

Propagation du virus et tests sérologiques

Après des semaines de confinement dû à la pandémie de COVID-19, les Etats-Unis se sont engagés dans une phase inédite de déconfinement progressif. Pour limiter les risques de recrudescence de l'épidémie liés au déconfinement, certaines dispositions ont été prises ou envisagées par les autorités : réduire la mobilité entre les bassins de population, imposer l'isolement ou la quarantaine pour les personnes présentant des symptômes, ou encore augmenter le dépistage de personnes à risque (populations sensibles ou vulnérables) ou exposées (personnel médical).

Il est cependant vite apparu comme évident que seul le dépistage à grande échelle de la population permettrait de contrôler réellement et efficacement la propagation du virus, ce que les capacités techniques alors déployées ne permettraient pas [1]. Par ailleurs, la détection de cas positifs n'est qu'une mesure conservatoire et seule la détection d'anticorps anti-SARS-CoV-2 chez un individu peut permettre de s'assurer qu'il peut être immunisé contre le virus, même si la réalité de cette immunité fait débat [2].

La plupart des tests de dépistage du SARS-CoV-2 ont pour objectif d'identifier l'infection au moment du test en effectuant une détection de l'ARN viral par RT-PCR dans les fluides, typiquement obtenus dans le nasopharynx ou l'oropharynx [3]. L'alternative qui consiste à détecter par tests immunologiques des antigènes viraux, bien que développée pour d'autres virus et permettant une détection en quelques minutes, souffre d'un manque de sensibilité. De plus, du fait de l'apparition tardive des anticorps chez les malades, cette méthode ne peut pas être utilisée comme outil de diagnostic d'une infection en cours par le SARS-CoV-2. Elle permet par contre de déterminer une infection datant déjà de quelques jours [4].

Ainsi, en l'absence d'un dépistage sérologique universel, seuls les modèles épidémiologiques permettant d'estimer la propagation de la maladie pour aider à établir les règles d'un déconfinement. Cependant, pour que les modèles épidémiologiques soient le plus précis possible, un certain nombre de caractéristiques du virus doivent être connues telles que sa virulence envers

différentes populations (âge, sexe...), son mode de propagation (aérien, contact...) ou encore sa capacité de mutation...

Les scientifiques ont fait de grandes avancées dans la connaissance du COVID-19, cependant au mois de juin, il restait encore des interrogations sur certaines caractéristiques importantes comme le taux de mortalité réel lié au virus dans une population donnée [5], sa transmission par voie aérienne [6] ou encore le développement de problèmes cardiovasculaires [7] ou de coagulation [8] chez certains patients.

Estimation de prévalence du virus

Les estimations de la prévalence du virus dans la population peuvent être abordées par des études de dosage sanguin des anticorps anti SARS-CoV-2. Les premières études sérologiques ont montré que près de 25% de la population auraient été contaminées à New York, 32% à Chelsea, dans le Massachusetts, entre 2,8 et 5,6% dans le comté de Los Angeles et 2,8% dans le comté de Santa Clara en Californie [8].

Ces premières données, comparées au nombre de cas « officiellement » détectés, suggeraient l'existence d'un très grand nombre de cas faiblement symptomatiques ou asymptomatiques non détectés dans les zones fortement touchées. Dans les régions moins denses du Colorado, une étude sérologique a montré que le nombre de personnes ayant déjà été contaminées au mois de mai était de 0,5% seulement. D'ailleurs, les données actuelles suggèrent que même si l'épidémie semblait s'atténuer dans les grandes zones urbaines, elle était en fait en train de se déplacer vers les zones moins densément peuplées ou plus rurales [10], ce qui s'est confirmé au mois de juin.

Les données sur les cas asymptomatiques [au mois de mai 2020]

Un taux élevé de cas asymptomatiques

La contamination par le SARS-CoV-2 n'est pas toujours associée au développement

de symptômes tels que la déficience respiratoire, les maux de gorge ou la fièvre, et les personnes pré-symptomatiques ou asymptomatiques peuvent néanmoins transmettre le virus. Les chiffres varient de 10% à plus de 60% selon les études. Estimer le nombre d'infections asymptomatiques est essentiel pour contenir la propagation du virus mais cette donnée est particulièrement difficile à obtenir de façon précise.

Dans une étude de cas symptomatiques et asymptomatiques de COVID-19 sur le bateau de croisière *Diamond Princess*, 328 sur 634 cas positifs (51,7%) étaient asymptomatiques au moment du dépistage [11]. Dans une autre étude sur 215 cas obstétricaux dans la ville de New York, 29 sur 33 cas positifs au COVID-19 étaient asymptomatiques [12]. Enfin, dans une étude menée dans une maison médicalisée de Seattle sur 215 personnels de santé, le nombre de personnels positifs et asymptomatiques était de 56% (27 sur 48 ; [13]). Cette même étude a également montré que le COVID-19 était présent en forte concentration dans les cavités nasales avant même le développement de symptômes et que cela pourrait expliquer la forte contagiosité des personnes pré- ou asymptomatiques.

