al.*, 2020]. Il est toutefois à noter que cette observation était faite lorsqu'un test ELISA était utilisé et n'était pas nécessairement vérifiée en employant un test en chimioluminescence (CLIA) [Lin *et al.*, 2020]. Yong *et al.*, en concluent que le test sérologique pourrait être utilisé chez les cas soupçonnés de COVID-19 ayant un test moléculaire négatif. Dans la même veine, ils proposent que le test sérologique soit un auxiliaire du test moléculaire.

Tableau 3 Comparaison de la sensibilité du test moléculaire à celle du test sérologique après l'apparition des symptômes

RÉFÉRENCE [2020]	JOURS AAS ÉCOULÉS	% DÉTECTION ARN [% , IC95%]	% DÉTECTION IgM/IgG [% IC95%]	ARN + IgM/IgG [IC95%]	
ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay)	Guo ^a et al.,	Total	51,9	-	98,6
		1 - 3	>90 [-]	-	-
		6	80 [57,1 - 95,7]	-	-
		>14	50 [23,7 - 59,5]	-	-
	Yong et al.	Total (n = 38)	Sputum : 76,3	IgM : 50 (19/38)	-
			Frottis gorge : 36,8	IgG : 92,1 (35/38)	
		0 – 7 (n = 13)	Sputum : 92,3	IgM : 23 (3/13)	-
			Frottis gorge : 69,2	IgG : 53,8 (7/13)	
		8 – 14 (n = 8)	Sputum : 37,5	IgM : 50 (4/8)	-
			Frottis gorge : 25	IgG : 87,5 (7/8)	
		≥ 15 (n = 24)	Sputum : 60,8	IgM : 52,2 (12/23)	-
			Frottis gorge : 13	IgG : 91,3 (21/23)	
Zhao et al.,	Total (n = 173)	67,1	IgM 82,7 [76,2 – 88]	99,4 [96,8 – 100]	
		[59,4 – 74,1]	IgG 64,7 [57,1 – 71,8]		
	1-7 (n = 94)	66,7	IgM 28,7 [19,9 – 39,0]	78,7 [69,1 – 86,5]	
		[55,7 - 76,4]	IgG 19,1 [11,8 – 28,6]		
8-14 (n = 135)	54	IgM 73,3 [65 – 80,6]	97 [92,6 – 99,2]		
	[44,8 - 63]	IgG 54,1 [45,3 – 62,7]			
15-39 (n = 90)	45,5	IgM 94,3 [87,2 – 98,1]	100 [96,0 – 100]		
	[32 - 59,5]	IgG 79,8 [69,9 – 87,6]			
CLIA Chemiluminescent immuno assay	0 -3 (n = 4)	-	IgM : 100 (4/4)	-	
		-	IgG : 100 (4/4)		
	4-7 (n = 8)	-	IgM : 75 (6/8)	-	
		-	IgG : 50 (4/8)		
	8-14 (n = 33)	-	IgM : 72,73 (24/33)	-	
		-	IgG : 72,73 (24/33)		
	>14 (n = 34)	-	IgM : 91,18 (31/34)	-	
		-	IgG : 97,06 (33/34)		

Abréviations : AAS : Après l'Apparition des Symptômes (traduit de l'anglais post symptoms onset),

RÉSUMÉ

La sensibilité du test moléculaire décroît en fonction du nombre de jours écoulés après l'apparition des symptômes, tandis que celle du test sérologique augmente surtout pour la détection des IgG anti-SARS-CoV-2. Les auteurs ont suggéré l'utilisation d'un test sérologique comme test accessoire à la détection moléculaire des infections de SARS-CoV-2.

Concentrations sériques d'IgM et IgG chez les patients atteints de COVID-19 en fonction de la gravité de l'infection

La sensibilité des tests moléculaires pour la détection de l'ARN viral chez les patients atteints de COVID-19 a été mesurée en les répartissant en trois groupes : les cas légers/modérés, les sévères et les cas critiques. En outre, lorsque les anticorps IgM et IgG étaient détectés par ELISA, la sensibilité de détection était respectivement 79,55% et 93,18% chez les cas modérés, 82,69% et 100% chez les cas sévères et 72,97% et 97,30% pour les cas critiques. En somme, les auteurs rapportent un taux de positivité plus élevé pour le test sérologique que pour le moléculaire, et ce, indépendamment du niveau d'infection du patient, toutefois les différences observées ne sont pas significatives [Liu *et al.*, 2020]. Dans une étude rétrospective portant sur une comparaison de la concentration sérique d'IgM à celle d'IgG chez des patients décédés des suites de la COVID-19, ou modérément atteints par la maladie, Wang *et al.* observent une propension significative ($p = 0,024$) des personnes décédées à avoir une concentration plus importante d'IgM (IgM 253,8 AU/ml [29,2 – 127,3]) que les patients légèrement affectés (IgM 88,6 AU/ml [12,9 – 88,1]). La valeur p passe à 0,019 lorsqu'on apparie les patients dans le cadre d'une étude de cas-témoins [Wang *et al.*, 2020]. Par contre, cette observation n'a pas été faite pour les niveaux sériques d'IgG chez ces deux groupes de patients [Wang *et al.*, 2020]. Les données relatives à la corrélation entre le niveau sérique d'anticorps IgG/IgM et le niveau de gravité de la COVID-19 sont rapportées dans le tableau 4.

Tableau 4 Sensibilité du test moléculaire comparée au test sérologique chez les patients atteints de COVID-19 à différente échelle de gravité

REFÉRENCE	GRAVITÉ D'INFECTION COVID-19	TEST MOLÉCULAIRE	TEST SÉROLOGIQUE*
Liu et al., 2020	Modérée (n = 44)	65,91% (29/44)	IgM 79,55% (35/44)
			IgG 93,18% (41/44)
	Sévère (n = 52)	71,15% (37/52)	IgM 82,69% (43/52)
			IgG 100% (52/52)
	Critique (n = 37)	67,57% (25/37)	IgM 72,97% (27/37)
			IgG 97,30% (36/37)
Wang et al., 2020	Modérée à légère (n = 101)	Positifs : 82% (83/101)	IgM, AU/ml 88,6 (12,9 – 88,1)
		Négatifs : 18% (18/101)	IgG, AU/ml 197,1 (149,2 – 225,3)
	Critique / patient décédé (n = 15)	Positifs : 80% (12/15)	IgM, AU/ml 253,8 (29,2 – 127,3)
		Négatifs : 20% (3/15)	IgG, AU/ml 230,7 (157,3 – 295,5)
	Total (n = 116)	Positifs : 82% (95/116)	IgM, AU/ml 110,0 (13,3 – 104,9)
		Négatifs : 18% (21/116)	IgG, AU/ml 201,4 (149,5 – 239,8)

*Les tests sérologiques utilisés étaient tous des ELISA.

RÉSUMÉ

Liu et al., concluent qu'un taux de positivité plus élevé serait atteint en utilisant un test sérologique (ELISA) qu'un test moléculaire (RT-PCR). De plus, ils recommandent le test sérologique comme complément au test moléculaire afin de caractériser les faux négatifs. Wang et ses collaborateurs ont rapporté la dynamique de sécrétions d'anticorps IgM et IgG développés contre le SARS-CoV-2. Selon les auteurs, celle-ci serait similaire à celle des patients qui ont été infectés par le virus SARS-CoV. Par ailleurs, ils soulignent qu'une élévation des IgM sériques serait un indice de mauvais pronostic et un facteur déterminant pour l'issue des patients atteints de COVID-19.

ELISA - Validité Analytique

1) Données de performance analytique d'une trousse commerciale EUROIMMUN

La trousse Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG) de la compagnie EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG repose sur la détection d'anticorps spécifiques au SARS-CoV-2 par ELISA. Les mesures ont été évaluées à partir des paramètres suivants définis dans le respect des exigences des lignes directrices EP17-A2 du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute : <https://clsi.org/>) :

- Limite du blanc (LoB) : rapport 0,13,
- Limite de détection (LoD) : rapport 0,15

Précision : Les évaluations de la précision intra-laboratoire ont été menées selon les lignes directrices CLSI EP05-A3. Quatre échantillons couvrant le spectre de réactivité ont été mesurés. La précision était donnée en déviation standard (SD) et en coefficient de variation (CV)

Intra-lab precision

	Sample 1		Sample 2		Sample 3		Sample 4	
Mean	Ratio 0.07		Ratio 1.12		Ratio 2.36		Ratio 5.20	
	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
<i>Repeatability</i>	0.012	16.0	0.060	5.4	0.091	3.9	0.231	4.4
<i>Between run</i>	0.000	0.0	0.021	1.9	0.058	2.4	0.168	3.2
<i>Within day</i>	0.012	16.0	0.063	5.7	0.108	4.6	0.285	5.5
<i>Between day</i>	0.002	2.3	0.060	5.4	0.174	7.4	0.089	1.7
<i>Within lab</i>	0.012	16.2	0.087	7.8	0.205	8.7	0.299	5.7

Source : feuillet de la trousse

Réactivité croisée (spécificité analytique) : En raison d'une faible homologie de la protéine S1 au sein de la famille des coronavirus, des réactions croisées avec la plupart des représentants pathogènes de cette famille de virus chez l'humain ont été exclus. Toutefois, le rapprochement entre les souches SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 pourrait causer des activités croisées. De ce fait, les sérums de patients infectés par SARS-CoV-1, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 ou HCoV-OC43 ont été prélevés afin d'évaluer les réactivités croisées. En dehors d'une réaction croisée plus prononcée entre les IgG anti-SARS-CoV-1, aucune autre n'a été détectée.

Interférence : Les échantillons hémolytiques, lipémiques et ictériques n'ont révélé aucune interférence avec les substances suivantes : l'hémoglobine (10mg/ml), les triglycérides (20mg/ml) et la bilirubine (0,4 mg/ml).

2) Performance clinique

Sensibilité diagnostique : La sensibilité de cette trousse a été évaluée à partir de 9 échantillons issus de 8 patients européens confirmés positifs par RT-PCR, en utilisant les trousse ELISA Anti-SARS-CoV-2 (IgA) et Anti-SARS-CoV-2 (IgG). Les analyses par RT-PCR ont été effectuées en début d'infection, tandis que les tests sérologiques étaient

effectués avec des échantillons prélevés dans un stade avancé de l'infection. Les résultats des IgA et IgG spécifiques sont présentés dans les tableaux ci-dessous. Les sensibilités ont été présentées en deux groupes : < 10 jours AAS et > 10 jours AAS. Les deux lignes en gris représentent une les résultats d'un patient au fil du temps.

Sample	Days after symptom onset	Disease severity	EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA			
			IgA (ratio)	IgA	IgG (ratio)	IgG
			pos.: ≥ 1.1		pos.: ≥ 1.1	
			borderl.: 0.8 – 1.0	Results	borderl.: 0.8 – 1.0	Results
< 10 days after onset of symptoms						
1	4	mild	0.2	neg.	0.1	neg.
2	7	severe	7.2	pos.	4.4	pos.
3	8	severe	2.0	pos.	0.3	neg.
4	8	severe	0.2	neg.	0.8	borderl.
> 10 days after onset of symptoms						
5	13	mild	2.3	pos.	0.3	neg.
6	13	mild	2.1	pos.	1.3	pos.
7	16	mild	8.5	pos.	6.7	pos.
8	18	mild	2.7	pos.	1.9	pos.
9	32	mild	1.8	pos.	1.1	pos.

Group	EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG			
	positive	borderline	negative	Sensitivity
< 10 days after onset of symptoms	1	1	2	33.3%
> 10 days after onset of symptoms	4	0	1	80.0%

Group	EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgA & IgG combined			
	positive	borderline	negative	Sensitivity
< 10 days after onset of symptoms	2	1	1	66.7%
> 10 days after onset of symptoms	5	0	0	100%

Source : feuillet de la trousse

Spécificité : Dans le but d'évaluer la spécificité de la trousse ELISA Anti-SARS-CoV-2 (IgG), une étude a été menée avec des sérums de patients positifs pour des anticorps dirigés contre différents virus, des facteurs rhumatoïdes ou autres anticorps, ainsi que celui des patients atteints de pneumonie bactérienne. Des 200 échantillons évalués, 3 sérums étaient positifs par le test ELISA. Une spécificité de 98,5% a ainsi été démontrée tel que présenté dans le tableau suivant.

Possible influencing factors	n	Positive result with EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)
Acute EBV infection	22	0%
Diverse autoantibodies	40	2.5% (1 positive result)
Rheumatoid factors	40	0%
Ab against influenza (vaccines)	58	3.4% (2 positive results)
Acute bacterial pneumonia	40	0%

Source : feuillet de la trousse

Prévalence : La prévalence rapportée au sein de la population européenne de 2010, 2017 et 2019 était de 0%. De ce fait, les résultats positifs correspondaient à une spécificité de 99%. Les valeurs de prévalence dans le tableau suivant ont été déterminées chez les donneurs sains et les enfants de 3 à 10 ans :

Panel	n	Positive result with EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)
Blood donors (2010)	150	1.3%
Blood donors (2017)	250	0.8%
Children (3 – 10 years, Oct. 2019)	100	1.0%

Source : feuillet de la trousse

3) Limites de la procédure

- Pour des fins de diagnostic médical, les résultats au test sérologique devraient toujours être interprétés en incluant la présentation clinique du patient et les résultats à d'autres tests (Ex. ceux permettant la détection directe du pathogène). Un test sérologique négatif n'exclut pas la présence de la maladie.
- Un prélèvement et une conservation adéquats de l'échantillon sont cruciaux pour les résultats au test sérologique.
- Cette trousse ELISA n'est validée que pour détecter des anti-SARS-CoV-2 IgG dans le sérum et le plasma humain.
- La capacité de liaison des anticorps et l'activité de l'enzyme utilisé dépendent de la température. De ce fait il est recommandé d'utiliser un incubateur d'ELISA dont la température a été ajustée pendant toutes les étapes d'incubation. Plus la température ambiante est élevée, meilleure sera l'extinction du signal. Ces mêmes variations s'appliquent également au temps d'incubation. Toutefois, les calibrateurs soumis aux mêmes conditions, les variations pourraient être largement compensées dans le calcul des résultats.
- Un lavage insuffisant (moins de trois cycles de lavage, peu de solution de lavage, ou des temps très courts entre les lavages) pourrait conduire à des lectures d'extinction faussement élevées.
- Le liquide résiduel (> 10 µl) dans les puits après le lavage pourrait interférer avec le substrat et conduire à des lectures d'extinction faussement faibles.
- Un ajustement partiel ou complet de ce système ELISA aux instruments automatiques de préparation des échantillons ou de distribution de liquide pourrait engendrer des différences entre les résultats obtenus manuellement ou à l'aide d'un système automatisé. Il relève de la responsabilité de l'utilisateur de valider les instruments utilisés afin qu'ils procurent des résultats fiables.

