

Utilisation des tests sérologiques permettant la détection des anticorps anti-SARS-Cov-2 IgG et IgM en pratique courante

Drs Frédéric Batteux, Sandra Fournier, Sophie Matheron, Lynda Bensefa-Colas

Revu par Vincent Calvez, Diane Descamps, Jean Michel Pawlotsky, Flore Rozenberg, Pierre Frange, Jean Daniel Lelièvre et Claire Poyart

Définition :

Les tests sérologiques détectent les anticorps sériques circulants spécifiques du virus SARS-CoV2 d'isotype IgG ou IgM. Ils sont dirigés contre des protéines structurales du virus, soit la nucléocapside, soit la protéine d'enveloppe Spike, très immunogène.

Cinétique d'apparition :

D'après les données de la littérature, les anticorps apparaissent généralement à partir du 5^{ème} jour après le début des symptômes pour les IgM et entre 7 et au moins 21 jours pour les IgG (en médiane J5 pour les IgM et J14 pour les IgG). Les IgG sont présentes chez la majorité des patients après J28. Les titres d'anticorps sont probablement proportionnels à l'intensité de la réplication virale et à la gravité de l'infection, plus élevés chez les patients ayant été hospitalisés que les patients pauci- ou asymptomatiques. Il faut noter une importante variabilité inter-individuelle de ces titres.

Protection :

Le caractère protecteur des anticorps anti-SARS-CoV-2 fait encore débat. Une réponse immunitaire spécifique est détectée chez les patients et les convalescents et, en l'absence de traitement antiviral, l'élimination du virus de l'organisme ne peut être liée qu'au système immunitaire de l'hôte et à sa fonctionnalité. En revanche, des doutes persistent sur : 1) le caractère neutralisant des anticorps produits et 2) la durée de persistance de ces anticorps et de leur caractère protecteur. Le titre d'anticorps conférant une immunité protectrice contre le SARS-Cov-2 n'est pas connu.

Intérêt de la prescription d'un test sérologique :

Il convient de bien différencier les objectifs individuels ou collectifs de la prescription d'un test sérologique à la recherche d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2.

A l'échelle individuelle, la présence d'anticorps indique que le sujet a été infecté (à condition que la spécificité du test soit élevée), tandis que leur absence sur deux tests réalisés à 15 jours d'intervalle indique que le sujet n'a pas été infecté (à condition que la sensibilité du test soit élevée). Néanmoins, des sujets appartenant à certaines populations (sujets âgés, immuno-déprimés, etc) pourraient ne pas développer

d'anticorps malgré la survenue d'une infection. Comme indiqué précédemment, le niveau de protection conféré en cas de détection d'anticorps n'est pas connu.

A l'échelle collective, le pourcentage de personnes ayant un test positif dans la population générale ou dans des groupes spécifiques donne une indication importante sur la proportion de personnes ayant été infectées par le virus.

Tests sérologiques :

Il existe deux types de tests sérologiques :

- 1) des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) individuels, qui peuvent détecter les IgM, les IgG ou la présence des deux sans les différencier. Les TRODs peuvent être réalisés à partir de sérum, de plasma ou de sang total prélevé par piqûre au bout du doigt.
- 2) des tests immunochimiques en plaque (Elisa – tests moyen débit) ou en milieu liquide avec détection par chemiluminescence (Abbott, Diasorin et autres en développement – tests haut débit sur automates fermés avec random access) qui détectent aujourd'hui les IgG, mais d'autres tests seront bientôt disponibles pour détecter les IgM. Les tests immunochimiques sont réalisés sur sérum ou plasma.

