République Tunisienne
Ministère de la Santé

Avis d'Evaluation des Technologies de Santé

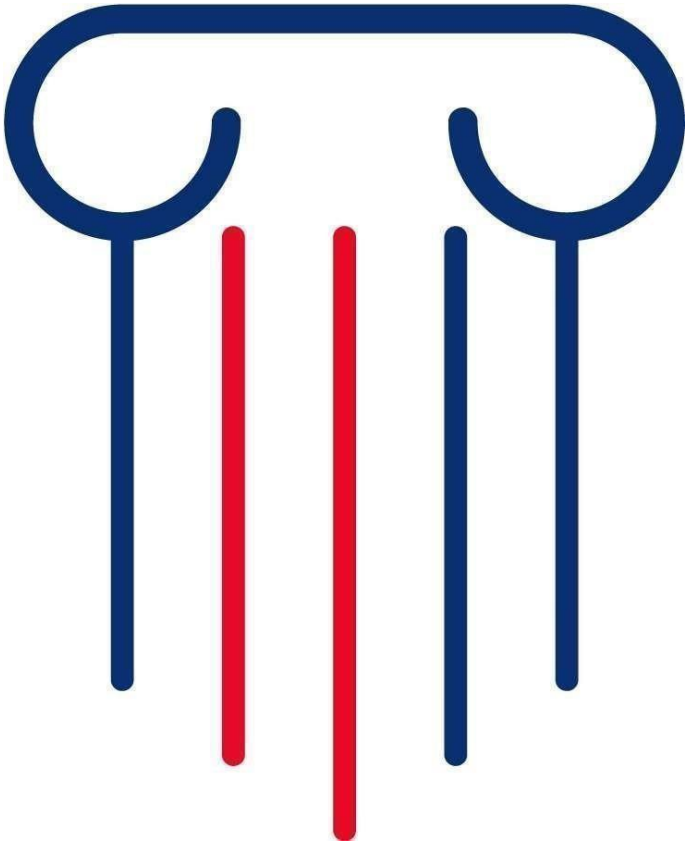
Revue rapide COVID-19

Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19

Version du 17 Mai 2020

Direction de l'Evaluation des
Interventions et Technologies de Santé

INEAS
العيئة الوطنية للتقييم و الاعتماد في المجال الصحي
Instance Nationale de l'Evaluation
& de l'Accréditation en Santé



Edition : Mai 2020

© Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS)

La reproduction de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS). Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19. Direction de l'évaluation des interventions et technologies de santé. Tunis. Mai 2020

DESCRIPTIF DU DOCUMENT

Nom du document	**Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19**
Méthode d'élaboration	Recherche non systématique (orientée[i]) de la littérature associée à la position d'un groupe d'experts
Objectifs	Evaluer la place des tests de diagnostic rapide dans la prise en charge de la maladie de la COVID-19
Public cible	Autorités de Santé, professionnels de santé, patients, parties intéressées
Demandeur	Ministère de la Santé
Producteur	Direction de l'évaluation des interventions et technologies de santé, INEAS
Auteurs	**Dr Mouna Jameleddine** (Directrice évaluation des interventions et technologies de santé), **Dr Hela Grati** (chef de service évaluation des médicaments), **Dr Nabil Harzallah** (chargé du service évaluation des actes professionnels), **Marie Christine Jebali** (chargée du service évaluation des équipements médicaux)
Directeur Général	**Pr Chokri Hamouda**
Groupe consultatif d'experts	**Pr Abdelhalim Trabelsi** (Professeur en virologie, Doyen de la Faculté de pharmacie de Monastir, représentant de la STBC) ; **Pr Adnene Toumi** (Professeur en maladies infectieuses, Président de la STPI); **Pr Habiba Ben Romdhane** (Professeur émérite en médecine préventive), **Pr Lamia Thabet** (Professeur en microbiologie, représentante de la STPI) ; **Pr Melika Ben Ahmed** (Professeur en immunologie, représentante de l'Institut Pasteur Tunis) ; **Pr Mohamed Ben Moussa** (Professeur en virologie, représentant de la Direction Générale de la Santé Militaire) ; **Pr Ag. Salma Mhalla** (Prof. Ag en virologie, représentante de la STPI) ; **Dr Sonia Dhaouadi** (Représentante de l'Observatoire National des Maladies Emergentes), **Pr Taieb Messaoud** (Professeur en biochimie, président de la STBC).
Déclaration des liens d'intérêts	Tous les experts déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.
Validation par le collège d'experts	Validé le 17/05/20
Publication	Document publié le 18 Mai 2020
Mise à jour	

