

Évaluation de la performance de deux tests d'anticorps combinés rapides anti-SARS-CoV-2 IgM-IgG sur des échantillons de sang capillaire total du bout du doigt

Thierry Prazuck, Mathilda Colin, Susanna Giachè, Camélia Gubavu, Aymeric Seve, Vincent Rzepecki, Marie Chevereau-Choquet, Catherine Kiani, Victor Rodot, Elsa Lionnet, Laura Courtellemont, Jérôme Guinard, Gilles Pialoux, Laurent Hocqueloux

Publié: 17 septembre 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237694>

Abstrait

Contexte

Le SRAS-CoV-2 (syndrome respiratoire aigu sévère CoronaVirus 2) est responsable de la maladie respiratoire infectieuse appelée COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019). En réponse à la pandémie croissante de COVID-19, des tests au point de service (POC) ont été développés pour détecter des anticorps spécifiques, IgG et IgM, contre le virus SRAS-CoV-2 dans le sang total humain. Nous avons effectué une étude d'observation prospective pour évaluer la performance des deux tests POC, Covid-PRESTO[®] et Covid-DUO[®], par rapport à l'étalon-or, RT-PCR (réaction en chaîne transcriptase inverse polymérase en temps réel).

Méthodes

Le test RT-PCR du SRAS-Cov-2 a été réalisé à partir d'échantillons sur écouvillon nasopharyngés prélevés chez des patients adultes visitant le service des maladies infectieuses de l'hôpital (Orléans, France). Des échantillons de sang total capillaire (CWB) prélevés au bout du doigt à différents moments après le début de la maladie ont été testés avec des tests POC. La spécificité et la sensibilité des kits de test rapide par rapport au test de référence (RT-PCR) ont été calculées.

Résultats

Parmi 381 patients présentant des symptômes de COVID-19 qui se sont rendus à l'hôpital pour un diagnostic, 143 patients étaient négatifs à la RT-PCR. Les résultats du test avec les tests POC étaient tous négatifs pour ces patients, indiquant une spécificité de 100% pour les deux tests POC.

Dans le sous-groupe positif à la RT-PCR (n = 238), 133 patients ont été testés avec COVID-PRESTO[®] et 129 patients ont été testés avec COVID-DUO[®] (24 patients testés avec les deux). Plus les symptômes apparaissaient loin de la date de prélèvement, plus la sensibilité était élevée. La sensibilité du Covid-PRESTO[®] essai variait de 10,00% pour les patients ayant connu leur 1^{er} symptôme de 0 à il y a 5 jours à 100% chez les patients dont les symptômes étaient survenus plus de 15 jours avant la date des tests. Pour le test COVID-DUO[®], la sensibilité variait de 35,71% [0–5 jours] à 100% (> 15 jours).

Conclusion

Les tests COVID-PRESTO[®] et DUO[®] POC se sont révélés très spécifiques (aucun faux positif) et suffisamment sensibles 15 jours après l'apparition des symptômes. Ces kits de tests combinés IgG / IgM faciles à utiliser sont les premiers à permettre un dépistage avec un échantillon de CWB, en tapant à partir d'une piqûre au doigt. Ces tests rapides sont particulièrement intéressants pour le dépistage dans les milieux à faibles ressources.

Référence: Prazuck T, Colin M, Giachè S, Gubavu C, Seve A, Rzepecki V, et al. (2020) Évaluation des performances de deux tests d'anticorps combinés rapides anti-SARS-CoV-2 IgM-IgG sur des échantillons de sang capillaire total du bout du doigt. PLoS ONE 15 (9): e0237694. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237694>

Editeur: Kwok Hung Chan, Institut des sciences humaines et sociales de Hong Kong, HONG KONG

Reçu: 22 mai 2020; **Accepté:** 1er août 2020; **Publié:** 17 septembre 2020

Copyright: © 2020 Prazuck et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la [licence d'attribution Creative Commons](#), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur n'importe quel support, à condition que l'auteur original et la source soient crédités.

Disponibilité des données: Toutes les données pertinentes se trouvent dans le manuscrit et ses fichiers d'informations complémentaires.

Financement: L'étude a été financée par CHR Orleans (Centre Hospitalier Régional d'Orléans), un hôpital public sans but lucratif, dont tous les auteurs sont des employés. Les tests au point de service ont été fournis gratuitement par AAZ-LMB.