Indications :

- 1) **La détection des IgM seules ou combinée IgM et IgG (TRODs et bientôt ELISA)** peut être utilisée en complément d'une recherche d'ARN viral par PCR sur prélèvement nasopharyngé pour diagnostiquer l'infection à SARS-CoV-2 chez un patient ayant des symptômes évocateurs de COVID-19, car les IgM semblent être les premiers anticorps à apparaître. La PCR sur prélèvement nasopharyngé peut en effet être négative dans environ 30% des cas symptomatiques. Coupler la PCR à la recherche des IgM anti-SARS-Cov-2 semble améliorer la sensibilité diagnostique de l'infection COVID-19, qui doit cependant prendre en compte l'éventualité de faux positifs dont la fréquence reste à évaluer. La limite de cette approche diagnostique biologique combinée est le délai d'apparition des IgM (en médiane de l'ordre de 5 jours, à confirmer) qui constitue une fenêtre pendant laquelle il se peut qu'aucun marqueur ne soit présent. L'apparition d'IgG avant les IgM anti-SARS-Cov-2 ayant été décrite, la détection combinée d'IgM et d'IgG apporterait une meilleure sensibilité diagnostique dans ce contexte.
- 2) **La détection des IgG (ELISA).** Ces tests détectent des IgG dirigées contre le SARS-Cov-2, qui apparaissent en médiane 14 jours après le début des symptômes (à confirmer) et à J28 chez la majorité des patients. Ils pourraient persister au moins plusieurs mois.
 - a. **Si le résultat est positif**, il permet d'affirmer que la personne a eu un contact avec le virus SARS-CoV-2, symptomatique ou non.
 - b. **Si le résultat est négatif**, plusieurs possibilités : 1) la personne n'a jamais rencontré le virus ; 2) la personne est ou a été infectée mais les anticorps ne sont pas encore apparus (dans ce cas, ils seront très

probablement présents lors d'un deuxième prélèvement réalisé à distance, au moins 15 jours plus tard); 3) la personne est ou a été infectée mais elle ne développe(ra) pas de réponse anticorps (notamment du fait d'une immunodépression).

Place des tests sérologiques par rapport à la PCR :

- Les tests sérologiques ne permettent pas de statuer sur la contagiosité des personnes ni sur leur immunisation.
- La PCR met en évidence le génome du SARS-CoV-2 dans les prélèvements biologiques ; un résultat positif sans quantification ne permet pas de préciser si le virus est infectant ou pas. La contagiosité d'une personne avec PCR positive est documentée en début d'évolution de l'infection ; à partir du huitième jour suivant l'apparition des symptômes, il n'y a pas, dans les formes habituelles de la maladie, d'association entre la détection d'ARN issu de prélèvement nasopharyngé par RT-PCR et le caractère infectant du virus.

Ces deux tests ont des objectifs différents :

- **La sérologie** met en évidence une infection qui peut être au début de l'évolution (IgM seules), en fin d'évolution ou guérie (IgG) bien que des cinétiques d'évolution variables pour ces deux isotypes aient été décrites.
- **La PCR** met en évidence une infection active, le patient avec des signes cliniques est potentiellement contagieux.
- En période de circulation importante du virus, la PCR seule ou combinée à la recherche d'IgM et/ou d'IgG doit être réalisée largement pour identifier les patients contagieux et les isoler. En fin d'épidémie, la sérologie permet d'évaluer l'incidence globale de la maladie.

Indications prioritaires de la recherche d'ARN du SARS-CoV-2 par PCR sur prélèvement naso-pharyngé

- 1) Patients et personnels ayant des symptômes évocateurs de COVID-19, même pauci-symptomatiques.
- 2) Enquête autour d'un cas de COVID-19 chez un patient, chez un personnel et chez les contacts familiaux des cas, quelle que soit leur symptomatologie
- 3) Patients asymptomatiques
 - o admis pour des gestes au cours desquels un COVID-19 pourrait avoir des conséquences graves sur la pathologie traitée.
 - o admis en chambre double, à leur admission et dès l'apparition de symptômes.
 - o admis dans des unités dans lesquelles les mesures de prévention sont très difficiles à appliquer (exemple psychiatrie...)
- 4) Patients à risque accru de contagiosité, exemple patients trachéotomisés avant sortie ou transfert.