La transmission du virus avant l'apparition de symptômes a également été décrite dans plusieurs études en Chine, à Singapour et en Allemagne [14].

Les premiers modèles de profils d'infection de COVID-19 suggèraient que 44% des cas secondaires avaient été contaminés pendant les phases pré-symptomatiques de personnes infectées [15], et une étude des cas de COVID-19 dans un centre d'hébergement d'urgence à Boston (USA) semblait indiquer que le développement de symptômes liés au COVID-19 était finalement faible et qu'il était donc préférable de tester de façon universelle les personnes et ce indépendamment de la présence de symptômes [16].

Enfin, il est important de noter que le nombre élevé de cas de transmission liée aux personnes asymptomatiques pourrait indiquer que la valeur R_0 — le nombre moyen d'individus qu'un sujet contaminé par le virus va infecter — utilisée dans les modèles de propagation du COVID-19 pourrait avoir été très largement sous-estimée [17].

Les NIH ont lancé le 10 avril 2020 une étude pour évaluer la proportion des

personnes non-détectées COVID-19 ou asymptomatiques [18]. Celle-ci devait porter sur 10.000 volontaires « sains » (personnes qui n'ont pas été malades) chez qui devait être recherchée la présence d'anticorps immunoglobuline M (IgM) et immunoglobuline G (IgG) anti SARS-CoV-2. Cette étude est conçue pour faire partie d'une enquête sérologique beaucoup plus vaste, menée sur l'ensemble du territoire US avec l'appui du CDC (Centers for Disease Control and Prevention), auprès des donneurs de sang et à 3 moments successifs, septembre et novembre 2020 puis novembre 2021, afin d'obtenir une mesure du niveau d'immunité au virus.

Les “super-spreaders” existent-t-ils ?

Les scientifiques de Google Data ont construit une simulation de la manière dont des *super-spreaders*, ces personnes ayant un nombre de contacts supérieur à la moyenne, diffusent le virus causant le COVID-19. L'une des conclusions de la recherche est que les tests de masse sur l'ensemble de la population sont moins efficaces pour contenir l'épidémie que les tests de dépistage de l'infection limités aux cas symptomatiques, et associés au suivi des contacts des malades et à la distanciation sociale [19].

La notion de *super-spreaders* a aussi été évoquée à propos de personnes infectées diffusant spontanément une quantité anormalement large de virus. Lors d'un entretien avec Anne-Claire Legendre, Consule Générale à New York, Miriam Merad, Professeure d'immunologie à Mount Sinai (NY), a réfuté totalement l'existence de cette catégorie de *super-spreaders*. Elle précise que ses étudiants ont fait la revue de 1500 études cliniques et aucune ne permettait de conclure à l'existence de *super-spreaders*, même si certains avaient des charges virales beaucoup plus importantes que d'autres. Un des problèmes soulevés était la pauvre qualité des données de la plupart de ces études cliniques réalisées dans un environnement hospitalier bouleversé par la crise.

Les tests sérologiques

Les tests sérologiques (*antibody tests*) permettant de détecter a posteriori une infection par le SARS-CoV-2 ont fait l'objet d'une attention particulière aux États-Unis (à ce sujet on pourra voir [aussi](#)) car ils doivent permettre de déterminer

l'immunité d'un individu.

Ces tests, qui identifient les anticorps (par exemple IgG, IgM) au SRAS-CoV-2 à partir d'échantillons cliniques, peuvent fournir des informations sur la prévalence de la maladie et la fréquence des infections asymptomatiques. Ils peuvent également permettre d'identifier les donneurs potentiels de « plasma de convalescent », un des moyens thérapeutiques actuellement testés pour soigner des patients infectés (voir [aussi](#)).