Intérêts concurrents: Les tests au point de service ont été fournis gratuitement par AAZ-LMB. Cela ne modifie pas notre adhésion aux politiques de PLOS ONE sur le partage de données et de matériel.

introduction

Fin 2019, une pneumonie de cause inconnue détectée à Wuhan, en Chine, a été signalée pour la première fois au bureau de pays de l'OMS en Chine. Le 9 Janvier^e, 2020, les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a officiellement annoncé la découverte d'un nouveau coronavirus, d'abord nommé 2019-nCoV, puis officiellement appelé SRAS-CoV-2 (syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2). Ce virus, appartenant à la famille des coronavirus, diffère des virus SARS-CoV, responsable de l'épidémie de SRAS en 2003, et MERS-CoV, responsable d'une épidémie en cours qui a débuté en 2012 au Moyen-Orient.

Le virus SARS-CoV-2 provoque la maladie respiratoire infectieuse appelée COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019). Cette infection entraîne principalement une pneumonie et une infection des voies respiratoires supérieures / inférieures. Les symptômes de l'infection au COVID-19 apparaissent après une période d'incubation d'environ 5,2 jours [1]. Les symptômes les plus courants au début de la maladie COVID-19 sont la fièvre, la toux et la fatigue, mais d'autres incluent les maux de tête, les maux de gorge et même le syndrome de détresse respiratoire aiguë, conduisant à une insuffisance respiratoire.

Depuis l'émergence du COVID-19 en Chine à la fin de l'année dernière, le virus SARS-CoV-2 a provoqué une importante épidémie mondiale et est devenu un problème de santé publique majeur dans le monde. L'OMS a déclaré que cette épidémie une urgence sanitaire mondiale à la fin de Janvier 2020. Le 12 Avril^e, 2020, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a annoncé que les décès dus au total de Covid-19 a dépassé 100 000. À l'échelle mondiale, en Avril 28^e, 2020, 2,892,688 cas de Covid-19 ont été confirmés et 210,193 patients sont morts. Selon les estimations, 1,7 milliard de personnes ont reçu l'ordre de rester chez elles alors que les gouvernements prennent des mesures extrêmes pour protéger leurs populations.

En raison de la propagation rapide et du nombre croissant de cas de COVID-19 causés par ce nouveau coronavirus SARS-CoV-2, une détection rapide et précise du virus et / ou de la maladie est de plus en plus vitale pour contrôler les sources d'infection et prévenir la progression de la maladie .

Outre la priorité principale, qui est de trouver un traitement efficace, l'une des questions de recherche les plus importantes vise le diagnostic du COVID-19. Actuellement, le test RT-PCR en temps réel (réaction en chaîne par polymérase de transcriptase inverse en temps réel) est la méthode de référence pour détecter le SARS-CoV-2 [2]. Ce test diagnostique vise à détecter l'acide nucléique (ARN) du SRAS-CoV-2 dans des échantillons des voies respiratoires supérieures et inférieures tels que des prélèvements nasopharyngés ou oropharyngés ou un lavage broncho-alvéolaire.

En réponse à la pandémie croissante de COVID-19, des tests d'anticorps ont été développés pour détecter des anticorps spécifiques, IgG et IgM, contre le virus SARS-CoV-2 dans le sang, le sérum ou le plasma humains. Deux types de tests d'anticorps sont actuellement disponibles [3]: des tests de laboratoire quantitatifs avec titrage d'anticorps par dosage immunoenzymatique (ELISA) et des tests au point de service (POC) faciles à utiliser, principalement basés sur des immunoessais chromatographiques à flux latéral .

COVID-PRESTO[®] et COVID-DUO[®] sont deux produits de tests POC avec marquage CE qui sont commercialisés par AAZ-LMB. Conformément aux recommandations des autorités sanitaires, nous avons mené une étude observationnelle prospective pour évaluer les performances des deux tests AAZ COVID 19 IgM / IgG POC par rapport à l'étalon-or, la RT-PCR.

Méthodes et matériels

Approbation éthique

L'étude a été approuvée par le Comité d' éthique et de recherche Orléans Hôpital régional le 17 Mars^e, 2020, et le consentement éclairé a été obtenu de chaque participant.