4) Autres données de validation publiées : Réaction croisée et corrélation entre un test ELISA et le test de neutralisation

Les données de validité analytique du test ELISA développé par Okba⁷ et ses collaborateurs reposent essentiellement sur des tests de réactivité croisée entre SARS-CoV-2 et autres types de virus (tableaux 1 et 2 de l'article, reproduits plus bas), ainsi que sur une corrélation significative observée entre certains tests ELISA anti IgA et IgG (Euroimmun) et le test de neutralisation « Plaque reduction neutralisation test : PRNT ». Il est à noter que ces tests ont été effectués d'une part à partir du sérum sanguin provenant de trois patients français (n = 10) et de 9 patients allemands (n = 31) tous atteints de COVID-19 et confirmés par PCR. Les prélèvements de sérum sanguin étaient effectués respectivement entre 6 et 27 jours AAS et entre 2 et 23 jours AAS chez les patients français et allemands. Les auteurs ont respectivement rapporté comme mesures de corrélation pour la détection d'IgA et d'IgG chez les Français $r = 0,98$ ($p < 0,0001$) et $r = 0,92$ ($p = 0,0005$) pour une réduction de 50% des plaques (PRNT₅₀). Toutefois cette corrélation n'était pas significative chez les patients allemands. Cependant, les mesures de PRNT₉₀ (réduction de 90% des plaques) corrélaient significativement chez ces deux groupes de patients (tableau 3 de l'article, reproduit plus bas). Les auteurs soulignent toutefois que les trousse de détection d'IgA démontrent généralement une sensibilité plus importante, mais une spécificité plus faible que celles qui reposent sur la détection des IgG [Okba *et al.*, 2020].

⁷ Étude en prépublication, non révisée par les pairs à ce jour
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1.full.pdf>.

Table 1. Cohorts used to validate the specificity and sensitivity of assays for SARS-CoV-2

Cohort	Country	Sample source	Infection	No. samples	Postdiagnosis range
A	The Netherlands	Healthy blood donors (negative cohort)	NA	45	NA
			Adenovirus	5	2–4 w
			Bocavirus	2	2–4 w
			Enterovirus	2	2–4 w
			HMPV	9	2–4 w
			Influenza A	13	2–4 w
			Influenza B	6	2–4 w
B	The Netherlands	Non-CoV respiratory infections†	Rhinovirus	9	2–4 w
			RSV	9	2–4 w
			PIV-1	4	2–4 w
			PIV-3	4	2–4 w
			<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	2–4 w
			CMV	5	2–4 w
			EBV	12	2–4 w
			α-CoV HCoV-229E	19	2 w–1 y
C	The Netherlands	HCoV infections†	α-CoV HCoV-NL63	18	2 w–1 y
			β-CoV HCoV-OC43	23	2 w–1 y
D	The Netherlands	Zoonotic CoV infections†	MERS-CoV	2	10,228
	South Korea			5	9 mo
E	Hong Kong		SARS-CoV	2	
F	France	RT-PCR confirmed SARS-CoV-2 infections	Mild Infection	6‡	6–27
			Severe Infection	4§	6–27

*Cohorts A–E were used to test assay specificity; cohort F was used to test assay sensitivity. CoV, coronavirus; CMV, Cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; HCoV, human coronavirus; HMPV, human metapneumovirus; MERS, Middle East respiratory syndrome; mo, month; NA, not applicable; PIV, parainfluenza virus; RSV, respiratory syncytial virus.

†Cross-reactivity.

‡Samples taken from 2 patients at different time points.

§Samples taken from 1 patient at different time points.

Source : Okba et ses collaborateurs <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1.full.pdf>

Table 2. Percentage amino acid identity of coronavirus spike and nucleocapsid proteins to SARS-CoV-2 proteins.

		<i>N</i>	<i>S</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S1^A</i>	<i>RBD</i>
<i>Beta-CoV</i>	SARS-CoV	90	77	66	90	52	73
	MERS-CoV	49	33	24	43	nd	nd
	HCoV-OC43	34	33	25	42	nd	nd
	HCoV-HKU1	34	32	25	40	nd	nd
<i>Alpha-CoV</i>	HCoV-229E	28	30	24	35	nd	nd
	HCoV-NL63	29	28	21	36	nd	nd

SARS-CoV-2, HCoV-OC43, MERS-CoV, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, SARS-CoV, HCoV-229E (Acc. nos.

NC_045512.2, NC_006213.1, NC_019843.3, NC_006577.2, NC_005831.2, NC_004718.3, NC_002645.1).

Protein sequences were aligned using ClustalW. *N*, nucleocapsid; *S*, spike; *S1*, The N-terminal subunit of the spike protein; *S2*, the C-terminal subunit of the spike protein; *S1A*, domain A of the spike *S1* subunit; *RBD*, receptor binding domain; nd, not done.

Source : Okba et ses collaborateurs <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1.full.pdf>

Table 3. Correlations between OD_s/OD ratios vs PRNT results of the PCR-confirmed COVID-19 patients tested in Rotterdam (A, n=10 serum samples collected 6-27 days post diagnosis from 3 French COVID-19 patients) and Berlin (B, n=31 serum samples collected 3-23 days post disease onset from 9 German COVID-19 patients).

A			Inhouse ELISAs					Euroimmun	
			<i>S1</i>	<i>N</i>	<i>RBD</i>	<i>S</i>	<i>S1A</i>	<i>IgA</i>	<i>IgG</i>
PRNT ₅₀ SARS2	Spearman <i>r</i>	<i>r</i>	0.87	0.94	0.92	0.94	0.93	0.98	0.92
	P value	P (two-tailed)	0.0021	0.0002	0.0005	0.0002	0.0003	<0.0001	0.0005
		P value summary	**	***	***	***	***	****	***
PRNT ₅₀ SARS2	Spearman <i>r</i>	<i>r</i>	0.88	0.88	0.88	0.88	0.88	0.93	0.88
	P value	P (two-tailed)	0.0024	0.0024	0.0024	0.0024	0.0024	0.0008	0.002
		P value summary	**	**	**	**	**	***	**

B			Euroimmun	
			<i>IgA</i>	<i>IgG</i>
PRNT ₅₀ SARS2	Spearman <i>r</i>	<i>r</i>	0.63	0.5077
	P value	P (two-tailed)	0.056	0.1368
		P value summary	ns	ns
PRNT ₅₀ SARS2	Spearman <i>r</i>	<i>r</i>	0.7922	0.8525
	P value	P (two-tailed)	0.0004	<0.0001
		P value summary	***	****

ns, non-significant $P > 0.05$; * reflects significance level: **, $P \leq 0.01$; ***, $P \leq 0.001$; ****, $P \leq 0.0001$

Source : Okba et ses collaborateurs <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1.full.pdf>

Statut d'utilisation du test sérologique rapide "Lateral Flow Immunoassay (LFIA) - Point of care technology"

Pendant l'étude évaluant la qualité d'une trousse de détection rapide d'IgG et d'IgM par LFIA auprès d'hôpitaux chinois, Li *et al.* ont effectué les tests sérologiques entre 8 à 33 jours AAS. Des 397 échantillons de sang prélevés du doigt « fingerstick blood » ou par ponction veineuse de patients infectés par le SARS-CoV-2, les auteurs confirment 352 résultats pour une sensibilité de 88,66%, alors qu'une spécificité de 90,63% a été rapportée en raison de 12 échantillons détectés positifs parmi 128 sérums contrôles provenant de patients non infectés par le SARS-CoV-2. Les auteurs ont également rapporté une corrélation de 100% entre les résultats obtenus de patients atteints de COVID-19 (n = 7) et de personnes non infectées (n = 3). Les auteurs en ont conclu que le test développé pourrait être utilisé comme un « Point of care test », du fait de sa rapidité d'exécution (15 minutes) et par ricochet de la possibilité de l'utiliser au chevet du patient. Ils précisent toutefois l'importance de mener d'autres études à grande échelle. Aucune analyse de réactivité croisée avec les autres types de virus n'a été rapportée [Li *et al.*, 2020].

Dans une autre étude sur le diagnostic rapide de la COVID-19 basé sur la détection combinée d'IgM et IgG, Liu^a *et al.*, ont rapporté une sensibilité de 85,6% et une spécificité de 91% en analysant un total de 179 patients dont 90 confirmés et atteints de COVID-19 et 89 non infectés. Lorsque les patients étaient répartis en cas communs, cas critiques, cas confirmés cliniquement et cas soupçonnés, la précision de détection rapportée était respectivement de 73,9%, 97,7%, 60% et 70%. Par contre, la précision dans le sous-groupe autres maladies était de 100%. Les auteurs ont également rapporté une différence significative ($p < 0,001$) entre l'apparition des symptômes (30 jours \pm 17 jours) et le moment du prélèvement des échantillons (18 jours \pm 14 jours). Aucune analyse de réactivité croisée avec les autres types de virus n'a été rapportée [Liu *et al.*, 2020^a].

LFIA – Validité analytique

À l'opposé de la FDA, Santé Canada n'admet pas la vente au Canada de tests sérologiques n'ayant pas reçu son approbation. De ce fait, la vente d'un test sérologique sous le nom de « Safe Care Canada » reposant sur la technologie LFIA, et qui était distribué sur le site safecarecanada.com, a été interrompue au Canada. En outre un test basé sur le même principe de détection (Cellex^{MC} qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test) a obtenu une autorisation d'urgence de la FDA, qui admet son utilisation pour la détection des anticorps spécifiques chez des cas potentiels de la COVID-19, et ce, dans un contexte de recherche et au sein de laboratoires qualifiés.

Données analytiques telles que transcrites et traduites à partir de la brochure de la trousse du fabricant soumise à la FDA⁸

Le test rapide qSARS-CoV-2 IgG/IgM de la compagnie Cellex^{MC} est un essai prévu pour effectuer la détection qualitative d'anticorps IgM et IgG dirigés contre le virus SARS-CoV-2 dans le sérum, le plasma (EDTA, citrate) ou du sang veineux prélevé chez les personnes suspectées d'être atteintes de la COVID-19. Le test rapide qSARS-CoV-2 IgG/IgM est utile au diagnostic d'une infection par le SARS-CoV-2, et ce, en combinaison avec l'évaluation clinique et les résultats issus d'autres analyses de laboratoire. Le résultat du test rapide qSARS-CoV-2 IgG/IgM ne devrait pas être utilisé comme seule épreuve diagnostique. Un résultat négatif n'exclut pas l'infection par le SARS-CoV-2 particulièrement pour les personnes en contact avec une personne reconnue infectée ou en zone où la prévalence de l'infection est élevée. Le résultat du test ne devrait pas être utilisé comme seule information pour orienter la prise en charge d'un patient. Un résultat faussement positif pourrait survenir en raison d'une réactivité croisée avec d'autres anticorps préexistants ou pour d'autres raisons.

1) Performance clinique

Quatre-vingt-dix-huit (98) échantillons de sérums ou plasmas positifs par RT-PCR ont été prélevés sur des patients asymptomatiques ou avec symptômes légers. En tout, 91 ont été testés positifs pour IgM, IgG ou les deux. Cent quatre-vingts (180) échantillons de sérums ou plasmas négatifs ont été prélevés avant septembre 2019, dont 174 testés négatifs. Trente (30) échantillons ont été prélevés sur des patients diagnostiqués cliniquement, hospitalisés et présentant des symptômes sévères, dont 29 testés positifs pour IgM, IgG ou les deux. Le moment du prélèvement par rapport à la date de début des symptômes était inconnu. Des 70 échantillons de sérums ou plasmas négatifs prélevés avant septembre 2019, 65 ont été testés négatifs. Combinées ensemble, les données montrent des taux de concordance positive et négative de 93.75% (95% CI: 88.06-97.26%) et 96.40% (95% CI: 92.26-97.78%), respectivement.

			COMPARATEUR		SOUS-TOTAL
			Positif	Négatif	
Test rapide qSARSCoV-2 IgG/IgM	Positif	IgG+/IgM+	62	0	62
		IgG-/IgM+	43	4	47
		IgG+/IgM-	15	6	21
	Négatif	IgG-/IgM-	8	240	248
Sous-total			128	250	378

Source: Feuillet de la trousse

⁸ Données de validité recueillies sur le site internet <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#covid19jvd>, consulté le 9 avril 2020.

Cinquante (50) échantillons de sang veineux négatifs fortifiés avec du sérum positif 1:100. Un autre cinquante (50) échantillons de sang veineux négatifs fortifiés avec du sérum négatif 1:100. Tous les échantillons fortifiés ont été correctement identifiés à l'exception d'un échantillon négatif testé positif. Taux de concordance de 99% dans des échantillons de sang veineux.

2) Essais de réactivité croisée

La réactivité croisée du test rapide de Cellex^{MC} qSARS-CoV-2 IgG/IgM a été évaluée à partir d'échantillons de sérum ou de plasma positifs pour des anticorps dirigés contre les pathogènes suivants (aucun résultat faux-positif ou faux négatif) :

Human coronavirus panel	Influenza A	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
HBV	Influenza B	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
HCV	Enterovirus 71	EB Virus
HIV-1	Respiratory syncytial virus	Parainfluenza virus 1-4
HIV-2	Rhinovirus	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Adenovirus	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Human Metapneumovirus

Source : Feuille de la trousse

3) Substances endogènes potentiellement interférentes

Sérums positifs avec titre bas d'anticorps SARS-CoV-2 et sérums négatifs pour anticorps SARS-CoV-2 fortifiés avec différentes substances suivantes aux concentrations spécifiées et testés à plusieurs reprises (aucun résultat faux-positif ou faux négatif) :

SUBSTANCES	CONCENTRATION
Hémoglobine	10 mg/mL
Bilirubine Conjugée	0.4 mg/mL
Bilirubine Non Conjugée	0.4 mg/mL
Triglycérides	15 mg/mL
Cholestérol	4 mg/mL
Anticorps humain anti-souris Human	800 ng/mL
Facteur rhumatoïde	2000 IU/mL
Albumine	60 mg/mL
Histamine hydrochlorate	4 mg/L
α -IFN	200 mg/L
Zanamivir	1 mg/L

SUBSTANCES	CONCENTRATION
Oseltamivir carboxylate	1 mg/L
Abidol	40 mg/L
Levofloxacin	200 mg/L
Ceftriaxone	400 mg/L
Meropenem	200 mg/L
Tobramycine	10 mg/L
Ribavirin	40 mg/L
Human IgG	8 mg/mL
Human IgM	0.4 mg/mL

Source : Feuille de la trousse

Utilisation des tests sérologiques dans le cadre d'autres épidémies causées par les virus respiratoires SARS-CoV et MERS-CoV

Selon les critères émis par l'OMS pour le diagnostic sérologique du MERS-CoV, un patient était considéré comme ayant subi une séroconversion (ELISA ou IFA⁹) si l'une des affirmations suivantes était vraie: «Test d'anticorps négatif sur sérum en phase aiguë suivi d'un test d'anticorps positif sur sérum en phase de convalescence testé en parallèle » ou « Augmentation quadruple du titre d'anticorps entre les sérums en phase aiguë et en phase de convalescence testés en parallèle ». Il convient de noter que l'OMS a en outre recommandé d'utiliser un test de séroneutralisation (Virus neutralisation test) pour exclure les réactions croisées avec d'autres CoV humains ou animaux.¹⁰

À la suite de l'alerte mondiale lancée par l'OMS en 2003, une étude publiée en 2004 souligne l'importance de ne pas que se limiter à un test moléculaire pour le dépistage du SARS-CoV. Les auteurs Wu et *al.*, attribuaient le faible taux de détection des cas probablement infectés, à la valeur prédictive positive de 33,7% (158/469) de la RT-PCR, tandis que les tests ELISA permettaient la détection d'une proportion de patients séropositifs et probablement infectés s'élevant à 47,5% (223/469). En somme, la proportion de patients probablement infectés augmentait à 57,4% (269/469) lorsqu'on rassemblait les résultats qui étaient soit positifs par le test moléculaire, ou par le test sérologique [Wu et *al.*,2004]. De même, une étude menée par Guo et ses collaborateurs [2020^b] pour évaluer la durée de sécrétion d'anticorps IgG à la suite d'une infection de 34 travailleurs de la santé au SARS-CoV, dont le pic a été rapporté en 2004 avec une chute drastique des IgG anti-SARS-CoV entre 2004 et 2006. La concentration en IgG a été maintenue à des niveaux

⁹ IFA de l'anglais Immunofluorescence Assay

¹⁰ https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1.pdf?ua=1

considérablement élevés jusqu'en 2015 en continuant à décroître graduellement [Guo *et al.*, 2020^b].