Peu de tests sérologiques fiables

Le Johns Hopkins Center for Health a publié au mois de mai [20] un rapport détaillant les considérations pour une stratégie nationale sur les tests sérologiques. Il est utile de noter cependant que fin avril 2020, une équipe multidisciplinaire de chercheurs et de médecins de UCSF, UC Berkeley, Chan Zuckerberg Biohub, and Innovative Genomics Institute [21] avait publié les résultats de leur enquête sur les tests sérologiques disponibles et approuvés par la FDA. Cette étude démontrait que seuls trois d'entre eux - sur 14 testés - donnaient des résultats toujours fiables [22]. Suite à des interrogations concernant la spécificité et la sensibilité des multiples tests sérologiques développés depuis le début de la pandémie, la FDA a publié le 5 mai 2020 une mise à jour de la politique sur ces tests (voir Annexe 1). En effet, le 16 mars 2020, la FDA avait émis une réglementation permettant un niveau de flexibilité élevé dans la précision de ces tests. De nombreuses critiques ont été émises suite à l'édition de cette réglementation qui a été perçue comme un relâchement de la politique et qui aurait permis la mise au point de tests pouvant être défectueux et leur commercialisation frauduleuse. Cette latitude a été largement critiquée (par des membres du Congrès, des médecins et des chercheurs) mais elle est défendue par la FDA qui indique que cette flexibilité aurait néanmoins permis d'entamer une utilisation précoce de ces tests sérologiques, de mieux appréhender la prévalence de la diffusion du virus dans différentes communautés, et de générer de l'information pouvant éclairer l'utilisation future de ces tests.

Un programme associant la FDA, le National Cancer Institute (NCI), les CDC, le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) du Department of Health

and Human Services (HHS), le Mount Sinai Health System et d'autres vise à examiner la précision des tests de détection des anticorps anti-SARS-CoV-2. Les résultats obtenus peuvent être utilisés par la FDA pour décider si un test doit être autorisé ou interdit de vente. L'agence prévoit d'ailleurs de publier les données sur les performances des tests issues de ces évaluations.

La recherche de nouveaux tests sérologiques se poursuit

La liste des tests sérologiques commerciaux approuvés par la FDA à la date du 14 mai 2020 est donnée en Annexe 2. La BARDA qui oeuvre par le biais de partenariats publics-privés a récemment décidé d'investir 180.000 dollars dans un nouveau partenariat avec DiaSorin, Inc. pour créer un test sérologique [23]. Les acteurs académiques ne sont pas en reste : des chercheurs du laboratoire de Florian Krammer de Mount Sinai à New York ont développé un test très sensible [24] qui a été autorisé par la FDA, et des chercheurs du Brigham and Women's Hospital et de la Harvard Medical School à Boston ont mis au point un test sérologique qui serait mille fois plus sensible que les tests actuellement commercialisés [25] !

Conclusion

Les tests sérologiques sont devenus l'un des éléments nécessaires à la stratégie de réouverture des Etats. Ils ont été utilisés pour mieux comprendre la progression de la maladie et se sont aussi révélés utiles pour suivre et évaluer l'immunité acquise via les nouveaux vaccins pendant les essais cliniques. Ils sont d'autant plus importants que toutes les études démontrent que le taux de cas d'infections asymptomatiques est élevé. Cependant, la fiabilité de ces tests a posé de nombreuses questions puisque seulement 3 tests sur 14 approuvés par la FDA en avril 2020 se sont révélés totalement fiables. Dans ces conditions, les tests sérologiques se sont révélés être surtout un outil utile pour les chercheurs dont les analyses ont permis de guider les décisions et l'action des politiques publiques.

Rédacteurs : Maëlys RENAUD et Pascal LOUBIERE (SST Los Angeles), Anne

PUECH (SST Boston), Benjamin DOREILH et James DAT (SST Chicago), Yves FRENOT (SST Washington)

Notes :

[1] <https://www.nytimes.com/2020/04/24/opinion/coronavirus-testing.html>

[2]

<https://www.scientificamerican.com/article/what-covid-19-antibody-tests-can-and-cannot-tell-us/>;

<https://www.ucsf.edu/news/2020/04/417246/promise-and-uncertainties-antibody-testing-coronavirus>

[3] <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1301> ;
<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1403.full>

[4] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.25.20074856v1.full.pdf>

[5] <https://www.nytimes.com/2020/04/17/us/coronavirus-death-rate.html>

[6] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20039446v2>

[7]

<https://khn.org/news/mysterious-heart-damage-not-just-lung-troubles-befalling-covid-19-patients/>

[8]

<https://www.pressherald.com/2020/04/22/a-mysterious-blood-clotting-complication-is-killing-coronavirus-patients/?rel=related>

[9]

<https://www.nbcnewyork.com/news/local/cuomo-outlines-reopening-roadmap-for-new-york-as-daily-deaths-hit-lowest-level-in-weeks/2390949> ;

<https://www.bostonglobe.com/2020/04/17/business/nearly-third-200-blood-samples-taken-chelsea-show-exposure-coronavirus/> ;

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20062463v2>

[10]

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/05/06/opinion/coronavirus-deaths-statistics.html>

[11] <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e3.htm>

[12] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009316>

[13] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2008457>

[14] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091386>;
<https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/home/topics/covid19/infection-with-the-virus-that-causes-covid-19-can-come-from-people-who-do-not-yet-show-symptoms/>

[15] <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0869-5>

[16] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.12.20059618v1>

[17] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20037994v3>

[18] <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-begins-study-quantify-undetected-cases-coronavirus-infection>.