Population étudiée

La population étudiée était composée de patients adultes visitant le département des maladies infectieuses (Centre Hospitalier Orléans régional, France) à partir de Mars, 18^e 2020 au 10 Avril^{ème}, 2020. Ce service reçoit des patients dont les symptômes, tels que maux de tête, fatigue, fièvre ou signes respiratoires suggèrent une infection au COVID, et pour lesquels un diagnostic est demandé. La date d'apparition des symptômes déclarée par le patient et l'âge ont été recueillis lors de l'inclusion. Selon la gravité de la maladie, les patients positifs à la RT-PCR étaient soit hospitalisés dans le service des maladies infectieuses, uniquement dédié au traitement des patients infectés par le COVID-19, soit invités à des visites médicales régulières en consultation ambulatoire. Des échantillons de sang total capillaire (CCB) du bout du doigt ont été prélevés à différents stades du suivi, même après la guérison clinique, afin de prélever des échantillons de patients convalescents.

Prélèvement d'échantillons

Des échantillons sur écouvillon nasopharyngé (NP) ont été prélevés sur des patients par des agents de surveillance qualifiés. Un applicateur flexible à tige en aluminium à pointe de polyester (Microtest M4RT, Remel) a été inséré dans l'une des narines jusqu'à ce qu'une résistance soit ressentie au niveau du nasopharynx, puis tourné de 180 degrés et retiré. Après l'écouvillonnage, l'applicateur d'écouvillon a été coupé et chaque écouvillon absorbant a été placé dans un flacon contenant 3 ml de milieu de transport viral. Les flacons ont été immédiatement expédiés via un système de triple emballage à l'unité de virologie située dans le même bâtiment de l'hôpital, puis stockés si nécessaire à 4 ° C pendant jusqu'à 24 heures jusqu'au test.

Pour les échantillons de CWB prélevés au bout du doigt, une lancette a été utilisée pour piquer le côté du bout du doigt afin de laisser une grosse goutte de sang en suspension se former. Cet échantillon de sang a été recueilli avec une micropipette capillaire de 10 pi qui se remplissait automatiquement. L'échantillon a ensuite été expulsé en pressant l'ampoule de la micropipette pour déposer le sang sur le puits approprié de la cassette de test. Un nouveau test n'a été effectué chez un même patient que si le test précédent était négatif.

Tests RT-PCR en temps réel pour la détection du SARS-CoV-2

Le test RT-PCR du SRAS-CoV-2 a été réalisé dans l'unité de virologie, CHR Orléans. L'extraction d'acide nucléique a été réalisée avec EZ1 automatisé (Qiagen). Des tests spécifiques de RT-PCR en temps réel ciblant deux ARN polymérase ARN-dépendantes (IP2 et IP4) et gènes E ont été utilisés pour détecter la présence de SARS-CoV-2 en suivant les instructions des protocoles de l'Institut Pasteur et Corman et al. , respectivement [4 , 5]. L'amplification a été réalisée sur un système de détection de séquence ABI 7900 (Applied Biosystem).

Tests au point de service à évaluer

Les SARS-CoV-2 kits de test d'anticorps IgG / IgM, Covid-PRESTO® et Covid-DUO®, ciblent sur l'anticorps spécifique à la protéine de N-CoV du SRAS-2. Ils sont fabriqués et commercialisés par AAZ-LMB.

Les tests ont été réalisés sur le site par le personnel clinique, des médecins ou des infirmières, selon les instructions des fabricants. Les agents de santé impliqués dans l'étude ont reçu une session de formation de deux heures pour chaque type de test avant le début de l'étude.

COVID-PRESTO® et COVID-DUO® sont des dosages immuno-chromatographiques à flux latéral (figures 1 et 2). Ces tests utilisent des anticorps anti-IgM humains (lignée de test IgM), des anticorps anti-IgG humains (lignée de test IgG) et des IgG de lapin (ligne de contrôle C) immobilisés sur une bandelette de nitrocellulose. Le conjugué (antigènes recombinants COVID-19 marqués à l'or colloïdal) est également intégré dans la bandelette. Lorsqu'un échantillon est ajouté au puits d'échantillon, suivi d'un tampon de test, les anticorps IgM et IgG, s'ils sont présents, se lieront aux conjugués COVID-19 formant un complexe antigène-anticorps.