Les CDC offrent un test moléculaire et un test sérologique pour la détection du virus MERS-CoV. Dans le document produit à cet effet sur leur site internet, les CDC ont stipulé qu'ils pourraient exister un nombre plus important de cas de MERS que prévu. À titre d'exemple, ils mentionnent que les chercheurs de santé publique auraient repéré des cas de patients positifs à la PCR mais sans symptômes. Ainsi, la question serait de déterminer si ces personnes contribueraient à la propagation du virus. La détection des anticorps anti-MERS-CoV est effectuée en deux approches par les CDC, à savoir deux tests de détection ciblant deux protéines virales différentes suivis d'un test de confirmation (<https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/lab/lab-testing.html>).

Il est toutefois à noter que le Canada, faisant partie des pays qui ont connu une éclosion de SARS-CoV en 2003/2004, il serait important de sélectionner des tests sérologiques qui détecteraient spécifiquement les infections au SARS-CoV-2 et pour lesquels une activité croisée avec SARS-CoV serait limitée, voire inexistante [Sorensen *et al.*, 2006].

AUTRES USAGES POTENTIELS DES TESTS SÉROLOGIQUES

Test sérologique pour la sérosurveillance

Dans une étude de 2004, Hsueh et ses collaborateurs évoquent la nécessité d'utiliser un test sérologique comme moyen de détection d'une chaîne de transmission inconnue afin de l'interrompre. Selon les auteurs, cette approche permettrait de contrôler l'aggravation des cas légers ou asymptomatiques, non considérés comme cas réels par l'OMS¹¹, en cas aigus [Hsueh *et al.*, 2004].

Évaluation de la séroprotection contre une infection de SARS-CoV-2 et autres types de virus

Actuellement, aucune étude présentant des preuves tangibles d'une immunité acquise par l'humain, le protégeant contre une réinfection par le SARS-CoV-2, n'a été repérée.

Seulement une étude primaire, effectuée sur quatre (4) macaques dont deux (2) ont été réexposés au virus 28 jours suivant une première infection. Les résultats virologiques, radiographiques et pathologiques présentés semblent indiquer que l'infection initiale par le SARS-CoV-2 protège l'hôte des infections subséquentes [Bao *et al.*, 2020].

Selon les lectures effectuées dans la littérature grise, les experts s'entendent sur le fait qu'il est trop tôt pour conclure avec certitude que les personnes ayant contracté la COVID-19 seront immunisées contre la maladie. Entre autres, de l'avis du D^r Li QinGyuan¹², Directeur

¹¹ L'OMS a érigé des paramètres de « case-définition » qui devraient être observés par tous les laboratoires diagnostiques aptes à détecter des cas d'infection.

¹² Selon un article du *Independent* (Royaume-Uni). **Coronavirus: Can you get COVID-19 twice or does it cause immunity?** Disponible à l'adresse suivante : <https://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/coronavirus-immunity-reinfection-get-covid-19-twice-sick-spread-relapse-a9400691.html> (consulté le 9 avril 2020).

de la prévention et du traitement de la pneumonie à l'hôpital China Japan Friendship à Pékin, ceux qui ont été infectés par la COVID-19 développent des anticorps protecteurs, mais plus de recul sera nécessaire pour voir si cette protection persiste dans le temps. Chez les enfants, on pense que le virus provoque le développement d'une immunité, au moins, à court terme. Par ailleurs, chez certains individus, les anticorps ne persistent pas longtemps. Il y aurait donc, pour de nombreux patients guéris, une possibilité de rechute de la maladie en cas de réexposition.

Selon les CDC américains, il est peu probable que les patients atteints de MERS-CoV soient réinfectés peu de temps après leur rétablissement, mais on ne sait pas encore si une protection immunitaire similaire sera observée pour les patients atteints de COVID-19¹³.

Finalement, en date du 8 avril 2020, l'OMS affirmait qu'il n'y avait actuellement aucune preuve que la détection d'anticorps spécifiques à la COVID-19 chez un individu lui confère une protection contre une réinfection par le SARS-CoV-2¹⁴.

Le 6 avril 2020¹⁵ les CDC de la Corée du Sud rapportaient 51 cas de récurrences de COVID-19 dans leur pays. En quelques jours, ce nombre est passé à 91 en date du 10 avril 2020¹⁶. Après que les patients préalablement infectés, soient guéris et testés négatifs au SARS-CoV-2, ils auraient ensuite été retestés positifs. L'hypothèse de la capacité du virus à entrer en phase latente ou en dormance aurait été émise par les CDC sud-coréens. Toutefois, d'autres experts l'ont réfutée en argumentant que seuls quelques virus tels que le VIH ou le Virus causant l'herpès était en mesure d'entrer en dormance. Les scientifiques des CDC sud-coréens ne sont toutefois pas d'avis que des patients ayant guéri d'une première infection auraient été infectés une seconde fois par le SARS-CoV-2. À ce propos, Wu et ses collaborateurs ont rapporté l'importance d'anticorps neutralisants dans l'élimination du virus, en relevant toutefois que 30% des patients atteints de COVID-19 avaient des titres d'anticorps neutralisants très faibles [Wu *et al.*, 2020].

Par définition, la séroprotection est la présence d'un titre protecteur d'anticorps dans le sérum d'une personne, la préservant ainsi d'être atteinte par une maladie ou une infection. Tel qu'illustré par la figure 2, différents antigènes du SARS-CoV ont été caractérisés comme étant des cibles potentielles d'anticorps produits par le patient lors d'une infection causée par ce virus [Leung *et al.*, 2004]. Toutefois, bien que la réponse humorale soit spécifique à l'agent viral, tous les anticorps ne détiennent pas la capacité de neutraliser le

¹³ Centre for Disease Control and Prevention (CDC). **Coronavirus Disease 1029 (COVID-19) – Clinical Question about COVID-19 : Questions and Answers**. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html> (consulté le 9 avril 2020).

¹⁴ Site officiel de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19> (consulté le 13 avril 2020).

¹⁵ Information recueillie à partir du site internet <https://www.businessinsider.com/south-korea-coronavirus-reactivate-unlikely-dormancy-2020-4>, consulté le 10 avril 2020

¹⁶ Information recueillie à partir du site internet <https://www.jpost.com/breaking-news/coronavirus-91-recovered-cases-in-s-korea-test-positive-again-624262>, consulté le 10 avril 2020.

virus et donc d'interrompre son processus de réplication. D'ordre général, la capacité de neutralisation d'un anticorps dépend du type d'antigène contre lequel il est dirigé (figure 2).

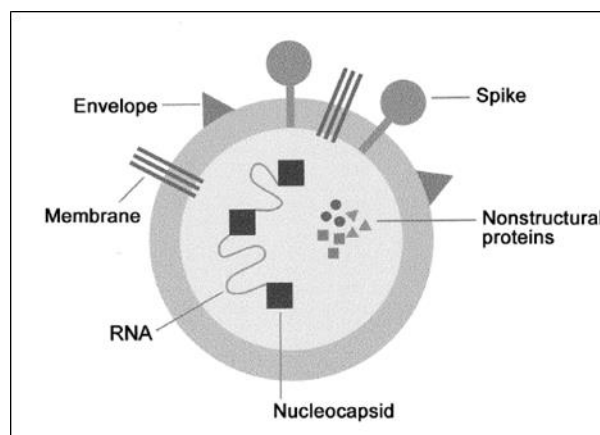


Figure 2 Illustration d'une particule de virus SARS-CoV présentant les principaux antigènes : Source [Leung *et al.*, 2004]

Dans une étude chinoise visant à évaluer les niveaux d'anticorps sériques chez 17 patients infectés au SARS-CoV, Che et ses collaborateurs ont rapporté une fluctuation des niveaux de séroprotection d'IgM et d'IgG dirigées contre la protéine de la nucléocapside du SARS-CoV [Che *et al.*, 2003]. Or, Leung et ses collaborateurs ont révélé une différence entre la production des anticorps spécifiques aux protéines de la nucléocapside (89%) et celle de ceux qui se lient aux protéines S (< 63%) chez les patients infectés par le SARS-CoV et testés par ELISA [Leung *et al.*, 2004]. Contrairement aux anticorps ciblant les protéines S, les anticorps dirigés contre les protéines nucléocapsides n'étaient pas neutralisants [Leung *et al.*, 2004; Wu *et al.*, 2020]. Les auteurs ont toutefois conclu que d'autres études seraient nécessaires pour définir le rôle de ces derniers sachant qu'ils contribueraient potentiellement à la protection du patient. Ainsi, on pourrait en déduire que tous les anticorps dosés lors d'une infection de SARS-CoV n'étant pas neutralisants, les non-neutralisants joueraient un rôle dans l'activation des autres voies de la protection immunitaire [Chen *et al.*, 2004]. Dans cette même veine, Okba et ses collaborateurs [2017] soulignent que dans les cas d'infections causées par MERS-CoV et autres coronavirus, une protection immunitaire complète reposerait sur les réponses humorale et cellulaire du système immunitaire, la seconde s'avérant cruciale contre les infections à coronavirus [Okba *et al.*, 2017]. Toutefois, ils identifient les anticorps neutralisants comme éléments clés de la protection immunitaire contre les coronavirus [Okba *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2020].

RÉSUMÉ

Actuellement, aucune étude présentant des preuves tangibles d'une immunité acquise par l'humain, le protégeant contre une réinfection par le SARS-CoV-2, n'a été repérée.

Selon des experts internationaux et l'OMS, il n'y a actuellement aucune preuve que la détection d'anticorps spécifique à la COVID-19 chez un individu lui confère une protection contre une réinfection par le SARS-CoV-2.

Des données fragmentaires suggèrent que les anticorps spécifiques au SARS-CoV-2 retrouvés chez les personnes rétablies de la COVID-19 ne sont pas nécessairement neutralisants et cette proportion varierait d'un individu à l'autre.

Évaluation de la séroprévalence : Immunité collective

En date du 9 avril 2020, un rapport réalisé par des scientifiques allemands issus des instituts de virologie, d'hygiène et de santé publique, de chimie et pharmacologie clinique, ainsi que de médecine biométrique et épidémiologie a été évoqué dans un article du « MIT Technology Review » sur la séroprévalence dans la municipalité de Gangelt¹⁷. En effet, les auteurs¹⁸ présentent dans ce rapport des données préliminaires d'une étude épidémiologique dans la municipalité de Gangelt qui constituerait un point chaud de l'éclosion de la COVID-19 en Allemagne. L'échantillon représentatif des personnes soumises à un test sérologique a été prélevé dans la localité de Heinsberg, appartenant à cette municipalité, en respectant les normes de l'OMS qui recommande qu'un échantillon de 100 à 300 ménages soit analysé dépendamment du niveau de prévalence au sein de la population étudiée. Ainsi, environ 15% des 500 personnes testées, étaient immunisés (présence des IgG anti-SARS-CoV-2). Bien que des cas positifs au test moléculaire avec une infection active avaient été rapportés chez 2% des personnes immunisées, toutes les autres personnes avaient été guéries de l'infection. De ce fait, les auteurs ont déduit que 15% de la population de Gangelt ne pourraient plus être infectés par le SARS-CoV-2 et que le processus vers une immunité collective serait enclenché. De même, ils soulignent que ces 15% de la population freineraient la vitesse de propagation du virus SARS-CoV-2 au sein de la municipalité. L'étude en cours continue à colliger les résultats obtenus au sein de cette population.

En date du 11 avril 2020, Bendavid et ses collaborateurs ont publié une étude de prévalence dans le comté de Santa Clara en Californie, menée auprès de 3 330 individus, qui selon les critiques de cet article ne constituaient pas un échantillon représentatif de la population de cette région¹⁹. Les auteurs ont rapporté une prévalence d'immunité contre le SARS-CoV-2 de 1.50% [IC95% : 1.11%-1.97%] non ajustée en fonction de la position

¹⁷ Information recueillie sur le site internet à l'adresse : <https://www.technologyreview.com/2020/04/09/999015/blood-tests-show-15-of-people-are-now-immune-to-covid-19-in-one-town-in-germany/>.

¹⁸ Le rapport a été librement traduit de l'allemand au français par Emmanuelle Tchekanda (professionnelle scientifique à l'INESSS) à partir du document pdf disponible à l'adresse suivante : https://www.land.nrw/sites/default/files/asset/document/zwischenenergebnis_covid19_case_study_gangelt_0.pdf.

¹⁹ Information recueillie sur le site internet à l'adresse suivante : <https://www.wired.com/story/new-covid-19-antibody-study-results-are-in-are-they-right/>

géographique, le sexe ou l'appartenance ethnique. Après l'ajustement pour ces trois variables, la prévalence d'individus immunisés variait entre 2.49% [IC95% : 1.80%-3.17%] et 4.16% [IC95% : 2.58%-5.70%] au sein de la population de Santa Clara. Or il est à noter que ces prévalences sont relativement faibles lorsqu'elles sont comparées à celles qui sont rapportées dans d'autres études. De plus, plusieurs extrapolations ont été faites par les auteurs, portant les valeurs de prévalence à 50 fois voire 80 fois plus élevées que celles qui avaient été estimées pendant l'étude. Malgré les conclusions des auteurs, le nombre de morts aurait inexorablement continué de croître dans le comté de Santa Clara, rendant ainsi ces conclusions difficilement conciliables avec les résultats et les faits rapportés dans la population [Bendavid *et al.*, 2020].

Dans le même ordre d'idée, l'Unité d'épidémiologie populationnelle du Service de médecine de premier recours, conjointement au Centre des maladies virales émergentes et au Service de Médecine de Laboratoire, ont conduit une étude dans un échantillon représentatif de la population de Genève en Suisse²⁰. Les résultats aux tests sérologiques permettant la détection des IgG dirigées contre le SARS-CoV-2, ont révélé qu'en date du 17 avril 2020, une proportion de 5,5% de personnes a été exposée au SARS-CoV-2 dans le canton de Genève.

RÉSUMÉ

Actuellement, aucune étude présentant le statut réel d'immunité collective d'une population donnée pendant la pandémie de COVID-19 n'a été repérée. Toutefois, la proportion de la population qui serait immunisée varierait de 1,50% à 15% selon les rapports et études consultés. Plusieurs pays d'Europe, d'Asie et les États-Unis font d'ores et déjà état de la nécessité d'évaluer le niveau d'immunité au sein des populations, afin de prévoir les cas de réinfection lors d'une prochaine éclosion de la pandémie ou d'estimer la propension des individus à propager l'infection.

²⁰ Information recueillie du site internet à l'adresse suivante : <https://www.hug-ge.ch/medias/communique-presse/seroprevalence-covid-19-premiere-estimation>.