[i] Vu l'urgence de la demande dans ce contexte de crise sanitaire, une recherche non systématique (orientée) de la littérature a été effectuée sur la base de données INAHTA, les sites d'organismes internationaux, d'instances gouvernementales et d'organismes de recherche, complétée par une recherche d'articles scientifiques pertinents.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAS	Après apparition des symptômes
ARN	Acide ribonucléique
CDC	China Center for Disease Control and Prevention
CEBM	Center of Evidence Based Medicine-Oxford
COVID-19	Coronavirus disease of 2019
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EUA	Emergency Use Authorization
EUL	Emergency Use Listing
FDA	The Food and Drug Administration
FIND	The Foundation for Innovative New Diagnostics
GICA	Gold Immunochromatography Assay
HAS	Haute Autorité de Santé
IFA	Immunofluorescence Assay
INESSS	Institut National d'Excellence en Santé et Services sociaux
LFIA	Lateral Flow Immunoassay
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
POCT	Point of care tests
RT-PCR	Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction
SARS-COV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
TAAN	Tests d'amplification des acides nucléiques
TDM	Tomodensitométrie
TDR	Test de diagnostic rapide
TDR. Ac	Test de diagnostic rapide basé sur la détection d'anticorps
TDR. Ag	Test de diagnostic rapide basé sur la détection d'antigènes
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

SOMMAIRE

OBJECTIFS DU PROJET 1

QUESTIONS TRAITÉES 1

MÉTHODES 1

SYNTHÈSE DES DONNÉES 3

POSITION DU GROUPE D'EXPERTS 6

1. CONTEXTE 8

2. PATHOLOGIE 8

3. TECHNOLOGIE ET MÉCANISME D'ACTION 8

3.1.Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'antigènes 10

3.2.Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'anticorps 10

4. PLACE ET UTILITÉ DES TDR DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA COVID-19 12

4.1.Position des organismes internationaux et des instances gouvernementales 12

4.2.Données extraites à partir d'études primaires sur l'utilisation des tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'anticorps chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 12

4.3.Statut d'approbation des TDR basés sur la détection d'anticorps 12

5. SYNTHÈSE DES DONNÉES 22

6. POSITION DU GROUPE D'EXPERTS 25

7. RÉFÉRENCES 26

8. ANNEXES I

OBJECTIFS DU PROJET

Le présent document est une revue rapide de la littérature qui fait le point sur les types de tests de diagnostic rapide, leur intérêt, leurs limites et la position de certains organismes internationaux quant à leur place à l'heure actuelle dans le diagnostic des infections à SARS-COV-2.

Il a été rédigé par l'INEAS suite à une saisine faite par le Ministère de la Santé, qui souhaite évaluer la pertinence de recourir aux tests de diagnostic rapide (TDR) en complément de l'approche moléculaire RT-PCR (*reverse-transcription polymerase chain reaction*) ainsi que la place potentielle de ces tests dans la stratégie de prise en charge du malade suspect ou atteint de la COVID-19. Il s'adresse aux autorités sanitaires, aux professionnels de la santé et à toutes les parties prenantes impliquées dans la gestion de cette crise sanitaire.

Certaines informations peuvent ne pas être disponibles au moment de la publication de cet avis. L'INEAS reste à l'affût de toute nouvelle donnée pertinente susceptible de modifier cet avis afin de faciliter la prise de décision dans les circonstances actuelles.

QUESTIONS TRAITÉES

- Quelle est la place et l'utilité des tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'antigènes et sur la détection d'anticorps dans le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 en complément de la technique de référence (RT-PCR) ?
- Quelle serait l'articulation potentielle avec le test de référence (RT-PCR) ?