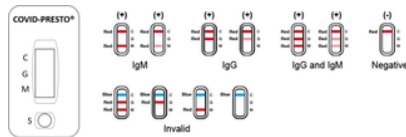


Fig 1. Interprétation des résultats pour COVID-PRESTO®.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237694.g001>

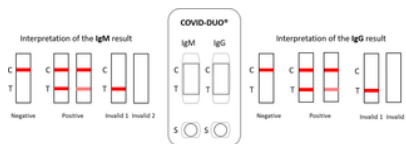


Fig 2. Interprétation des résultats pour COVID-DUO®.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237694.g002>

Ce complexe migre à travers la membrane de nitrocellulose par capillarité. Lorsque le complexe rencontre la ligne de l'anticorps immobilisé correspondant (anti-IgM humaine et / ou anti-IgG humaine), le complexe est piégé, formant une bande de couleur bordeaux qui confirme un résultat de test réactif. Le résultat doit être lu dans les 10 minutes par deux opérateurs indépendants. Lorsque la ligne de contrôle est la seule à être bordeaux, l'échantillon est négatif. Si la ligne de contrôle n'apparaît pas, le test est invalide et doit être répété avec une nouvelle cassette.

L'analyse des données

La population a été décrite en termes de%, moyenne, écart-type, plage et valeurs médianes.

Les données du test ont été analysées dans le département d'infectiologie. La spécificité et la sensibilité des kits de test rapide par rapport au test de référence (RT-PCR) ont été calculées selon les formules suivantes:

$$\text{Spécificité (\%)} = 100 \times [\text{Négatif} / (\text{Négatif} + \text{Positif})]$$

$$\text{Sensibilité (\%)} = 100 \times [\text{Positive} / (\text{Positive} + \text{Negative})]$$

Les intervalles de confiance pour la sensibilité ont été produits avec la méthode du score de Wilson [6].

Résultats

Au total, 381 patients présentant des symptômes de COVID-19 qui se sont rendus à l'hôpital pour un diagnostic ont été inclus dans l'étude.

La RT-PCR a été réalisée chez tous les patients: 62,47% étaient positifs (n = 238). Sur la base de ces résultats, deux sous-groupes ont été définis: 143 patients avec des résultats de RT-PCR négatifs et 238 patients avec des résultats positifs de RT-PCR (Fig 3).

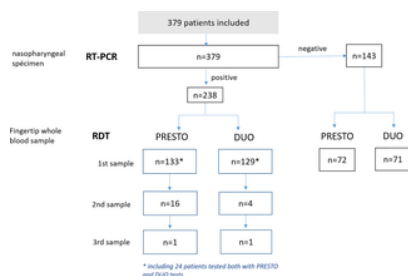


Fig 3. Nombre d'échantillons criblés avec des tests RT-PCR et Point-of-Care (POC).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237694.g003>

Dans le sous-groupe RT-PCR négatif, l'âge moyen était de 48,20 ans (écart-type: 17,00; extrêmes 19–72), médian à 46 ans. Parmi ces patients, 72 et 71, respectivement, ont été testés avec Covid-PRESTO[®] et Covid-DUO^{de} tests entre 24 heures à 8 jours après l'apparition des symptômes (médiane 2 jours; gamme 1-8 jours). Tous les résultats étaient négatifs, indiquant une spécificité de 100% pour les deux tests POC.

Dans le sous-groupe positif à la RT-PCR, l'âge moyen des patients était de 53,68 ans ± 20,18 (médiane 54; extrêmes 19–96).

Pour le test COVID-PRESTO[®], des échantillons de CWB du bout du doigt ont été prélevés sur 133 patients, une seule fois (n = 133) ou à deux (n = 16) ou trois fois différents (n = 1). Au total, 150 échantillons ont été utilisés pour évaluer la sensibilité de ce test. Plus les symptômes apparaissent loin de la date de prélèvement, plus la sensibilité était élevée (Tableau 1): 69,23% [IC95%: 53,58–81,43%] pour les patients présentant des symptômes survenus entre 11 et 15 jours avant la date du test et 100% [IC95%: 92,59–100%] chez les patients qui ont présenté les premiers symptômes plus de 15 jours avant le test. Il est intéressant de noter que parmi les patientes dont les échantillons ont été prélevés à deux moments différents, une femme âgée de 75 ans atteinte d'un cancer multiple traité par chimiothérapie était négative au jour 15 et positive au jour 19, tant pour les IgM que pour les IgG.

	Number of days since the onset of symptoms			
	0-5 days	6-10 days	11-15 days	> 15 days
Positive	2	25	27	36
Negative	18	26	21	8
Sensitivity	100.0%	54.54%	69.23%	100%
95% CI	22.75-100.00%	14.33-74.67%	23.38-84.43%	79.28-100.00%

Tableau 1. Évaluation de la sensibilité du test COVID-PRESTO[®].
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237694.t001>

Pour le test COVID-DUO[®], 129 patients ont été dépistés avec un (n = 129), deux (n = 4) ou trois échantillons (n = 1) à des moments différents. La sensibilité a été évaluée sur la base de 134 tests effectués (tableau 2). La sensibilité variait de 35,71% [IC95%: 16,34–61,24%] pour les patients ayant ressenti leur 1^{er} symptôme il y a 0 à 5 jours, à 100% [IC95%: 89,85–100%] chez les patients chez lesquels les symptômes étaient apparus plus de 15 jours avant la date des tests.