RÉFÉRENCES

- [Amanat, 2020] : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037713v1.full.pdf>
- [Bao, 2020] : <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1.full.pdf>
- [Bendavid, 2020]: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20062463v1.full.pdf>
- [Che, 2003]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12865207>
- [Chen, 2004] : <https://academic.oup.com/jid/article/189/7/1158/871418>
- [Guo, 2020^a] : <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa310/5810754>
- [Guo, 2020^b] : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20021386v1.full.pdf>
- [Hsueh, 2004]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320307/pdf/04-0101.pdf>
- [Leung, 2004]: <https://academic.oup.com/jid/article/190/2/379/1746641>
- [Lin, 2020] : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.27.20045153v1.full.pdf>
- [Liu, 2020^a] : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.20045765v1.full.pdf>
- [Okba, 2017]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102752/pdf/main.pdf>
- [Okba, 2020] : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1.full.pdf>
- [Pan, 2020] : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.20035428v1.full.pdf>
- [Sorensen, 2006]:
<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1196/annals.1354.072>
- [Wang, 2020] : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20041285v1.full.pdf>
- [Wu, 2004]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3322922/pdf/03-0731.pdf>
- [Wu, 2020]: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v1.full.pdf>
- [Yong, 2020]: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20042044v1.full.pdf>
- [Zhao, 2020] : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.02.20030189v1>

ANNEXE A

Tableau A-1. Données extraites à partir d'études primaires sur l'utilisation des tests sérologiques chez les patients infectés par le virus SARS-CoV-2 lors de la pandémie de COVID-19

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
<i>Performance clinique des tests sérologiques</i>			
[Cassaniti, 2020] (Italie)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 110 patients testés par sérologie ▪ 50 patients hospitalisés avec symptômes (RT-PCR c. Sérologie) Âge médian : 62,5 ans (33 à 97 ans) Contrôles + : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 COVID-19+ avec atteinte sévère Âge médian : 73,5 ans (38 à 86 ans) Contrôles - : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 personnes en santé non COVID-19 (RT-PCR nég.) * Âge médian : 38,5 ans (25 à 69 ans) 	<p>Performance of VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department</p> <p>Objectif(s) : Étudier la performance du test sérologique VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG (VivaChek™)</p> <p>Paramètre(s) : Résultats par RT-PCR par sérologie (IgM/IgG)</p> <p>Résultat(s) : Prélèvement des sérums : médiane de 7 jours (4 à 11 jours) suivant un résultat RT-PCR+</p> <p>Sérologie pour les 30 contrôles+ COVID-19 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM+/IgG+ : 63,3 % (19/30) ▪ IgM-/IgG- : 16,17 % (5/30) ▪ IgM/IgG faiblement positifs : 16,17 % (5/30) ▪ IgM+/IgG- : 3,3 % (1/30) <p>Sérologie pour les 30 contrôles- :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM-/IgG- : 100 % (0/30) et aucune réaction croisée détectée chez les 10 patients avec antécédents d'infection au coronavirus <p>RT-PCR c. sérologie pour les 50 patients symptomatiques à l'urgence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RT-PCR nég. : 24 % (12/50) 	<p>Conclusion des auteurs</p> <p>La majorité des patients testés positifs pour la COVID-19 par RT-PCR auraient été identifiés comme négatifs en utilisant uniquement le test sérologique, conduisant à un diagnostic erroné de la maladie COVID-19 chez la grande majorité des patients. Sur la base de ces résultats, le test rapide VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG LFIA n'est pas recommandé pour le triage des patients suspectés de COVID-19 (symptomatiques) en milieu hospitalier.</p> <p>La sensibilité du test sérologique serait sous-optimale. Ceci pourrait être expliqué par un faible titre d'anticorps ou une réponse humorale retardée.</p> <p>[Cassaniti, 2020] : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25800</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
	* 33 % (10/30) avec antécédents d'infection par des coronavirus (OC43, 229E, HKU1, NL63)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RT-PCR nég. et IgM/IgG+ : 8,3 % (1/12) ▪ RT-PCR nég. et IgM/IgG- : 91,7 % (11/12) ▪ RT-PCR+ : 76 % (38/50) ▪ RT-PCR+. et IgM/IgG+ : 18,4 % (7/38) ▪ RT-PCR+ et IgM/IgG- : 81,6 % (31/38) <p>VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG Rapid Test :</p> <p>Sensibilité : 18,4 % Spécificité : 91,7 % VPP : 26,2 % VPN : 887,5 %</p>	
[Li, 2020] (Chine)	Étude multicentrique (8 hôpitaux, 6 provinces) 525 cas <ul style="list-style-type: none"> ▪ 397 cas confirmés COVID-19+ ▪ 128 cas négatifs 	<p><i>Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis</i></p> <p>Objectif(s) : Évaluer l'efficacité clinique d'un test d'immunodosage à flux latéral (IFA) au chevet du patient (<i>point of care</i> – POC) qui peut détecter simultanément les Ac (IgM et IgG) contre le virus SARS-CoV-2, à différents stades de l'infection, en 15 minutes dans le sang humain (Jiangsu Medomics Medical Technologies^{MC})</p> <p>Paramètres(s) : Séroconversion IgM, IgG et IgM/IgG combiné</p> <p>Résultats (prélèvements effectués entre 8 et 33 jours suivant l'apparition des symptômes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilité : 88,66 % (352/397 ont été trouvés IgM+ ou IgG+) ▪ Spécificité : 90,63 % (12/128 ont été trouvés IgM+ ou IgG+) ▪ 64,48% (256/397) des cas COVID-19+ (contrôles positifs) avaient à la fois des anticorps IgM et IgG (IgM+/IgG+) 	<p>Autres informations d'intérêt</p> <p>Il est largement admis que les IgM constituent la première ligne de défense lors d'infections virales, avant la génération de réponses adaptatives aux IgG à haute affinité qui sont importantes pour l'immunité à long terme et la mémoire immunologique. Ainsi, la détection d'IgM et d'IgG pourrait fournir des informations sur l'évolution de l'infection virale.</p> <p>Les résultats ont indiqué une grande cohérence de détection parmi les différents types de prélèvements comparés (plasma, sérum, sang prélevé au doigt).</p> <p>Conclusion des auteurs</p> <p>Le test combiné IgM-IgG présente une meilleure sensibilité et utilité par rapport à un seul Ac (IgM ou IgG seul). Il peut être utilisé pour le dépistage des porteurs du SRAS-CoV-2, symptomatique ou asymptomatique, dans les hôpitaux, les cliniques et les laboratoires.</p> <p>[Li, 2020] : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25727</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		En raison du temps limité, les informations détaillées complètes sur la durée pendant laquelle chaque patient étaient infectés ou sur la durée pendant laquelle chaque patient a présenté des symptômes lors du prélèvement d'un échantillon n'a pas été compilé.	
[Liu, 2020 ^a] (Chine)	<p>179 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 90 PCR+ ▪ 89 PCR- <p>PCR+ :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 46 atteintes légères / cas communs ▪ 44 atteintes sévères / cas critiques <p>Âge moy. : 76 ±15 ans</p> <p>PCR- :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 cas confirmés cliniquement ▪ 20 cas suspectés ▪ 64* non COVID-19 <p>Âge moy. : 56 ±21 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ *10 syndromes de Sjogren, 8 diabètes, 6 lupus érythémateux, 5 polyarthrites rhumatoïdes, 	<p>Diagnostic Indexes of a Rapid IgG/IgM Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis</p> <p>Objectif(s) : Évaluer les indices diagnostiques d'un test rapide combiné d'anticorps IgG-IgM pour le SRAS-CoV-2</p> <p>Paramètre(s) : Comparaison des IgG-IgM sériques aux résultats correspondant de RT-PCR de prélèvements nasopharyngés</p> <p>Résultats :</p> <p>Patients SARS-CoV-2 IgG-IgM+ (n = 85) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 77 / 90 PCR+ (sensibilité : 85,6 %) ▪ 8 / 89 PCR- (spécificité : 91,0 %) ▪ VPP : 95,1 % ▪ VPN : 82,7 % ▪ Précision : 88,3 % <p>Coefficient Kappa IgG-IgM et RT-PCR : 0,75 (p < 0.001) (jugé modéré)</p> <p>Précision des sous-groupes selon le statut clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atteinte légère / cas communs : 73,9 % ▪ Atteinte sévère/ cas critiques : 97,7 % ▪ Cas confirmés cliniquement : 60 % ▪ Cas suspectés : 70 % ▪ Autres maladies (non COVID-19) : 100 % <p>Sous-groupes en fonction du temps (sensibilité; spécificité; précision) :</p>	<p>Autres informations</p> <p>Les IgM seraient détectés dans le sang des patients après 3 à 6 jours d'infection par le SRAS tandis que les IgG le seraient après 8 jours [Lee, 2010]. Ainsi, les tests IgM et IgG positifs signifient qu'il est probable que l'individu a été infecté récemment ou est au début de l'infection. Si seule l'IgG est positive, il est probable que la personne a eu une infection dans le passé ou est à au stade avancé de l'infection. Par conséquent, la détection combinée des anticorps IgG et IgM est recommandée pour l'épidémiologie. L'infection par le SRAS-CoV-2 commence au niveau des poumons et non dans les voies respiratoires supérieures, par conséquent le processus d'échantillonnage a un effet important sur les résultats de RT-PCR [Hung, 2020], ce qui pourrait expliquer en partie le taux élevé de faux négatifs. Cela ne devrait avoir aucun effet sur le test IgG / IgM car du sang veineux est utilisé. Le test IgG / IgM peut probablement remédier à certains faux négatifs inhérents aux prélèvements respiratoires sur écouvillon et être utilisé comme une option complémentaire à la RT-PCR.</p> <p>Conclusion des auteurs</p> <p>Selon les auteurs, la sensibilité et la spécificité de ce test combiné IgG/IgM sont adéquates. Les avantages : facile d'utilisation, délai d'exécution court (15 min), aucune exigence spécifique d'équipement supplémentaire ou de qualification des techniciens. Les fabricants auraient intérêt à augmenter la sensibilité (réduire le nombre de faux-négatifs). Un résultat IgG/IgM- ne permet pas d'exclure une infection et une reprise du test 7 jours plus tard est suggérée.</p> <p>Au stade actuel, ce test ne peut pas remplacer la détection du SRAS-CoV-2 par PCR, mais peut être utilisé comme option complémentaire à la PCR. La</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
	2 dermatomyosites, 2 maladies des tissus conjonctifs, 1 sclérodémie et 30 lésions communes sans maladie sous-jacente	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 à 7 jrs : sens. = 18,8 %; spéc. = 77,8 %; précision = 40 % ▪ 8 à 15 jrs : sens. = 100 %; spéc. = 50 %; précision = 87,5 % ▪ ≥ 16 jrs : sens. = 100 %; spéc. = 64,3 %; précision = 93,9 % <p>Difficile de dire si la faible spécificité observée est causée par de faux résultats négatifs de RT-PCR (considérant le taux élevé de faux négatifs par RT-PCR), par de faux résultats positifs du test IgG / IgM ou par la petite taille de l'échantillon.</p> <p>Outre une différence significative ($p < 0.001$) de l'âge moyen et de la distribution homme/femmes des groupes PCR positifs (+) et négatifs (-), une différence significative a été observée pour le nombre de jours entre l'apparition des symptômes et le moment du prélèvement des échantillons : 30 ± 17 c.18 ± 14 ($p < 0.001$)</p>	<p>combinaison du test par PCR et du test IgG-IgM pourrait fournir des informations supplémentaires pour le diagnostic d'infection par le SRAS-CoV-2.</p> <p>Limites</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible puissance statistique (179 patients) ▪ Aucun cas de SRAS non COVID-19 dans les 64 cas cliniques autres (non COVID-19)
[Liu, 2020 ^b] (Chine)	Cohorte unicentrique <ul style="list-style-type: none"> ▪ 214 patients COVID-19+ par RT-PCR <p>100 patients non infectés</p>	<p>Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2 (Running title: ELISA can be used for COVID-19 diagnosis)</p> <p>Objectif(s) : Évaluer la performance diagnostique de deux trousse ELISA, « coatée » avec les protéines virales recombinantes rN et rS, respectivement, pour la détection des IgM et IgG dans le sérum humain</p> <p>Paramètre(s) : Taux de positivité obtenu chez des patients COVID-19+</p> <p>Résultat(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de positivité, trousse rN : <ul style="list-style-type: none"> – IgM : 68,2 % (146/214) – IgG : 70,1 % (150/214) 	<p>Autres informations d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le taux de positivité IgM/IgG post-apparition des symptômes (post-ap. s.) augmente dans le temps ▪ Le taux de positivité des trousse est ≤ 60 % en phase précoce (de 0 à 10 jours post-ap. s.) ▪ Le taux de positivité IgM/IgG est de 88,9 % entre 11 et 15 jours post-ap. s. et plus de 90 % dans les stades plus avancés ▪ Diminution des IgM après 35 jours post-ap. s. <p>Conclusion des auteurs</p> <p>L'ELISA présente une haute sensibilité, surtout dans les échantillons de sérum de patients prélevés ≤ 10 jours suivant l'apparition des symptômes.</p> <p>L'ELISA pourrait être une méthode supplémentaire importante pour le diagnostic de la COVID-19</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<ul style="list-style-type: none"> – IgM/IgG combiné : 80,4 % ▪ Taux de positivité, trousse rS : <ul style="list-style-type: none"> – IgM : 77,1 % (165/214) (sensibilité supérieure c. rN; p = 0,039) – IgG : 74,3 % (159/214) – IgM/IgG combiné : 82,2 % ▪ Spécificité : 100 % (0 / 100 patients COVID-19 négatifs) 	<p>Limites</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible puissance statistique (214 patients) ▪ Aucun cas de SRAS non COVID-19 dans les 100 patients non COVID-19 [Liu, 2020^b] : <p>https://jcm.asm.org/content/jcm/early/2020/03/27/JCM.00461-20.full.pdf</p>
<p>[Zhang, 2020^a]</p> <p>(Chine)</p> <p>« preprint »</p>	<p>Validation de l'essai :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 814 patients suspectés COVID-19+ <ul style="list-style-type: none"> ○ 122 confirmés COVID-19+ par RT-PCR ○ 600 confirmés COVID-19- par RT-PCR ○ 32 confirmés COVID-19- par RT-PCR mais cliniquement + par TDM* ▪ analyse comparative : PCR à partir d'écouvillons nasopharyngés <p>*tomodensitométrie</p>	<p>Evaluation of recombinant nucleocapsid and spike proteins for serological diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) (Running title : Diagnostic tools for COVID-19 infections)</p> <p>Objectif(s) : Développer un test de détection rapide par dosage sérologique sur bandelette GICA (gold immunochromatography assay) pour détecter les anticorps totaux (IgM et IgG) contre le COVID-19</p> <p>Paramètre(s) : Taux de coïncidence des résultats COVID-19 entre les méthodes GICA et RT-PCR</p> <p>Résultat(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de coïncidence, GICA : <ul style="list-style-type: none"> – patients positifs par RT-PCR : 86,89 % (106/122) – patients négatifs par RT-PCR : 99,39 % (656/660) <p>patients cliniquement positifs par TDM : 65,63 % (21/32)</p>	<p>Autres informations d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Des résultats positifs ont été observés avec le test GICA avec une dilution 1:160 du sérum COVID-19+, indiquant que le test est capable de détecter un titre plus faible d'anticorps dans le sérum de patients infectés par la COVID-19 ▪ Des sérums de patients infectés par l'influenza A, l'influenza B, le virus respiratoire syncytial, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, ou <i>Chlamydia pneumoniae</i> ont tous montré un résultat négatif pour la COVID-19 avec le test GICA, indiquant qu'il n'y a pas de réaction croisée pour ces types d'infection. ▪ Les 41 sérums de patients sains testés ont tous montré un résultat négatif pour la COVID-19 avec le test GICA ▪ Le test de détection rapide GICA est sensible à 86,89 % et spécifique à 99,39 % (par rapport à la RT-PCR) ▪ Le test GICA aide à diagnostiquer la COVID-19 chez les patients négatifs par RT-PCR qui sont cliniquement positifs par TDM. <p>Conclusion des auteurs</p> <p>Le test de détection rapide par dosage sérologique sur bandelette GICA développé pour diagnostiquer la COVID-19 a un taux de coïncidence élevé avec les tests RT-PCR et confirme également les cas de PCR négatifs diagnostiqués cliniquement. Ce test s'est révélé être un outil de diagnostic rapide (10 min), simple et très sensible, fournissant ainsi un test sérologique potentiellement puissant pour diagnostiquer la COVID-19 chez les patients.</p> <p>Limites</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
			<ul style="list-style-type: none"> La sensibilité du test pourrait être améliorée en ne considérant pas les échantillons prélevés dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes <p>[Zhang, 2020^a] : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20036954v1.full.pdf</p>
<p>[Pan, 2020]</p> <p>(Chine)</p> <p>« preprint »</p>	<p>Étude unicentrique :</p> <ul style="list-style-type: none"> 108 échantillons <ul style="list-style-type: none"> 86 confirmés SARS-CoV-2+ par RT-PCR 22 confirmés SARS-CoV-2- par RT-PCR mais cliniquement + par R-X* analyse comparative : PCR à partir d'écouvillons de gorge <p>*pneumonie virale par radiographie</p>	<p>Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients (Running title : Serological diagnosis in COVID-19 patients)</p> <p>Objectif(s) : Présenter le dosage sérologique sur bandelette GICA (Gold Immunochromatography Assay) ciblant les anticorps IgM ou IgG viraux en la comparant à la RT-PCR</p> <p>Paramètre(s) : Taux de positivité obtenu chez des patients SARS-CoV-2+</p> <p>Résultat(s) :</p> <p><u>Patients positifs confirmés par RT-PCR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Taux de positivité 1-7 jours après le début des symptômes, GICA : <ul style="list-style-type: none"> IgM : 11,1 % (3/27) IgG : 3,6 % (1/27) IgM/IgG combiné : 11,1 % (3/27) Taux de positivité 8-14 jours après le début des symptômes, GICA : <ul style="list-style-type: none"> IgM : 78,6 % (22/28) IgG : 57,1 % (16/28) IgM/IgG combiné : 92,9 % (26/28) Taux de positivité ≥ 15 jours après le début des symptômes, GICA : <ul style="list-style-type: none"> IgM : 74,2 % (23/31) IgG : 96,8 % (30/31) IgM/IgG combiné : 96,8 % (30/31) 	<p>Autres informations d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> La détection d'IgM et d'IgG dans le sang total (n = 24 échantillons pairés sang total/plasma) est de 100 % et 97,1 % respectivement, indiquant que le sang total donne des résultats comparables aux échantillons de plasma. <p>Conclusion des auteurs</p> <p>Le dosage sérologique sur bandelette GICA pour détecter une infection par le SRAS-CoV-2 est à la fois sensible et cohérent avec la méthode par RT-PCR, ce qui en fait une excellente alternative diagnostique clinique.</p> <p>Limites</p> <ul style="list-style-type: none"> Aucune analyse de spécificité a été effectuée Les résultats de ce test sont qualitatifs