Indications prioritaires des tests sérologiques :

Le document de la HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf) recommande l'utilisation des sérologie par tests sérologiques automatisables (IgG+IgM ou Ig totales) dans 3 cas distincts :

- 1) Les enquêtes séro-épidémiologiques effectuées dans le cadre de la surveillance épidémique.
- 2) Les professionnels soignants et d'hébergement collectif non symptomatiques lors de dépistage et détection des personne-contact, après une RT-PCR, négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale.
- 3) Le diagnostic initial, de rattrapage ou étiologique à distance chez des patients symptomatiques avec tableau clinique évocateur et PCR négative ou non faite dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes.

Les indications des tests rapides (TROD, autotests) ne sont pas définies dans le rapport de la HAS du 1er mai, mais le seront dans le rapport suivant.

Dans ces conditions, les recommandations sont donc et par ordre de priorité pour les professionnels de santé et les patients, sans hiérarchie entre ces deux groupes :

- 1) Professionnels de santé :
 - a. Professionnels à risque de COVID-19 grave (selon la liste du HCSP)
 - b. Professionnels des services accueillant les patients à risque de COVID-19 grave (selon la liste du HCSP).
 - c. Professionnels exposés au COVID-19
 - i. Réanimations, unité Covid-19 de médecine, service d'accueil des urgences, service de radiologie, endoscopies.
 - ii. Professionnels soignants non symptomatiques dans le cadre de dépistage et détection des personne-contact, après une RT-PCR, négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale
 - d. Professionnels exposant de nombreuses personnes (patients et autres personnels) : activités transversales (kinésithérapeutes, ...)
 - e. Autres catégories de professionnels dans un second temps
- 2) Patients
 - a. Diagnostic initial ou de rattrapage chez des patients symptomatiques à PCR négative ou non faite dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes.
 - b. Diagnostic étiologique à distance chez les patients symptomatiques diagnostiqués cliniquement mais n'ayant pas fait l'objet d'un diagnostic par PCR.
 - c. Patients dans les services d'urgence pédiatriques et adultes nécessitant un diagnostic rapide de COVID-19 (ex suspicion de myocardite, ou autres complications retardées du COVID-19) (recommandation APHP)

Lieu de prélèvement des personnels

Services de santé au travail, centres de prélèvements, autres structures dédiées.

Conduite à tenir pour les personnels et les patients selon résultats des sérologies :

- 1) Séronégatifs COVID-19 :
 - Poursuite des mesures de prévention identiques
- 2) Séropositifs COVID-19 :
 - A titre individuel, dans la mesure où les taux protecteurs et la persistance des anticorps ne sont pas connus à ce jour, poursuite des mesures de prévention identiques jusqu'à ce que des données scientifiques fassent évoluer la pratique et les indications, elle permet en revanche d'appuyer une démarche de déclaration de maladie professionnelle. A titre collectif, la séro-prévalence de la maladie dans certains groupes doit permettre de renforcer la pédagogie dans les mesures de prévention.

Information à remettre aux professionnels de santé et aux patients au moment du prélèvement et avec le rendu individuel des résultats

- à ce jour les données disponibles sur les tests sérologiques de COVID-19 ne permettent pas de conclure sur le caractère protecteur d'un résultat positif vis-à-vis d'une infection ultérieure par le SARS-CoV-2, et sur la durée d'une éventuelle protection ;
- à la date de la transmission des résultats individuels et avant l'analyse de l'ensemble des résultats, ils attestent d'un antécédent de COVID-19 en cas de positivité, et à l'absence de COVID-19 antérieur en cas de négativité répétée à deux semaines d'intervalle ;
- quelque soit le résultat du test sérologique, les mesures barrières actuellement recommandées contre le COVID-19, à l'hôpital et en dehors de l'hôpital, sont la protection la plus efficace contre cette infection;

Conséquences des résultats sérologiques en termes de reconnaissance en maladie professionnelle

Les personnes ayant un résultat de sérologie positif doivent contacter le médecin du travail de leur établissement, en vue d'une demande de reconnaissance éventuelle de maladie imputable au service (ou maladie professionnelle).