	Number of days since the onset of symptoms			
	0-5 days	6-10 days	11-15 days	> 15 days
Positive	5	25	36	34
Negative	8	29	8	6
Sensitivity	35.71%	54.54%	81.82%	100%
95% CI	16.34-61.24%	19.61-76.76%	34.68-90.69%	89.85-100.00%

Tableau 2. Evaluation de la sensibilité du test COVID-DUO[®].
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237694.t002>

En considérant la distribution des profils IgM + et IgG + parmi les patients avec un test POC positif, les IgM étaient systématiquement présentes chez les quelques patients positifs avec une apparition des symptômes il y a 0 à 5 jours (n = 2 dans la population COVID-PRESTO[®]; n = 5 dans COVID-DUO[®]). L'IgM est restée prévalente jusqu'à 15 jours après l'infection virale tandis que l'IgG a augmenté avec le temps et est devenue plus prévalente après 15 jours (figures 4 et 5).

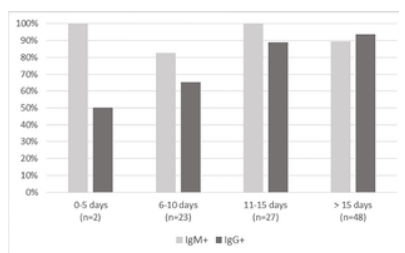


Fig 4. Patients avec un test COVID-PRESTO[®] positif: distribution des profils IgM + et IgG +.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237694.g004>

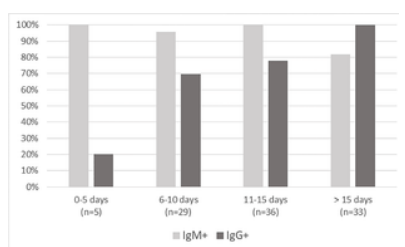


Fig 5. Patients avec un test COVID-DUO[®] positif: distribution des profils IgM + et IgG +.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237694.g005>

Discussion

Cette étude observationnelle prospective visait à évaluer les performances de deux tests POC conçus pour détecter les anticorps anti-SARS-CoV-2 IgG et IgM à partir d'un échantillon de CWB du bout du doigt. Nous avons étudié l'approche de détection rapide de COVID-PRESTO[®] et COVID-DUO[®] en comparaison avec les tests RT-PCR.

L'analyse des performances a été menée chez 381 patients. Les résultats ont montré que la sensibilité des deux tests POC augmente avec la durée à partir de l'apparition des symptômes, atteignant 100% chez les patients présentant les premiers symptômes du COVID-19 il y a plus de 15 jours. La spécificité des deux tests POC s'est avérée être de 100%, aucun résultat faux positif n'ayant été obtenu.

La sensibilité et la spécificité de ces dosages sur bandelettes basés sur l'immuno-chromatographie ont été récemment estimées dans plusieurs études réalisées avec des échantillons de sang veineux. Dans une étude rétrospective, le sérum de 179 patients a été utilisé pour détecter les anticorps anti-SARS-CoV-2 IgG / IgM [7]. Les patients ont été stratifiés selon le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et le prélèvement de l'échantillon: 0 à 7 jours, 8 à 15 jours et > 15 jours. Des sensibilités de 18,8%, 100% et 100% ont été rapportées, respectivement, pour les trois groupes avec très peu de patients (n = 8) dans le groupe 8-15 jours. La spécificité était de 77,8%, 50% et 64,3%, respectivement, avec de nombreux cas rapportés de «faux positifs». Dans une deuxième étude prospective, la sensibilité d'un test en bandelette étudié chez 86 patients était de 11,1%, 92,9% et 96,8% au stade précoce (1 à 7 jours après le début), intermédiaire (8 à 14 jours après le début) et stade tardif (plus de 15 jours), respectivement [8]. Dans une autre étude prospective avec 397 patients COVID-19 confirmés par PCR et 128 patients négatifs, la performance d'un autre produit de test d'immunoessai à flux latéral a été évaluée [9]. Dans l'ensemble, la sensibilité était de 88,66% et la spécificité de 90,63%. Bien que cette étude ait été réalisée avec plus de patients (n = 525) que dans notre étude, l'évaluation des performances a été limitée car aucune information n'a été collectée sur la période pendant laquelle chaque patient avait présenté des symptômes au moment du prélèvement sanguin. De plus, à ce jour, aucune étude de performance n'a été rapportée sur la base d'échantillons de sang capillaire.