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<p><u>Patients cliniquement confirmés mais négatifs par RT-PCR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de positivité 1-7 jours après le début des symptômes, GICA : <ul style="list-style-type: none"> – IgM : 22,2 % (2/9) – IgG : 44,4 % (4/9) – IgM/IgG combiné : 44,4 % (4/9) ▪ Taux de positivité 8-14 jours après le début des symptômes, GICA : <ul style="list-style-type: none"> – IgM : 33,3 % (2/6) – IgG : 66,7 % (4/6) – IgM/IgG combiné : 83,3 % (5/6) ▪ Taux de positivité ≥ 15 jours après le début des symptômes, GICA : <ul style="list-style-type: none"> – IgM : 57,1 % (4/7) – IgG : 71,4 % (5/7) <p>IgM/IgG combiné : 71,4 % (5/7)</p>	
[Liu, 2020 ^e] (Chine) « preprint »	<p>Étude unicentrique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 238 patients admis à l'hôpital avec confirmation* ou suspicion de SARS-CoV-2 (âge médian : 55 ans) <ul style="list-style-type: none"> ○ 153 positifs confirmés ○ 85 cliniquement positifs (négatifs par RT-PCR) ▪ 70 patients sans SARS-CoV-2 et 	<p><i>A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients</i></p> <p>Objectif(s) : Évaluer la valeur diagnostique de la sérologie (ELISA) pour le SARS-CoV-2</p> <p>Paramètre(s) : Taux de positivité obtenu chez des patients SARS-CoV-2+</p> <p>Résultat(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de positivité (selon la méthode) : <ul style="list-style-type: none"> – RT-PCR : 64,3 % (165/214) – ELISA : 81,5 % (159/214) – significativité $p < 0,001$ (n = 238) ▪ Taux de positivité, IgM/IgG (selon le type de patient) : <ul style="list-style-type: none"> – patients confirmés (n = 153) : 83,0 % 	<p>Autres informations d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le taux de positivité est significativement plus élevé avec la sérologie (ELISA) qu'avec la RT-PCR ▪ Aucune différence significative du taux de positivité entre les patients confirmés par RT-PCR et les patients cliniquement positifs dont la RT-PCR est négative ▪ Les résultats obtenus avec les 70 sérums de patients sans SARS-CoV-2 et 50 sérums de donneurs sains ont démontré la spécificité de l'ELISA ▪ Les taux de positivité des IgM et/ou IgG étaient très faibles (29,4 %) au cours des 5 premiers jours suivant l'apparition des symptômes ▪ Au jour 11 après l'apparition des symptômes, les taux de positivité des IgM et/ou IgG ont grimpé à 81 % ▪ À l'inverse de l'ELISA, la RT-PCR semble détecter plus précocement l'infection avec un peu plus de 55 % de taux de positivité au cours des 5 premiers jours suivant l'apparition des symptômes <p>Conclusion des auteurs</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
	50 sérums de donneurs sains *confirmation par RT-PCR (écouvillon pharyngé)	<p>– patients cliniquement positifs (n = 85) : 78,8 %</p> <p>– significativité p = 0,426</p> <p>■ Taux de positivité, 0-5 jours post symptômes :</p> <p>– IgM : 5,9 % (1/17)</p> <p>– IgG : 11,8 % (2/17)</p> <p>– IgM/IgG combiné : 29,4 % (5/17)</p> <p>■ Taux de positivité, 6-10 jours post symptômes :</p> <p>– IgM : 12,2 % (5/41)</p> <p>– IgG : 2,4 % (1/41)</p> <p>– IgM/IgG combiné : 48,8 % (20/41)</p> <p>■ Taux de positivité, 11-12 jours post symptômes :</p> <p>– IgM : 23,8 % (5/21)</p> <p>– IgG : 23,8 % (5/21)</p> <p>– IgM/IgG combiné : 81,0 % (17/21)</p> <p>■ Taux de positivité, 13-15 jours post symptômes :</p> <p>– IgM : 20,8 % (10/48)</p> <p>– IgG : 8,3 % (4/48)</p> <p>– IgM/IgG combiné : 93,8 % (45/48)</p> <p>■ Taux de positivité, ≥ 16 jours post symptômes :</p> <p>– IgM : 4,5 % (5/111)</p> <p>– IgG : 13,5 % (15/111)</p> <p>– IgM/IgG combiné : 96,4 % (107/111)</p> <p><u>Patients positifs confirmés par RT-PCR</u></p> <p>■ Taux de positivité :</p> <p>– 0-5 jours post symptômes : 55,6 % (5/9)</p> <p>– 6-10 jours post symptômes : 44,0 % (11/25)</p> <p>– ≥11 jours post symptômes : 93,3 % (111/119)</p> <p><u>Patients cliniquement confirmés mais négatifs par RT-PCR</u></p> <p>■ Taux de positivité :</p> <p>– 0-5 jours post symptômes : 0,0 % (0/8)</p>	<p>Le 11^e jour après l'apparition initiale des symptômes semble un moment clé pour le diagnostic viral. Avant 11^e jour, la RT-PCR offre le test de détection virale le plus efficace. Passé ce délai, le test sérologique devrait être privilégié pour le diagnostic. La combinaison de la RT-PCR et du test sérologique peut grandement améliorer l'efficacité diagnostique du SARS-CoV-2.</p> <p>[Liu, 2020^c] :</p> <p>https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20031856v1.full.pdf</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<ul style="list-style-type: none"> – 6-10 jours post symptômes : 56,3 % (9/16) – ≥11 jours post symptômes : 95,1 % (58/61) 	
[Zhang, 2020 ^b] (Chine) « preprint »	Étude unicentrique : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 228 patients testés* <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 patients COVID-19+ (âge : 39-57 ans) ○ 225 patients COVID-19- ▪ 222 patients ambulatoire COVID-19- ▪ 63 personnel hospitalier COVID-19- ▪ 223 personnes saines COVID-19- * confirmation par RT-PCR (écouvillon nasopharyngé et oropharyngé)	<p>Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic : A useful complement to nucleic acid testing</p> <p>Objectif(s) : Évaluer la performance de la détection des anticorps pour le diagnostic de la COVID-19 en utilisant un dosage immuno-chémiluminescent automatisé pour détecter les anticorps sériques IgM et IgG</p> <p>Paramètre(s) : Performance de détection des IgM et IgG</p> <p>Résultat(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM, patient non-COVID-19 : <ul style="list-style-type: none"> – sensibilité : 100 % – spécificité : 97,33-100 % – VPN : 100 % – VPP : 33,33-100 % ▪ IgG, patient non-COVID-19 : <ul style="list-style-type: none"> – sensibilité : 100 % – spécificité : 98,21-100 % – VPN : 100 % – VPP : 42,86-100 % 	<p>Autres informations d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Courbe ROC pour les patients COVID-19 positifs : l'aire sous la courbe des IgM est 0,988 et des IgG est de 1,000, la valeur seuil des IgM est de 10,14 et des IgG est de 15,99 <p>Conclusion des auteurs</p> <p>En tant que complément à la détection par RT-PCR, la détection d'anticorps anti-nCoV spécifiques permettra d'établir un diagnostic plus complet, rapide et précis pour la COVID-19, de manière à distinguer efficacement les patients COVID-19 des patients non-COVID-19 et ainsi freiner la propagation rapide.</p> <p>Limites</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Seulement 3 cas positifs pour la COVID-19 font partie de cette étude ▪ La confirmation par RT-PCR n'a pas tous été réalisée chez tous les individus des groupes non suspectés de COVID-19, ainsi, des infections asymptomatiques ont pu être manquées, ce qui a pu avoir un impact sur la performance de détection des anticorps. <p>[Zhang, 2020^b] : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20030916v2.full.pdf</p>
[Jia, 2020] (Chine) « preprint »	57 cas suspectés de COVID-19* <ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 RT-PCR+ ▪ 33 RT-PCT- 242 sujets en santé	<p>Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection</p> <p>Objectif(s) : Évaluer l'utilité diagnostique de la détection des IgM et IgG en cas de suspicion de COVID-19</p> <p>Paramètres : Taux de RT-PCR+, séroconversion (IgM+ et/ou IgG+)</p>	<p>Autres informations d'intérêt</p> <p>La détection de l'acide nucléique viral (RT-PCR), la tomographie thoracique, les antécédents épidémiologiques et les manifestations cliniques ont été reconnus comme les bases diagnostiques de la COVID-19 [réf. 7 et 8].</p> <p>Le marqueur inflammatoire de la protéine C réactive (ou hsCRP, de l'anglais <i>High-sensitive C-reactive Protein</i>) dans le groupe RT-PCR négatif était significativement plus élevé que dans le groupe des RT-PCR+ ($p = 0,0298$).</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
	<p>* Les 57 patients ont subi 3 fois le test moléculaire (RT-PCR) pour la COVID-19. Lors du 1^{er} test, 24 ont eu un résultat positif et 33 un résultat négatif. Les 57 patients ont eu un test négatif pour le 2^e et 3^e test.</p>	<p>Résultats :</p> <p>Prélèvements : effectué entre 1 et 34 jours suivant la première exposition au COVID-19</p> <p>Incubation pour COVID-19 : médiane = 3 jours [min. = 0; max. = 24]</p> <p>Taux de positivité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RT-PCR+ : 42,1 % (24/57) ▪ IgM+ et/ou IgG+ / RT-PCR- : 72,73 % ▪ IgM ou IgG+ / RT-PCR+ : 87,5 % <p>Taux de détection significativement plus élevés ($p < 0,01$) en sérologie combinés (IgM et IgG) qu'en moléculaire (RT-PCR) ou qu'en sérologie simple (IgM ou IgG seul)</p>	<p>Le marqueur d'atteinte de certains organes vitaux (aspartate aminotransférase – ASAT ou AST) dans le groupe IgM négatif était significativement plus faible que dans les groupes positifs ($p = 0,0365$).</p> <p>Conclusion des auteurs</p> <p>La méthode de détection sérologique combinée (IgM et IgG en simultané) est rapide, simple et précise pour les patients suspects de COVID-19 et permet le dépistage surplace (<i>on site</i>) des contacts étroits dans la population.</p> <p>Limites</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taille relativement petite de l'échantillon ▪ Différence entre le site de liaison de l'antigène IgM et IgG ▪ Différence de conception d'acide nucléique COVID-19 ▪ Différence de temps d'exposition au virus et de la détection ▪ Valeur de détection des IgM et IgG devrait être suivie dans la future étude <p>[Jia, 2020] : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.28.20029025v2.full.pdf</p>
<p>[Cai, 2020]</p> <p>(Chine)</p> <p>« preprint »</p>	<p>Études de cohortes multicentriques (3 hôpitaux)</p> <p>Contrôles - :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 200 sérums de personnes en santé ▪ 167* sérums de patients infectés d'autres pathogènes* <p>Contrôles + :</p>	<p><i>A Peptide-based Magnetic Chemiluminescence Enzyme Immunoassay for Serological Diagnosis of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)</i></p> <p>Objectif(s) : Valider le test immunologique (MCLIA) proposé par les auteurs et fabriqué à partir d'un peptide de la protéine S du virus comme antigène</p> <p>Paramètres : Réaction croisée, stabilité par la mesure du coefficient de variation (CV), taux de séroconversion</p> <p>Résultats :</p> <p>Réaction croisée : Aucune pour les 167* contrôles (20 pathogènes)</p>	<p>Autres informations d'intérêt</p> <p>Les IgG peuvent être détectées dès 2 jours suivant le début de la fièvre. Les IgM n'ont pas été détectées plus tôt que les IgG (tel que déjà observé jadis avec le MERS-CoV), qui constituent une limite pour le diagnostic.</p> <p>Conclusions des auteurs</p> <p>En combinant la détection RT-PCR en temps réel avec ce test, la précision du diagnostic de l'infection par le SRAS-CoV-2 pourrait être améliorée.</p> <p>[Cai, 2020] : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026617v1.full.pdf</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 276** sérums de patients COVID-19+ (par RT-PCR) Âge médian : 48 ans (37 à 56 ans) ** Dont 168 de patients avec fièvre	* Patients infectés par d'autres pathogènes, dont : influenza A et B, RSV, para-influenza, adenovirus, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>mycoplasma</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , hépatite B et C, syphilis, <i>Saccharomycopsis</i> . CV (différentes concentrations mesurées 10 fois) : < 6 % (IgG : $R^2 = -0,902$, $p < 0,001$; IgM : $R^2 = -0,946$; $p < 0,001$) Taux de séroconversion : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM : 57,2 % (158/276) ▪ IgG : 71,4 % (197/276) ▪ Ac (IgM+ et/ou IgG+) : 81,52 % (225/26) Concentration moyenne d'Ac (CL) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgG : $18,62 \pm 32,87$ (0,05 à 194,56) IgM : $5,50 \pm 22,60$ (0,04 à 318,16)	
[Xiang, 2020] (Chine) « preprint »	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 63 échantillons pour tester l'ELISA 91 échantillons pour tester le GICA 	Evaluation of Enzyme-Linked Immunoassay and Colloidal Gold Immunochromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID-19) Objectif(s) : Évaluer de deux méthodes sérologiques de détection des Ac (ELISA et GICA) chez les personnes atteintes de COVID-19 Paramètre(s) : Séroconversion (IgM+ et/ou IgG+) Résultats : Sensibilité : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELISA : <ul style="list-style-type: none"> – Ac+ : 87,3 % (55/63) – IgM : 44,4 % (28/63) 	Autres informations d'intérêt La RT-PCR effectuée sur 81 échantillons de patients COVID-19+ (diagnostic clinique) a montré une positivité sensibilité de 51,9% (42/81). Différences significatives entre les trois méthodes de détection, soit la RT-PCR, l'ELISA et la GICA ($p < 0,001$). Aucune différence significative entre la sensibilité de l'ELISA (IgM + IgG) et la GICA (IgM + IgG) ($p = 0,411$). Conclusion des auteurs L'ELISA et la GICA pour la détection des anticorps (IgM et IgG) spécifiques de la COVID-19 sont des tests sérologiques conventionnels, simples, rapides et fiables. Les résultats de ces méthodes peuvent être utilisés en clinique, permettant de potentiellement soulager l'énorme pression pour le diagnostic clinique et le traitement de la COVID-19.