[19] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.30.20081828v1>

[20] <https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/publications/developing-a-national-strategy-for-serology-antibody-testing-in-the-US>

[21] <https://news.berkeley.edu/2020/04/27/what-covid-19-antibody-tests-can-tell-us-and-what-they-cant/>

[22] <https://covidtestingproject.org>

[23] <https://www.prnewswire.com/news-releases/diasorin-obtains-fda-emergency-use-authorization-and-barda-funding-for-sars-cov-2-igg-serology-kit-for-covid-19-testing-in>

[the-us-301047219.html](https://www.fda.gov/oc/2020/03/17/20037713v2)

[24] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037713v2>

[25] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20083691v1>

Annexe 1 : Mise à jour par la FDA de sa politique sur les tests sérologiques

D'importants changements ont été apportés par la FDA à la réglementation du 16 mars 2020 pour les tests sérologiques des fabricants commerciaux. Dans le cadre de cette politique révisée, la FDA a défini les attentes suivantes pour les développeurs de tests d'anticorps :

- Les fabricants commerciaux soumettent des demandes d'*Emergency Use Authorization* (EUA), avec leurs données de validation, dans un délai de 10 jours ouvrables à compter de la date à laquelle ils ont notifié à la FDA leurs tests de validation ou à compter de la date de cette politique, la date la plus tardive étant retenue.
- En outre, la FDA a fourni des recommandations spécifiques sur les seuils de performance en matière de spécificité et de sensibilité pour tous les développeurs de tests sérologiques.

L'agence a également introduit deux nouveaux modèles destinés à rationaliser le processus EUA de soumission pour un test sérologique détectant une infection par SARS-CoV-2.

Ainsi, la FDA recommande que les études de validation suivantes soient menées pour un test sérologique de SARS-CoV-2 :

- Réactivité croisée/spécificité analytique
- Spécificité de la classe

- Étude d'accord clinique

L'étude d'accord clinique vise à établir les caractéristiques de performance du test. La FDA recommande que la précision clinique soit établie sur des échantillons humains provenant de patients dont l'infection par COVID-19 a été confirmée par détection de l'ARN viral.

Les tests d'anticorps présentent cependant certaines limites - tous les tests peuvent fournir des faux résultats, tous les résultats devraient être interprétés par des experts - et doivent être utilisés comme une donnée supplémentaire dans le cadre de prise de décisions multicritères et éclairées.

Annexe 2 : Liste des tests sérologiques approuvés par la FDA au 14 mai 2020

A la date du 14 mai 2020, quinze kits de tests ont été approuvés par la FDA via un EUA, dont la liste est reproduite ci-dessous :

Test Kit Manufacturers and Commercial Laboratories Table - Emergency Use Authorizations, FDA

Date	Nom de la société (Diagnostic - Lettre d'autorisation)	Sensitivity / Specificity
04/01/2020	Cellex Inc. (qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test)	93,8% / 95,6%
04/14/2020	Ortho clinical Diagnostics, Inc. (VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack)	87,5% / approx 100%
04/14/2020	Chembio Diagnostic System, Inc. (DPP COVID-19 IgM/IgG System)	
04/15/2020	Mount Sinai Laboratory (COVID-19 ELISA IgG Antibody Test)	
04/24/2020	Autobio Diagnostics Co. Ltd. (Anti-SARS-CoV-2 Rapid Test)	95,7% for

IgM and 99% for IgG / 99% for both

04/24/2020 DiaSorin Inc. (LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG) 90-97% / 98%

04/24/2020 Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. (VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 IgG Reagent Pack

Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. (VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack and Calibrator)

04/26/2020 Abbott Laboratories Inc. (SARS-CoV-2 IgG assay)

Abbott Laboratories Inc. (Alinity i Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG)

04/29/2020 Bio-Rad Laboratories, Inc. (Platelia SARS-CoV-2 Total Ab assay) 98% / 99%

04/30/2020 Wadsworth Center, New York State Department of Health (New York SARS-CoV Microsphere Immunoassay for Antibody Detection) not stated / 93-100%

05/02/2020 Roche Diagnostics (Elecsys Anti-SARS-CoV-2) 100% / 99,8%

05/04/2020 Euroimmun US Inc. (Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)) 90% / 100%

05/08/2020 Quidel Corp. (Sofia® 2 SARS Antigen FIA)

La FDA détaille sur son site internet les performances de chacun de ces tests (<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>).