Bien que COVID-PRESTO[®] et COVID-DUO[®] ne soient que des tests qualitatifs, les sensibilités et spécificités rapportées sont proches de celles des dosages quantitatifs tels que le dosage immuno-enzymatique (ELISA). Zhao et coll. a collecté des échantillons de sang de 173 patients avec une infection confirmée par le SRAS-CoV-2 (syndromes d'infection respiratoire aiguë et / ou anomalies des images tomodensitométriques thoraciques accompagnées d'ARN détectable du SRAS-CoV-2) à différents moments après l'apparition du COVID-19: < 7 jours depuis le début (phase précoce), 8 à 14 jours après le début (phase intermédiaire) et 13 à 39 jours après le début (phase ultérieure) [10]. La détection des IgM et IgG contre le SRAS-CoV-2 dans cette étude a été réalisée à l'aide de kits ELISA. Les sensibilités des dosages IgM étaient de 38,3%, 73,3% et 94,3% successivement, parmi les échantillons de patients en phase précoce, intermédiaire et tardive, respectivement. Pour les IgG, les valeurs étaient de 38,3%, 54,1% et 79,8%. Fait intéressant, le test ARN (RT-PCR sur des échantillons des voies respiratoires) avait la sensibilité la plus élevée (66,7%) dans la phase précoce de la maladie, tandis que l'ARN n'était détectable que dans 45,5% des échantillons des jours 15 à 39. D'un point de vue méthodologique, l'étude de performance présentée ici était plus robuste que celle de Zhao et al. car la population positive utilisée comme référence pour évaluer la sensibilité des tests POC était uniquement basée sur des résultats positifs de RT-PCR, et non sur un mélange entre les syndromes, l'imagination des résultats et la détection de l'ARN.

Les résultats de la présente étude mettent en évidence deux points majeurs. Premièrement, à l'instar des tests ELISA, la sensibilité des tests POC augmente lorsque l'échantillon est prélevé plus loin de l'apparition des symptômes. Deuxièmement, ces tests (qualitatifs ou quantitatifs) peuvent aider à diagnostiquer une infection passée après élimination du virus par le système immunitaire. Par conséquent, les tests POC rapides avec des échantillons de CWB peuvent fournir des informations épidémiologiques similaires à celles des tests d'immunoanalyse [11], mais avec un coût inférieur et une mise en œuvre plus facile, facilitant ainsi une plus grande couverture.

Actuellement, l'étendue et la cinétique temporelle de la réponse humorale contre le SRAS-CoV-2 ne sont pas connues. Il est largement admis que l'IgM est généralement le premier anticorps à réponse fournissant la première ligne de défense lors d'infections virales, avant la génération de réponses IgG adaptatives de haute affinité servant d'immunité à long terme plus robuste. Nous n'avons pas pu étudier la réponse humorale au niveau individuel car trop peu de patients auraient pu être testés plus d'une fois. Au niveau de la population, les profils de résultats IgM / IgG obtenus pour les tests positifs avec COVID-DUO[®] ont permis de percevoir une présence dominante constante d'IgM qui a été dépassée par l'apparition progressive des IgG à partir de 15 jours après l'apparition des symptômes. Cela a coïncidé avec nos observations avec le COVID-PRESTO[®]. L'une des raisons pourrait résider dans la proportion élevée (90%) de faux négatifs au cours de la phase précoce de l'infection, directement liée aux faibles titres d'anticorps pendant les premiers jours après l'infection. Les titres d'IgM et d'IgG se sont avérés faibles ou indétectables 4 jours après l'infection [12 , 13]. Il a également été montré que la présence d'anticorps était inférieure à 40% chez les patients dans la semaine suivant le début, et augmentait rapidement à 94,3% (IgM) et 79,8% (IgG) à partir du 15e jour après le début [10]. La présence d'anticorps IgM et IgG contre le SRAS-CoV-2 dans les 2 semaines suivant l'apparition des symptômes a été confirmée par d'autres [12 , 14]. Récemment, chez 41 patients COVID-19 confirmés par RT-PCR, il a été montré par immunoessai chimioluminescent que le temps médian de séroconversion était de 11 jours après le début de la maladie pour les IgG et de 14 jours pour les IgM [15]. Le temps nécessaire pour avoir des niveaux détectables d'anticorps explique les faibles performances (sensibilité 18,4%) rapportées pour les tests d'anticorps évalués chez les patients aigus enrôlés à l'urgence, dont seulement 7 des 38 échantillons positifs pour la RT-PCR ont donné des résultats positifs pour un COVID -19 Test rapide IgM / IgG [16]. À partir de cette étude, Cassaniti *et al.* a conclu que le test rapide d'immuno-analyse à flux latéral n'était pas recommandé pour le triage des patients suspects de COVID-19 car la maladie ne peut être exclue lorsque les tests sérologiques viraux sont négatifs. Bien que légèrement inférieure à la spécificité obtenue pour COVID-PRESTO[®] et – DUO[®], la spécificité démontrée par Cassaniti *et al.* aux stades précoces était également élevé (91,7%), avec un seul résultat faux négatif parmi 12 tests sur des échantillons RT-PCR négatifs.