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<ul style="list-style-type: none"> - IgG : 82,5 % (52/63) ▪ GICA : <ul style="list-style-type: none"> - Ac+ : 82,4 % (75/91) - IgM+ : 57,1 % (52/91) - IgG+ : 81,3 % (74/91) Précision : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELISA : <ul style="list-style-type: none"> - Ac+ : 91,98 % (90/98) - IgM+ : 64,3 % (63/98) - IgG+ : 88,8 % (87/98) ▪ GICA : <ul style="list-style-type: none"> - Ac+ : 87,3 % (110/126) - IgM+ : 69,0 % (87/126) - IgG+ : 86,5 % (109/126) Spécificité : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELISA : 100 % (35/35) GICA : 100 % (35/35)	<p>[Xiang, 2020] :</p> <p>https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20028787v1.full.pdf</p>
[Amanat, 2020] (États-Unis) « preprint »	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 sérums COVID-19+ ▪ 59 sérums contrôles* Âge : 20 à < 65 ans *incluant des sérums de patients avec des antécédents d'infections virales (ex. hantavirus, virus de la dengue, coronavirus NL63 - échantillon)	<p>A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans</p> <p>Objectif(s) : Décrire l'ELISA développé par les auteurs à partir des pointes virales de la nucléocapside pour la détection des IgM et IgG du plasma ou du sérum des patients</p> <p>Résultats : Les données montrent qu'il n'y a pas de réactivité croisée (ou négligeable) des coronavirus humains au SARS-CoV-2. Une infection par l'alphacoronavirus humain NL63 n'a pas induit de réactivité croisée. Ceci suggère que les humains sont complètement naïfs au SRAS-CoV-2.</p>	<p>Conclusion des auteurs</p> <p>Les tests sérologiques sont d'une importance critique pour déterminer la séroprévalence dans une population donnée, définir l'exposition précédente et identifier les donneurs humains hautement réactifs pour la génération de sérum convalescent comme thérapie.</p> <p>L'identification sensible et spécifique des titres d'anticorps anti-SRAS-Cov-2 du coronavirus soutiendra également le dépistage des travailleurs de la santé afin d'identifier ceux qui sont déjà immunisés et peuvent retourner au travail en minimisant le risque de propagation virale.</p> <p>[Amanat, 2020] :</p> <p>https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037713v1.full.pdf</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
	prélevé 30 jours après l'apparition des symptômes)	<p>Autres informations d'intérêt</p> <p>Les tests sérologiques ne sont pas bien adaptés pour détecter des infections aiguës, mais présentent un certain nombre d'applications pertinentes.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Permet d'étudier la ou les réponses immunitaires au SRAS-CoV-2 de manière dynamique qualitative et quantitative 6. Les enquêtes sérologiques sont nécessaires pour déterminer le taux précis d'infection dans une zone affectée, qui est une variable essentielle pour déterminer avec précision le taux de mortalité par infection. 7. Permet d'identifier les individus qui ont monté de fortes réponses en anticorps et qui pourraient servir de donneurs pour la génération de thérapies sériques de convalescence. <p>Permet de déterminer qui est immunisé et qui ne l'est pas (utile pour déployer des agents de santé immunisés de manière stratégique afin de limiter le risque d'exposition et de propagation du virus).</p>	
[Hu, 2020] (Chine) « preprint »	<p>Étude unicentrique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 34 patients SARS-CoV-2* ▪ 9 patients SARS-CoV-2- <p>*confirmation par RT-PCR</p>	<p><i>Heat inactivation of serum interferes with the immunoanalysis of antibodies to SARS-CoV-2</i></p> <p>Objectif(s) : Évaluer les niveaux d'anticorps de la COVID-19 avant et après l'inactivation par la chaleur (56°C pendant 30 min)</p> <p>Paramètre(s) : Impact de la chaleur sur la détection des IgM et des IgG de SARS-CoV-2</p> <p>Résultat(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM, sérums SARS-CoV-2+ : <ul style="list-style-type: none"> – 100 % des échantillons : diminution moyenne de 53,56 % (IC 95 % : 7,64 %-99,49 %, p < 0,013) ▪ IgG, sérums SARS-CoV-2+ : 	<p>Autres informations d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Après l'inactivation par la chaleur : <ul style="list-style-type: none"> ○ les IgM de tous les échantillons présentaient des niveaux significativement inférieurs ○ les niveaux d'IgM de 44,12 % des échantillons génèrent des résultats sous le seuil établi du test (faux négatifs) ○ les IgG de 64,71% des échantillons présentaient des niveaux diminués ○ les niveaux d'IgG augmentent de 24,22 % (médiane) dans 35,29 % des échantillons <p>Conclusion des auteurs</p> <p>L'inactivation par la chaleur du sérum à 56°C pendant 30 min interfère avec l'immunoanalyse des anticorps dirigés contre le SRAS-CoV-2. Pour les cas</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<ul style="list-style-type: none"> – 64,71 % des échantillons : diminution moyenne de 49,54 % (IC 95 % : 8,76 %-90,32 %) – 35,29 % des échantillons : augmentation médiane de 24,22 % ▪ IgM, sérums SARS-CoV-2 : <ul style="list-style-type: none"> – 77,78 % des échantillons : diminution moyenne de 43,31 % – 22,22 % des échantillons : augmentation moyenne de 29,84 % (IC 95 % : 5,44 %-54,23 %) ▪ IgG, sérums SARS-CoV-2 : <ul style="list-style-type: none"> – 77,78 % des échantillons : diminution moyenne de 79,42 % (IC 95 % : 44,54 %-114,31 %) <p>22,22 % des échantillons : augmentation moyenne de 44,00 % (IC 95 % : 21,37 %-66,63 %)</p>	<p>hautement suspects, la possibilité de résultats faussement négatifs doit être envisagée si l'échantillon de sérum est inactivé par chauffage.</p> <p>[Hu, 2020] : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034231v1.full.pdf</p>
<p>[Lin, 2020]</p> <p>(Chine)</p> <p>« preprint »</p>	<p>159 individus testés</p> <p>25 sains</p> <p>51 Tuberculose</p> <p>79 COVID-19</p> <p>Validité analytique du test</p> <p>Chemiluminescence Immunoassay – CLIA VS ELISA</p>	<p><i>Evaluations of serological test in the diagnosis of 2019 2 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the 3 COVID-19 outbreak</i></p> <p>Objectif: Comparer la performance de détection entre un test ELISA et un test CLIA en utilisant l'antigène Nucléocapside du virus SARS-CoV-2</p> <p>Sensibilité (n = 79)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM: 82,28% ▪ IgG: 82,28% <p>Spécificité</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM: 81,25 ▪ IgG: 97,5% <p>Nombre de cas confirmés : n = 79, dont 17,7% des 79 SARS-CoV-2 détectés par ELISA étaient négatifs par CLIA.</p>	<p>Le test CLIA a permis de détecter deux cas de faux- positifs en détectant les IgG.</p> <p>Les auteurs concluent que la méthode CLIA qu'ils ont développée détient une sensibilité significativement meilleure (p < 0,001) que le test comparateur (ELISA). Les auteurs ont remarqué une diminution de la production d'anticorps chez des individus de moins de 18 ans ou au-dessus de 65 ans.</p> <p>Limite : les cas confirmés positifs au COVID-19 n'ont pas été testés par RT-PCR</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<p>- Évaluations de CLIA pour le diagnostic de SARS-CoV-2 par la détection des IgM et IgG spécifiques dans le sérum du patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cohorte de patients sains (n = 80) IgM+ : 15 (18,75%); IgG+ : 2 (2,50%) IgM+ ou IgG+ : 16 (20%) ; IgM+ et IgG+ : 1 (1,25%) ▪ Cohorte de cas confirmés SARS-CoV-2 (n = 79) IgM+ : 65 (82,2%); IgG+ : 65 (82,2%) IgM+ ou IgG+ : 72 (91,14%) ; IgM+ et IgG+ : 58(73,42%) <p>- Comparaison des résultats de détection chez les patients à différentes périodes suivant l'apparition des symptômes.</p> <p>*AAS : Après l'apparition des symptômes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ n = 4, 0 à 3 jours AAS : IgM+ : 4(100%) ; IgG+ : 4(100%) ; IgM+ou IgG+ : 4(100%) ; IgM+ et IgG+ : 4(100%) ▪ n = 8, 4 à 7 jours AAS : IgM+ : 6(75%) ; IgG+ : 4(50%) ; IgM+ou IgG+ : 6(75%) ; IgM+ et IgG+ : 4(50%) ▪ n = 33, 8 à 14 jours AAS : IgM+ : 24(72,73%) ; IgG+ : 24(72,73%) ; IgM+ou IgG+ : 29(87,88%) ; IgM+ et IgG+ : 19(57,58%) ▪ n = 34 >14 jours AAS IgM+ : 31(91,18%) ; IgG+ : 33(97,06%) ; IgM+ou IgG+ : 33(97,06%) ; IgM+ et IgG+ : 31(91,18%) <p>Différences de détection entre les méthodes ELISA et CLIA</p> <p>- Faux positifs au sein du groupe contrôle (n = 64) ELISA : IgM 14 (21,8%) ; IgG 0 (0%)</p>	

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		CLIA : IgM 14 (21,8%) ; IgG 2 (3,1%) ELISA + CLIA : 3 (4,6%) ; 0(0%) - Cas positifs chez les patients confirmés SARS-CoV-2 (n = 65) ELISA : IgM : 30 (46,1%) ; IgG 15 (23%) CLIA : IgM ; 55 (85,6%) ; IgG : 53(81,5%) ELISA + CLIA : 28 (43%) ; IgG : 15 (23%)	
PROFIL DE LA RÉPONSE HUMORALE DURANT LA PROGRESION DE LA MALADIE			
[Guo, 2020] (Chine)	208 plasmas <ul style="list-style-type: none"> ▪ 82 cas confirmés ▪ 58 cas probables* * RT-PCR nég. mais manifestation clinique typique de la COVID-19 Validation : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 135 plasmas récoltés en 2018 de patients atteints d'infections aiguës des voies respiratoires basses ▪ 150 plasmas d'adultes en bonne santé (2018-2019) ▪ Plasmas+ pour CoV-229E, -NL63, -OC43, -HKU1 et SARS-CoV ont été testés 	<i>Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19)</i> Objectif(s) : Analyser la dynamique (profile) des anticorps en cours de progression de la maladie Paramètre(s) : Taux d'IgA, IgM et IgG par ELISA (protéine de la nucléocapside) Résultat(s) : Durée médiane de détection des Ac après l'apparition des symptômes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM et IgA : 5 jours (IQR de 3-6 jours) ▪ IgG : 14 jours (IQR 10-18 jours) Taux positif (séroconversion) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM : 85,4 % ▪ IgA : 92,7 % ▪ IgG : 77,9 % Taux d'Ac+ (séroconversion) chez les cas confirmés et probables : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM, cas confirmés : 75,6 % ▪ IgM, cas probables : 93,1 %. Réactivité croisée :	Autres informations d'intérêt L'efficacité de détection par IgM par ELISA est supérieure à celle de la méthode RT-PCR après 5,5 jours suivant l'apparition des symptômes. Le taux de détection des cas de COVID-19 est significativement augmenté (98,6 %) lorsque le test ELISA des IgM est combiné avec la RT-PCR pour chaque patient, comparativement à un test RT-PCR unique (51,9 %). Conclusion des auteurs La cinétique temporelle des réponses humorales contre le nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) peut être caractérisée chez les patients COVID-19+ par ELISA à base de nucléocapside virale. Le test d'anticorps (réponse humorale) peut aider au diagnostic de COVID-19 lorsqu'il est combiné avec la RT-PCR, y compris dans les cas subcliniques.