Cette étude a plusieurs limites. Premièrement, la date d'apparition des symptômes liés à l'infection par le SRAS-CoV-2 impliquait un rappel des faits de la mémoire. Ce biais de rappel pourrait conduire à une classification imprécise lors de la stratification des échantillons par jours entre le début des symptômes et la date des échantillons de sang. Deuxièmement, peu de patients avec une sérologie négative auraient pu être retestés avec un deuxième échantillon de sang. Dans ces conditions, nous n'avons pas pu étudier la dynamique de la séroconversion au niveau individuel. Troisièmement, il y avait encore des tests négatifs chez les patients positifs à la RT-PCR jusqu'à 15 jours après le début. Les raisons sont multiples et incluent les titres d'anticorps relativement faibles aux premiers stades de l'infection, comme l'ont signalé d'autres personnes [17] et la différence dans la production individuelle d'anticorps de réponse immunitaire. Enfin, la force de la réponse anticorps dépend de plusieurs facteurs,

dont l'âge, la gravité de la maladie et certaines conditions comme les troubles de l'immunodéficience. Il aurait donc été intéressant de stratifier la population en fonction de la santé immunitaire. En effet, nous avons peu de sujets avec une immunosuppression profonde qui étaient encore négatifs 15 jours après le début. Nous savons cependant que la séroconversion pourrait survenir plus tard chez ces patients [18 , 19]. Les études futures devraient se concentrer sur la séroconversion du jour 15 au jour 30 chez les patients hautement immunodéprimés infectés par COVID-19. Cependant, le patient hautement immunodéprimé dans cette étude était bien documenté pour séroconvertir entre le jour 15 et le jour 19, ce qui rassure sur la performance des tests POC, même dans cette population. En outre, des échantillons de CCB prélevés sur des patients atteints d'autres infections respiratoires pourraient également être étudiés dans de futures études, afin d'étudier plus avant la spécificité des deux tests POC et d'exclure toute réactivité croisée avec d'autres infections virales, en particulier de la famille des coronavirus.

Malgré ces limites, COVID-PRESTO[®] et DUO[®] Les tests POC se sont révélés très spécifiques (aucun faux positif) et suffisamment sensibles 15 jours après l'apparition des symptômes. Ces kits de tests combinés IgG / IgM faciles à utiliser sont les premiers à permettre un dépistage épidémiologique à partir d'échantillons de CWB du bout du doigt afin de déterminer la séroprévalence dans une large population asymptomatique. Les tests sont simples, qualitatifs, interprétables visuellement et donnent un résultat en 15 minutes. Une sérologie positive permet de déterminer si une personne a déjà été infectée par le SRAS-CoV-2. Des tests sérologiques seront nécessaires pour évaluer la réponse aux vaccins candidats et pour cartographier les niveaux d'immunité dans les communautés. Ces tests rapides sont particulièrement intéressants pour les environnements à faibles ressources, comme au chevet du patient ou dans tout autre endroit où les tests de laboratoire sont moins évidents.

Renseignements à l'appui

S1 Données brutes.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237694.s001>
(XLSX)

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le personnel technique du Département des maladies infectieuses pour son excellente assistance. De plus, les auteurs remercient Angèle Guilbot de Clinact, France pour son soutien à la rédaction médicale / à la rédaction conformément aux directives de bonnes pratiques de publication (GPP3).

Les références

1. Rothan HA, Byrareddy SN. L'épidémiologie et la pathogenèse de l'épidémie de maladie à coronavirus (COVID-19). *Journal de l'auto-immunité*. 2020; 109: 102433. pmid: 32113704
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère: l'espèce et ses virus - une déclaration du groupe d'étude sur les coronavirus. *Microbiologie*; 2020 fév.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
3. Organisation mondiale de la Santé 2020. Conseils sur l'utilisation des tests d'immunodiagnostic au point de service pour COVID-19. Mémoire scientifique. 8 avril 2020. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>. Consulté le 9 mai 2020.
4. Organisation mondiale de la Santé 2020 - Tests RT-PCR en temps réel pour la détection du SRAS-CoV-2, Institut Pasteur, Paris. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2. Consulté le 9 mai 2020.
5. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Détection du nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) par RT-PCR en temps réel. *Eurosurveillance*. 2020; 25. pmid: 31992387
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
6. Newcombe RG. Intervalles de confiance bilatéraux pour la proportion unique: comparaison de sept méthodes. *Statistiques en médecine*. 1998; 17: 857-872. pmid: 9595616
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
7. Liu Y, Liu Y, Diao B, Ren F, Wang Y, Ding J, et al. Index diagnostiques d'un test rapide d'anticorps combinés IgG / IgM pour le SRAS-CoV-2. *Maladies infectieuses (sauf VIH / SIDA)*; 2020 mars.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
8. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Approche immunochromatographique sérologique dans le diagnostic des patients COVID-19 infectés par le SRAS-CoV-2. *Journal de l'infection*. 2020. pmid: 32283141
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
9. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Développement et application clinique d'un test rapide d'anticorps combinés IgM-IgG pour le diagnostic de l'infection par le SRAS-CoV-2. *Journal de virologie médicale*. 2020. pmid: 32104917
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- dix. Zhao J, Yuan Q, Wang H et coll. Réponses des anticorps au SRAS-CoV-2 chez les patients atteints d'une nouvelle maladie à coronavirus 2019. *Clin Infect Dis*. 28 mars 2020. pii: ciaa344. [Publication électronique avant impression] pmid: 32221519
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
11. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prévalence du SRAS-CoV-2 en Espagne (ENE-COVID): une étude séro-épidémiologique nationale basée sur la population. *The Lancet*. 2020; S0140673620314835. pmid: 32645347
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

12. Haveri A, Smura T, Kuivainen S, Österlund P, Hepojoki J, Ikonen N, et al. Résultats sérologiques et moléculaires lors de l'infection par le SRAS-CoV-2: première étude de cas en Finlande, janvier à février 2020. *Eurosurveillance*. 2020; 25. PMID: 32209163
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
13. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Évaluation virologique des patients hospitalisés atteints de COVID-2019. *La nature*. 2020. PMID: 32235945
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
14. Nisreen MA Okba, Marcel A. Müller, Wentao Li, Chunyan Wang, Corine H. GeurtsvanKessel, Victor M. Corman, et al. Syndrome respiratoire aigu sévère Réponses aux anticorps spécifiques du coronavirus 2 chez les patients atteints de maladie à coronavirus 2019. *Journal des maladies infectieuses émergentes*. 2020; 26. PMID: 32267220
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
15. Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Li X et al. Profil des anticorps IgG et IgM contre le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). *Maladies infectieuses cliniques*. 2020. PMID: 32337590
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
16. Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, Salinaro F, Sachs M, Perlino S, et al. Les performances du test rapide VivaDiag COVID-19 IgM / IgG sont insuffisantes pour le diagnostic du COVID-19 chez les patients aigus référés au service des urgences. *Journal de virologie médicale*. 2020. PMID: 32227490
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
17. Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Détection des anticorps contre le SRAS-CoV-2 chez les patients atteints de COVID-19. *Journal de virologie médicale*. 2020. PMID: 32243608
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
18. Brousseau N, Murphy DG, Gilca V, Larouche J, Mandal S, Tedder RS. Infection aiguë par le virus de l'hépatite B avec apparition tardive de l'anticorps de base de l'hépatite B chez un patient immunodéprimé: un rapport de cas. *Journal des rapports de cas médicaux*. 2017; 11. PMID: 28412974
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
19. Lehmbecher T, Koehl U, Wittekindt B, Bochennek K, Tramsen L, Klingebiel T, et al. Modifications de la défense de l'hôte induites par les tumeurs malignes et le traitement antinéoplasique: implication pour les stratégies immunothérapeutiques. *The Lancet Oncology*. 2008; 9: 269-278. PMID: 18308252
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)