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<p>Les plasmas positifs actuel au SARS-CoV-2 n'ont montré aucune réactivité croisée avec d'autres coronavirus à l'exception du SARS-CoV.</p> <p>Selon les auteurs, il est hautement improbable que les patients aient été pré-infectés par le SRAS-CoV au cours de la dernière épidémie de 2002 (ils ont mesuré la réactivité aux IgM et elle ne devrait pas durer aussi longtemps). De plus, le nombre d'infections par le SRAS-CoV s'est limité à 8 096 dans le monde, ce qui ne représente qu'une infime fraction de la population chinoise. Cependant, compte tenu de l'homologie de séquence entre ces deux virus (> 90%), la réactivité croisée n'est pas surprenante.</p>	
[To, 2020] (Chine)	<p>Étude de cohorte multicentrique (2 hôpitaux)</p> <p>23* patients confirmés COVID-19+</p> <p>Âge median : 62 ans (37 à 74 ans)</p> <p>* Sérums disponibles pour 16 patients</p>	<p>Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study</p> <p>Objectif(s) : Déterminer la charge virale respiratoire en série du SRAS-CoV-2 dans des échantillons de salive oropharyngée postérieure (gorge profonde) de patients atteints de COVID-19 et les réponses en anticorps sériques (méthode EIA)</p> <p>Paramètres : Charge virale, séroconversion (IgM et IgG)</p> <p>Résultats :</p> <p>Charge virale (salive oropharyngée postérieure) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À la présentation (médiane) : 5,2 log₁₀ copies / ml (IQR : 4,1 à 7,0) ▪ Plus élevée au cours de la 1^{re} semaine après l'apparition des symptômes, avec diminution dans 	<p>Conclusion des auteurs</p> <p>Les échantillons de salive oropharyngée postérieure sont une procédure non invasive plus acceptable pour les patients et les travailleurs de la santé. Contrairement au syndrome respiratoire aigu sévère, les patients atteints de COVID-19 avaient la charge virale la plus élevée près de la présentation, ce qui pourrait expliquer la propagation rapide de cette épidémie. Cette découverte souligne l'importance d'un contrôle rigoureux des infections et d'une utilisation précoce d'agents antiviraux puissants.</p> <p>[To, 2020] :</p> <p>https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2820%2930196-1</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<p>le temps (pente : 0,15; IC95 % de -0,19 à -0,1; R² = 0,71)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RNA détectable chez un seul patient après 25 jours suivant l'apparition des symptômes ▪ Corrélation entre l'âge élevé et la charge virale : Spearman's ρ = 0,48; IC95 % de 0,074 à 0,75; p = 0,020) <p>Séroconversion (échantillons disponibles pour 16/23 patients, 14 jours ou plus suivant l'apparition des symptômes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM anti-NP : 88 % (14/16) ▪ IgM anti-RBD : 94 % (15/16) ▪ IgG anti-NP : 94 % (15/16) ▪ IgG anti-RBD: 100 % (16/16) 	
<p>[Zhao, 2020]</p> <p>(Chine)</p> <p>« preprint »</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 173 patients COVID-19+ par RT-PCR* (535 sérums) <ul style="list-style-type: none"> ○ 32 patients critiques (sur ventilation mécanique) ○ 141 patients non critiques <p>*par RT-PCR (écouvillon nasal et de gorge) et tomodensitométrie thoracique</p>	<p>Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 (Running title : Antibody responses in COVID-19 patients)</p> <p>Objectif(s) : Analyser la dynamique (profile) des anticorps en cours de progression de la maladie</p> <p>Paramètre(s) : Taux d'IgM et IgG par ELISA (Beijing Wantai Biological Pharmacy^{MC} Enterprise)</p> <p>Résultat(s) :</p> <p>Taux de séroconversion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac+ : 93,1% ▪ IgM+ : 82,7% ▪ IgG+ : 64,7 % <p>Temps de séroconversion médian :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac+ : 11 jours ▪ IgM+ : 12 jours ▪ IgG+ : 14 jours 	<p>Autres informations d'intérêt</p> <p>La combinaison des détections d'ARN et d'Ac a permis d'améliorer la sensibilité du diagnostic pathogène pour la COVID-19 ($p < 0,001$), même en phase précoce lors des 7 premiers jours suivant l'apparition des symptômes ($p = 0,007$).</p> <p>Douze (12) patients sont restés séronégatifs, possiblement à cause d'un prélèvement trop hâtif suivant l'apparition des symptômes (10/12 avec prélèvement avant le 10^e jour et les deux autres à 11 et 13 jours).</p> <p>Les augmentations d'anticorps ne sont pas toujours accompagnées d'une clairance de l'ARN, notamment chez les 3 patients critiques (atteinte sévère). Cette découverte suggère que les anticorps peuvent ne pas être suffisants pour éliminer le virus.</p> <p>Les données quantitatives des titres totaux d'Ac ont révélé une différence significative ($p = 0,004$) entre les patients dans les groupes critiques et non critiques. Des analyses longitudinales multivariées ont suggéré que l'âge ($\beta = 0,139$; $p < 0,001$), le sexe ($\beta = 1,415$; $p = 0,006$) et le titre d'Ac ($\beta = 0,336$; $p =$</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<p>Taux de séroconversion en fonction du nombre de jours suivant l'apparition des symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 jours : < 40 % (38,3 %) ▪ 12 jours : 90 % ▪ 8 à 14 jours : Ac+ : 89,6 %; IgM+ : 73,3 %; IgG+ : 54,1 % ▪ 15 à 39 jours : 100 % (Ac+ : 100 %; IgM+ : 94,3 %; IgG+ : 79,8 %) <p>Taux de RT-PCR+ en fonction du nombre de jours suivant l'apparition des symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ARN prélevé avant le 7^{ième} jours : 66,7 % (58/87) ▪ de 15 à 39 jours : 45,5 % (25/55) <p>Taux de séroconversion (Ac+) chez des patients RT-PCR négatifs en fonction du temps :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-3 jours : 28,6 % (2/7) ▪ 4-7 jours : 53,6 % (15/28) ▪ 8-14 jours : 98,2 % (56/57) <p>15-39 jours : 100 % (30/30)</p>	<p>0,006) étaient des facteurs indépendants fortement associés à la classification clinique basée sur la gravité.</p> <p>Conclusion des auteurs</p> <p>La combinaison des détections d'ARN (RT-PCR) et d'anticorps (sérologie) a considérablement amélioré la sensibilité du diagnostic pathogène de COVID-19 en phase précoce de l'infection. Un titre plus élevé d'Ac était indépendamment associé à une classification clinique de sévérité.</p> <p>La détection des anticorps offre des informations cliniques vitales au cours de l'infection par le SRAS-CoV-2. Les résultats fournissent un solide support empirique pour l'application systématique des tests sérologiques dans le diagnostic et la prise en charge des patients COVID-19.</p> <p>Limites</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le taux de positivité serait possiblement plus élevé dans échantillons des voies respiratoires inférieures; dans cette étude, des échantillons des voies respiratoires supérieures ont été prélevés. ▪ Il n'est pas possible d'évaluer la persistance des anticorps parce que les échantillons ont été prélevés durant la phase aiguë de la maladie. ▪ La réactivité croisée entre les différents coronavirus n'a pas pu être évaluée avec précision car l'étude ne comprenait pas d'échantillons sanguins de patients infectés par le SRAS-CoV-1 et d'autres coronavirus.
[Long, 2020] (China) « preprint »	<p>Étude transversale multicentrique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 285 patients <p>Étude unicentrique de suivi</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 63 patients <p>Autres cohortes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 52 cas suspectés 64 contacts étroits 	<p><i>Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice</i></p> <p>Objectif(s) : Étudier le profil des anticorps de la réponse aiguë chez des patients atteints de COVID-19</p> <p>Paramètre(s) : Taux d'IgM / IgG</p> <p>Résultat(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Moment où 100 % des cas étaient IgG+ : 20 jours après l'apparition des symptômes ▪ Séroconversion IgM et IgM : 13 jours en moyenne après l'apparition des symptômes 	<p>Conclusion des auteurs</p> <p>Les IgM et les IgG doivent être détectées simultanément au début de l'infection. Le critère de diagnostic sérologique de « séroconversion » ou de « augmentation ≥ 4 fois le titre d'IgG » convient à la majorité des patients atteints de COVID-19. Le test sérologique est utile pour le diagnostic de l'infection au SRAS-CoV-2 chez les cas suspectés et les contacts étroits des patients atteints.</p> <p>[Long, 2020] : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038018v1.full.pdf</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ La séroconversion des IgM se produit en même temps, plus tôt, ou plus tard que celle des IgG ▪ Les taux d'IgG chez 100 % des patients (19/19) ont atteint un plateau dans les 6 jours après la séroconversion ▪ Les critères « séroconversion IgG » et « augmentation \geq 4 fois des titres d'IgG dans des échantillons séquentiels » (pris ensemble) ont permis de diagnostiquer 82,9 % (34/41) des patients <p>Le test sérologique a permis de confirmer la COVID-19 chez 4 patients parmi les 52 suspects non confirmés par PCR et 7 patients parmi les 148 contacts étroits négatifs par PCR</p>	
[Guo, 2020] (Chine) « preprint »	Cohorte prospective, suivi de 13 ans (2003-2015) ▪ 34 patients SARS-CoV de 2002-2003 avec prélèvement annuel de sérum Recrutement supplémentaire en 2015 ▪ 20 SARS-CoV+ ▪ 40 SARS-CoV- (Tous travailleurs en santé)	<p>Long-Term Persistence of IgG Antibodies in SARS-CoV Infected Healthcare Workers</p> <p>Objectif(s) : Évaluer la persistance à long terme des IgG à la suite d'une infection au coronavirus causant un SARS (2002-2003 SARS)</p> <p>Paramètre(s) : Niveau d'IgG par ELISA</p> <p>Résultat(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Persistance des IgG anti-SARS-CoV : jusqu'à 12 ans ▪ Pic de IgG : 1 à 2 ans après l'infection (en 2004) ▪ Les niveaux d'IgG sont restés significativement élevé jusqu'en 2015 ▪ Les titres varient entre individus <p>Des titres inférieurs d'IgG ont été observés chez les patients traités aux corticostéroïdes au moment de l'infection</p>	<p>Conclusion des auteurs</p> <p>Les IgG contre le SRAS-CoV peuvent persister pendant au moins 12 ans. La présence d'IgG du SRAS-CoV pourrait fournir une protection contre le SARS-CoV et d'autres bêta-coronavirus. Cette étude fournit des informations précieuses concernant les réponses immunitaires humorales contre le SRAS-CoV et le 2019-nCoV.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
[Liu, 2020] (China) « preprint »	Étude observationnelle, rétrospective et unicentrique. 133 patients recrutés du 17 février au 1 ^{er} mars 2020 et répartis en trois groupes : 44 cas modérés - 22 hommes - 22 femmes - âge médian 67,5 [64 – 71,75]) 52 cas sévères -28 hommes -24 femmes -âge médian 68 ans [61,25 – 74] 37 cas critiques -20 hommes -17 femmes -âge médian : 70 ans [60 - 76,5]	<p><i>The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV-2 infection diagnosis</i></p> <p>Objectif : Évaluer les tests sérologiques et les tests moléculaires dans la détection des patients infectés par le SARS-CoV-2.</p> <p>Les taux de positivités pour détecter l'infection au SARS-CoV-2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Test sérologique IgM : 78,95% (105/133) - RT-PCR : 68,42% (91/133) <p>Détection des cas positifs par RT-PCR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cas modérés (n = 44) : 65,91% - Cas sévères (n = 52) : 71,15% - Cas critiques (n = 37) : 67,57% <p>Détection par test sérologique IgM (positif : AU/ml>10)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cas modérés (n = 44): 79,55% IgM-Conc. : 29,19 AU/ml [17,04-61,02] - Cas sévères (n = 52): 82,69% IgM-Conc. : 40,76 AU/ml [13,56 – 90,13] - Cas critiques (n = 37) : 72,97 IgM-Conc. : 23,25 AU/ml [8,67 – 104,5] <p>Détection par test sérologique IgG (positif : AU/ml>10)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cas modérés (n = 44): 93,18% IgG-Conc : 147,73 AU/ml [89,53 – 171,6] - Cas sévères (n = 52): 100% IgG-Conc. 148,63 AU/ml [130,95 – 167,7] - Cas critiques (n = 37): 97,30% IgG-Conc. 140,4 AU/ml [93,79 – 162,8] 	<p>Conclusions des auteurs</p> <p>Les résultats obtenus suggèrent une sensibilité plus importante du test sérologique comparativement à la RT-PCR.</p> <p>Ils relèvent des faux-positifs et faux-négatifs dans les deux tests.</p> <p>Les résultats montre un taux plus élevé de cas positifs lorsque les tests sérologiques sont utilisés, comparativement à la RT-PCR, et ce, au sein des trois sous-groupes de patients.</p> <p>La sensibilité de détection des anticorps IgM/IgG qui est plus importante que celle de la RT-PCR, pourrait être associée à leur niveau de concentration. La haute sensibilité, un faible taux de résultats faux-négatifs indiquent qu'une méthode de diagnostic basée sur la détection des IgG pourrait potentiellement être globalement adoptée.</p> <p>Ils recommandent pour la détection des infections au SARS-CoV-2, l'utilisation des tests sérologiques pour analyser les résultats faux négatifs issus du test moléculaire</p> <p>Limites : aucune analyse de réactivité croisée avec d'autres virus n'a été rapportée</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<p>Réévaluation des résultats issus du test moléculaire par test sérologique.</p> <p>SARS-CoV-2 RNA (+)</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgM+ : n= 74 - IgM- : n = 17 <p>SARS-CoV-2 RNA (-)</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgM+ : n = 31 - IgM- : n = 11 	
<p>[Okba, 2020]</p> <p>(Pays-Bas)</p> <p>« preprint »</p>	<p>Développement de test</p> <p>Corrélation entre un test ELISA et un test de neutralisation (PRNT)</p> <p>Recherche de réactivité croisée avec d'autres virus</p>	<p>SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients</p> <p>Objectif : les auteurs ont validé la sensibilité et la spécificité de deux trousse commerciales ELISA IgA et IgG de la compagnie Euroimmun</p> <p>Arguments des auteurs en faveur d'un test sérologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Observation d'une conversion sérologique chez plusieurs patients testés négatifs par PCR. Ils jugent adéquats d'introduire des tests sérologiques. - Test jugé pertinent pour retracer les contacts des patients. <p>Corrélation entre ELISA (Euroimmun) et PRNT</p> <p>*Échantillons prélevés 6 à 27 jours après le diagnostic (Échantillons de patients français : n = 10)</p> <p>PRNT₅₀ vs IgA; r = 0,98; p<0,0001</p> <p>PRNT₅₀ vs IgG : r = 0,92; p<0,0005</p> <p>PRNT₉₀ vs IgA: r = 0,93; p<0,0008</p> <p>PRNT₉₀ vs IgG: r = 0,88; p<0,002</p>	<p>Conclusion des auteurs</p> <p>D'ordre général, la trousse ELISA-IgA a montré plus de sensibilité et moins de spécificité que la trousse ELISA IgG.</p> <p>Les auteurs ont également évalué la corrélation entre les tests ELISA développés maison en utilisant les antigènes S1, N, S2, RBD et les tests de neutralisation.</p> <p>Les valeurs de corrélation variaient entre 0,87 et 0,94, prouvant ainsi que les antigènes choisis pour les tests permettaient la détection d'anticorps spécifiques au SARS-CoV-2</p> <p>Limites : Détection d'une réactivité croisée avec le virus SARS-CoV-1 qui détient 90% de similitude avec le SARS-CoV-2</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<p>*Échantillons prélevés 3 à 23 jours après l'apparition des symptômes (Échantillons de patients allemands : n = 31)</p> <p>PRNT₅₀ vs IgA; r = 0,63; p = 0,056</p> <p>PRNT₅₀ vs IgG : r = 0,5077; p = 0,1368</p> <p>PRNT₉₀ vs IgA: r = 0,7922; p = 0,0004</p> <p>PRNT₉₀ vs IgG: r = 0,8525; p < 0,0001</p>	
<p>[Wang, 2020]</p> <p>(Chine)</p> <p>« preprint »</p>	<p>Étude cas-témoin rétrospective</p> <p>Anticorps détectés par Chemiluminescence comparée à la RT-PCR</p>	<p><i>Elevated serum IgM levels indicate poor outcome in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia: A retrospective case-control study</i></p> <p>Objectif : Évaluation de la dynamique de sécrétion des anticorps IgM et IgG et leur rôle dans un contexte d'infection de COVID-19</p> <p>Niveaux sériques d'IgM et d'IgG :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients décédés : IgM : 253,8 AU/ml [IQR : 29,2 – 127,3] p = 0,024 IgG : 230,7 AU/ml [IQR : 157,3-295,5], p = 0,202 - Patients légèrement atteints par la COVID-19 IgM : 88,6 AU/ml [IQR 12,9 – 88,1], p = 0,024 IgG : 197.1 AU/ml [IQR 149,2 – 225,3] ; p = 0,202 <p>Niveaux sériques d'IgM et d'IgG cas appariés aux témoins :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients décédés : IgM : 253,8 AU/ml [IQR 29,2 – 296,2] IgG : 230,7 AU/ml [IQR 157,3-295,5] 	<p>Niveaux sériques d'IgM significativement plus importants chez les patients décédés à cause de la COVID-19 que chez ceux légèrement atteints par la maladie.</p> <p>Conclusion des auteurs :</p> <p>Selon les auteurs les résultats démontrent que la dynamique de production des anticorps IgM et IgG dirigées contre SARS-CoV-2 est similaire à celle des anticorps contre le virus SARS-CoV.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<p>- Patients légèrement atteints par la COVID-19 IgM : 74,7 AU/ml [IQR 10,8 – 82], p = 0,019 IgG : 201,3 AU/ml [IQR 149, – 246,93; p = 0,301] Corrélation négative entre la concentration d'IgM et : Les résultats cliniques (r = 0,269, p = 0,003) ; Nombre d'éosinophiles (r = -0,188 ; p = 0,043) Niveau d'albumine (r = -0,198 ; p = 0,033). Par ailleurs les niveaux d'IGM a été utilisé pour prédire l'issue du patient grâce aux courbes ROC. L'aire sous la courbe ROC (AUC) : IgM : 0,704 (IC95% : 0,534-0,873 ; p = 0,019) IgG : 0,593 (IC95%: 0,416-0,769; p = 0,286)</p>	
[Yong, 2020] (Chine) « preprint »	38 patients de COVID-19 (entre 15 ans et 75 ans) 3 cas sévères 35 cas modérés à légers. Analyse rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients.	<p><i>Evaluation of the auxiliary diagnosis value of antibodies assays for the detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2)</i></p> <p>Objectifs : Évaluer la performance diagnostique des différentes méthodes et leur niveau de précision en fonction des spécimens utilisés.</p> <p>Age médian 40,5 ans (IDR, 31 – 49,5 ans), avec 55,3% d'hommes.</p> <p>Séropositifs (n = 38) :</p> <p>IgM : 50% (19/38) ; IgG ; 92,1% (35/38)</p> <p>Spécimens qui testés négatifs pas RT-PCR devenaient positifs par test sérologique :</p> <p>IgM : 47,1% ; IgG : 91,1%</p>	<p>Une utilisation combinée de de qRT-PCR et ELISA améliorerait la sensibilité du test diagnostique, spécialement pour les spécimens de frottis de gorge prélevés en stade avancé de la maladie.</p> <p>Les cas où le matériel viral n'était pas détectable dans les frottis de gorge en début de maladie devenaient séropositifs IgM/IgG après 7 jours.</p> <p>Selon les auteurs les résultats du test sérologique permettrait servirait comme indicateur supplémentaire pour les cas suspects dont le test moléculaire était négatif.</p> <p>Les auteurs suggèrent l'utilisation du test sérologique en appui au test moléculaire.</p> <p>Limites : Les auteurs relèvent que des cas de faux-négatifs et de faux-positifs ont été rapportés pour les tests sérologiques. La détection d'anticorps neutralisants et ou de réactivité croisée avec d'autres coronavirus n'a pas été effectuée.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] (PAYS)	TYPE D'ÉTUDE POPULATION	TITRE OBJECTIFS, PARAMÈTRES MESURÉS, RÉSULTATS	CONCLUSION DES AUTEURS AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT (LIMITES)
		<p>Sensibilités détections sur des spécimens prélevés à différentes périodes après l'apparition des symptômes (qRT-PCR et ELISA)</p> <p>Total : ARN-Sputum (29/38) 76,3% ; ARN-frottis de gorge (14/38) 36,8%; IgM: (19/38) 50%; IgG: (35/38) 92,1%</p> <p>0 à 7 jours AAS (n = 13) ARN-Sputum (12/13) 92,3% ; ARN-frottis de gorge (9/13) 69,2%; IgM: (3/13) 23%; IgG: (7/13) 53,8%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sputum: qRT-PCR (-) n = 1 ; IgM (0%) ; IgG (0%) - Frottis de gorge: qRT-PCR (-) n = 4 : IgM (2/4 :50%) ; IgG (100%) <p>8 à 14 jours AAS (n = 8) ARN-Sputum (3/8) 37,5% ; ARN-frottis de gorge (2/8) 25%; IgM: (4/8) 50%; IgG: (7/8) 87,5%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sputum: qRT-PCR (-) n = 5 ; IgM (3/5 : 60%) ; IgG (5/5: 100%) - Frottis de gorge: qRT-PCR (-) n = 6 : IgM (2/6 :33,3%) ; IgG (100%) <p>≥15 jours AAS (n = 23) ARN-Sputum (14/23) 60,8% ; ARN-frottis de gorge (3/23) 13%; IgM: (12/23) 52,2%; IgG: (21/23) 91,3%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sputum: qRT-PCR (-) n = 9 : IgM (4/9 : 44,4%) ; IgG (9/9: 100%) - Frottis de gorge: qRT-PCR (-) n = 20 : IgM (9/20 :45%) ; IgG (18/20 : 90%) 	

Tableau A-2. Statut d'approbation des tests sérologiques (détection d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2)

COMPAGNIE OU ORGANISATION	NOM DU TEST	STATUT REGLEMENTAIRE FDA ; SANTÉ CANADA ; EUROPE	FORMAT / UTILISATION	DONNÉES DE PERFORMANCE ET DE VALIDATION
ABBOTT	BasePoint ^{MC} COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Device	FDA : EUA non requis SC et Europe : -	Dispositif rapide 15 min	ⁱ
Artron Laboratories Inc. (Canada)	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma)	FDA : EUA non requis SC : En évaluation Europe :	Dispositif rapide -	ⁱⁱ
Assure Tech ⁱⁱⁱ	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Device	FDA : EUA non requis SC : En évaluation Europe :	Dispositif rapide 15 min	Patients : ND Temps : ND Performance IgM SE : 85 % ; SP : 96 % IgG SE : 100 % ; SP : 95 %
Autobio Diagnostics ^{iv}	Anti-SARS-CoV-2 Rapid Test	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	Dispositif rapide 15 min	Patients : ND Temps : ND ≥ 15 jours après l'apparition des symptômes IgM : SE : 95,7 % ; SP : 99 % IgG : SE : 99,0 % ; SP : 99 %
Beijing Diagreat Biotechnologies ^v	2019-nCoV IgG Antibody Determination Kits	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	Immunofluorescence en laboratoire, 15 min	^{vi}
	2019-nCoV IgM Antibody Determination Kits	FDA : EUA non requis SC et Europe : -	Immunofluorescence en laboratoire, 15 min	^{vii}
Beroni Group	SARS-CoV-2 IgG/IgM Antibody Detection Kit	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	Dispositif rapide 10 à 15 min	^{viii}
Bio-Rad	Platelia SARS-CoV-2 Total Ab	FDA : EUA non requis CA : - Europe : CE	ELISA -	^{ix}
BioMedomics	COVID-19 IgM/IgG Rapid Test	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	Dispositif rapide 10 à 15 min	^x
BTNX	Rapid Response COVID-19 IgG/IgM Test Cassette	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	Dispositif rapide 15 min	^{xi}
Cellex	qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test	FDA : EUA 1/4/2020	Test en laboratoire	^{xii}

COMPAGNIE OU ORGANISATION	NOM DU TEST	STATUT REGLEMENTAIRE FDA ; SANTÉ CANADA ; EUROPE	FORMAT / UTILISATION	DONNÉES DE PERFORMANCE ET DE VALIDATION
		SC : - Europe : CE	15 à 20 min	
Chembio Diagnostic Systems	DDP COVID-19 IgM/IgG System	FDA : EUA 14/4/2020 SC et Europe : -	Dispositif lu par un appareil 10 à 15 min	^{xiii}
Euroimmun /PerkinElmer ^{xiv}	Anti-SARS-CoV-2 ELISAs IgG	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	ELISA en laboratoire	SE 4 pts < 10 j : 33 % 5 pts >10 j : 80 % SP (Échantillons pré-pandémie) 200 pts : 98,5 % 500 individus : 99 %
	Anti-SARS-CoV-2 ELISAs IgA	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	ELISA en laboratoire	SE 4 pts - de 10 j : 50 % 5 pts - de 10 j : 100 % SP (Échantillons pré-pandémie) 200 pts : 92,5 % 500 individus : 88,6 %
Guangzhou Wondfo Biotech ^{xv}	SARS-CoV-2 Antibody Test	FDA : EUA non requis SC : En évaluation Europe : -	- 15 min	-
Hangzhou AllTest Biotech ^{xvi}	AllTest 2019-nCoV IgG/IgM Rapid Test Cassette	FDA : EUA non requis SC : Europe : CE	Dispositif rapide	Patients : 70 ; Temps : ND IgM SE : 85% (IC95% : 62,1-96.8) SP : 96% (IC95% : 86,3-99.5) IgG SE : 100% (IC95% : 86-100) SP : 98% (IC95% : 89,4-99.9)
Hangzhou Biotest Biotech	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	Dispositif rapide 10 min	^{xvii}
Hangzhou Testsealabs Biotechnology	One Step SARS-CoV2 (COVID-19) IgG/IgM Test	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	- 10 min	^{xviii}
Healgen Scientific	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma)	FDA : EUA non requis SC : En évaluation Europe : CE	Dispositif rapide 10 min	^{xix}

COMPAGNIE OU ORGANISATION	NOM DU TEST	STATUT REGLEMENTAIRE FDA ; SANTÉ CANADA ; EUROPE	FORMAT / UTILISATION	DONNÉES DE PERFORMANCE ET DE VALIDATION
Mount Sinai Labs	COVID-19 ELISA IgG Antibody Test	FDA : EUA 4/15/2020 SC et Europe : -	Test local non commercialisé	-
Nal Von Minden GmbH. (Germany)	NADAL@COVID-19 IgG/IgM Test	FDA : EUA non requis SC : En évaluation Europe : CE	Dispositif rapide 15 min	xx
Nanjing Liming Bio-products	SARS-CoV-2 IgM/IgG Antibody Rapid Test Kit	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	Dispositif rapide 15 min	xxi
Nanjing Vazyme Medical Technology Co. Ltd (China)	2019-NCOV IgG/IgM Diagnostic Kit Colloidal Gold	FDA : EUA non requis SC : En évaluation Europe : CE	Dispositif rapide -	-
Nirmidas Biotech	COVID-19 (SARS-CoV-2) IgM/IgG Antibody Detection Kit	FDA : EUA non requis SC et Europe : -	Dispositif rapide 10 min	xxii
Ortho Clinical Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack and Calibrators	FDA : EUA 14/4/2020 SC et Europe : -	Sur appareil Vitros 48 min	xxiii
Phamatech ^{xxiv}	COVID19 IgG/IgM Rapid Test	FDA : EUA non requis SC et Europe : -	Dispositif rapide 10 min	xxv
Safecare Biotech (Hangzhou) Co. Ltd. (China) ^{xxvi}	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Device	FDA : EUA non requis SC : En évaluation Europe : CE	Dispositif rapide 15 min	-
SD Biosensor	Standard Q COVID-19 IgM/IgG Duo	FDA : EUA non requis SC : en évaluation Europe : -	Dispositif rapide 10 à 15 min	xxvii
United Biomedical	UBI SARS-CoV-2 ELISA	FDA : EUA non requis SC et Europe : -	ELISA 2-3 heures	xxviii
Zhuhai Encode Medical Engineering	Novel Coronavirus (COVID-19) IgG/IgM Rapid Test Device	FDA : EUA non requis SC et Europe : -	Dispositif rapide 15 min	xxix
Zhuhai Livzon Diagnostics	Diagnostic Kit for IgM/IgG Antibody to Coronavirus (SARS-CoV-2) (Colloidal Gold)	FDA : EUA non requis SC : en évaluation Europe : CE	Dispositif rapide 15 min	xxx

ⁱ <https://ensur.invmed.com/ensur/contentAction.aspx?key=ensur.518716.S2R4E4A3.20200401.450.3894748>

-
- ii <http://www.artronlab.com/products/CoVBrochure-ver2.pdf>
- iii <http://www.diareagent.com/index.html> Les données de performances proviennent d'un document promotionnel du distributeur SBL Testing Technologies.
- iv https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/product/rta0203-anti-sars-cov-2-rapid-test-covid-19-50-tests-per-kit-by-autobio-diagnostics-rapid-id-test-kits
- v <http://en.diagreat.com/products.aspx?FId=t3:12:3&TypeId=12>
- vi <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.28.20029025v2.full.pdf>
- vii <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.28.20029025v2.full.pdf>
- viii <https://www.beronigroup.com/wp-content/uploads/2020/04/SARS-CoV-2-Antibody-Detection-Kit-User-Guide.pdf>
- ix https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/fr/16008267_2020_04_FR.pdf
- x <https://www.biomedomics.com/products/infectious-disease/covid-19-rt/>
- xi <https://www.btnx.com/Product?id=2008>
- xii <https://cellexcovid.com/wp-content/uploads/2020/04/Cellex-rapid-ifu.pdf>
- xiii <https://www.fda.gov/media/136963/download>
- xiv <https://www.coronavirus-diagnostics.com/antibody-detection-tests-for-covid-19.html>
- xv <https://en.wondfo.com.cn/product/wondfo-sars-cov-2-antibody-test-lateral-flow-method-2/>
- xvi <http://www.alltests.com.cn/EN/ProductMain.asp?cclassid=2&classid=51>
- xvii <http://en.biotests.com.cn/newsitem/278470281>
- xviii <https://www.testsealabs.com/one-step-sars-cov2covid-19iggigm-test-3.html>
- xix <https://www.healgen.com/if-respiratory-covid-19>
- xx https://www.nal-vonminden.com/en/amfilerating/file/download/file_id/54/
- xxi <http://www.limingbio.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=11&id=114&typeid=58>
- xxii <https://www.nirmidas.com/rapid-test-for-covid-19-sars-cov-2-igmigg-antibody-detection-kit>
- xxiii <https://www.fda.gov/media/136967/download>
- xxiv <https://www.phamatech.com/index3.php/>
- xxv <https://www.countrywidetesting.com/products/covid-19-coronavirus-igg-igm-rapid-test-kit-professional-use-only>
- xxvi <http://en.safecare.com.cn/productinfo.php?id=18>
- xxvii http://sdbiosensor.com/xe/index.php?mid=product&filter=search&search_target=title&search_keyword=covid&document_srl=7662
- xxviii <http://www.unitedbiomedical.com/COVID-19/covid-19.html>
- xxix <https://www.coronavirus-rapidtestkit.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-Clinical-Trial-Test-Report-ZHUHAI-ENCODE-MEDICAL.pdf>
- xxx <http://www.livzondiagnosics.com/en-us/info/17.html>