MÉTHODES

Une recherche non systématique de la littérature a été effectuée sur la base de données INAHTA (réseau international des agences d'évaluation des technologies de santé), les sites d'organismes internationaux, d'instances gouvernementales (agences réglementaires, d'agences d'évaluation des technologies de santé) et d'organismes de recherche, complétée par une recherche d'articles scientifiques pertinents jusqu'à la date du 08 mai 2020. Six documents d'instances gouvernementales, deux documents d'organismes internationaux et deux documents d'organismes de recherche ont été

retenus ainsi que d'autres publications jugées pertinentes. L'extraction des données à partir des documents retenus a été faite par trois méthodologistes. Vu le caractère urgent de la demande dans ce contexte de crise sanitaire, nous avons opté pour une méthode de recherche non systématique mais garantissant des données fiables.

Une synthèse des données a été soumise à un groupe d'experts représentant l'Institut Pasteur de Tunis, la Direction Générale de la Santé Militaire, la Société Tunisienne de Biologie Clinique, la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse et l'Observatoire National des Maladies Nouvelles et Emergentes afin de vérifier l'exactitude du contenu, enrichir le document en fonction de leurs domaines d'expertise, et d'émettre leur avis pour faciliter la prise de décision concernant l'utilisation des TDR en Tunisie.

SYNTHÈSE DES DONNÉES

- A la lumière des ressources consultées, la RT-PCR en temps réel reste la technique de référence pour le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2.
- Les données scientifiques disponibles concernant la place et l'utilité des TDR dans la prise en charge de la COVID-19 sont limitées et doivent être considérées avec prudence.
- Il y a des enjeux en termes de qualité et d'utilité et un manque de données sur les performances en milieu clinique des TDR**.** Peu de rapports de validation sont publiés dans la littérature scientifique à ce jour. Des études de validation, majoritairement réalisées en Chine, sont en phase de prépublication et toujours en attente d'une révision par des pairs.
- De nombreux TDR ont une faible sensibilité (surtout dans les 7 à 10 premiers jours de la maladie). La spécificité est généralement plus élevée.
- Selon ECDC et FIND, des dizaines de TDR ont obtenu le marquage CE. Toutefois, ce marquage est fait conformément à la directive 98/79/CE relative aux dispositifs de diagnostic in vitro et non conformément à la nouvelle directive UE 2017/746 (qui est plus stricte et sera en vigueur à partir de 2022). Selon l'ancienne directive, le marquage CE est obtenu par auto-déclaration du fabricant et l'évaluation des performances est donc limitée.
- Certaines inquiétudes persistent quant à la promotion commerciale des TDR de la COVID-19. Des organismes internationaux ont mis en garde contre plusieurs insuffisances et problèmes liés à leur promotion actuellement. En effet, plusieurs TDR falsifiés et/ou comportant des dossiers techniques incomplets (voire même frauduleux) ont été signalés. Certains TDR sont déclarés et vendus comme des autotests sans respect de la réglementation spécifique aux autotests qui est plus sévère que la catégorie ordinaire "à usage professionnel". Il est attendu que ces pratiques soient plus fréquentes dans les pays où la réglementation concernant les tests n'est pas robuste. Le recours à la liste de tests approuvés par l'OMS (liste d'utilisation d'urgence) est recommandé.
- Des organismes internationaux dont l'OMS ne recommandent pas l'utilisation des TDR pour le diagnostic mais les recommandent uniquement dans un contexte de recherche en attendant plus de preuves sur leur performance, leur utilité opérationnelle, leurs indications potentielles et en vue d'établir leur place dans la surveillance des maladies et en recherche épidémiologique.
- Pour les TDR antigéniques, la FDA recommande les études de validation suivantes: limite de détection/sensibilité analytique ; réactivité croisée/spécificité analytique ; interférence microbienne ; étude d'accord clinique (visant à établir les caractéristiques de performance (sensibilité, spécificité).

- Les tests sérologiques, y compris les TDR ne sont pas appropriés pour le diagnostic précoce de la COVID-19. Des tests sérologiques validés et spécifiques au nouveau coronavirus pourraient amener une information diagnostique complémentaire aux tests moléculaires par RT-PCR ; Ils pourraient établir une exposition passée, détecter une infection à un stade avancé lorsque le virus ne peut plus être détecté par technique moléculaire, apprécier la prévalence des infections asymptomatiques et l'influence de certaines caractéristiques comme l'âge, le sexe, les comorbidités etc. Toutefois, les tests sérologiques sont aussi confrontés à des enjeux de validation analytique et de performance clinique.

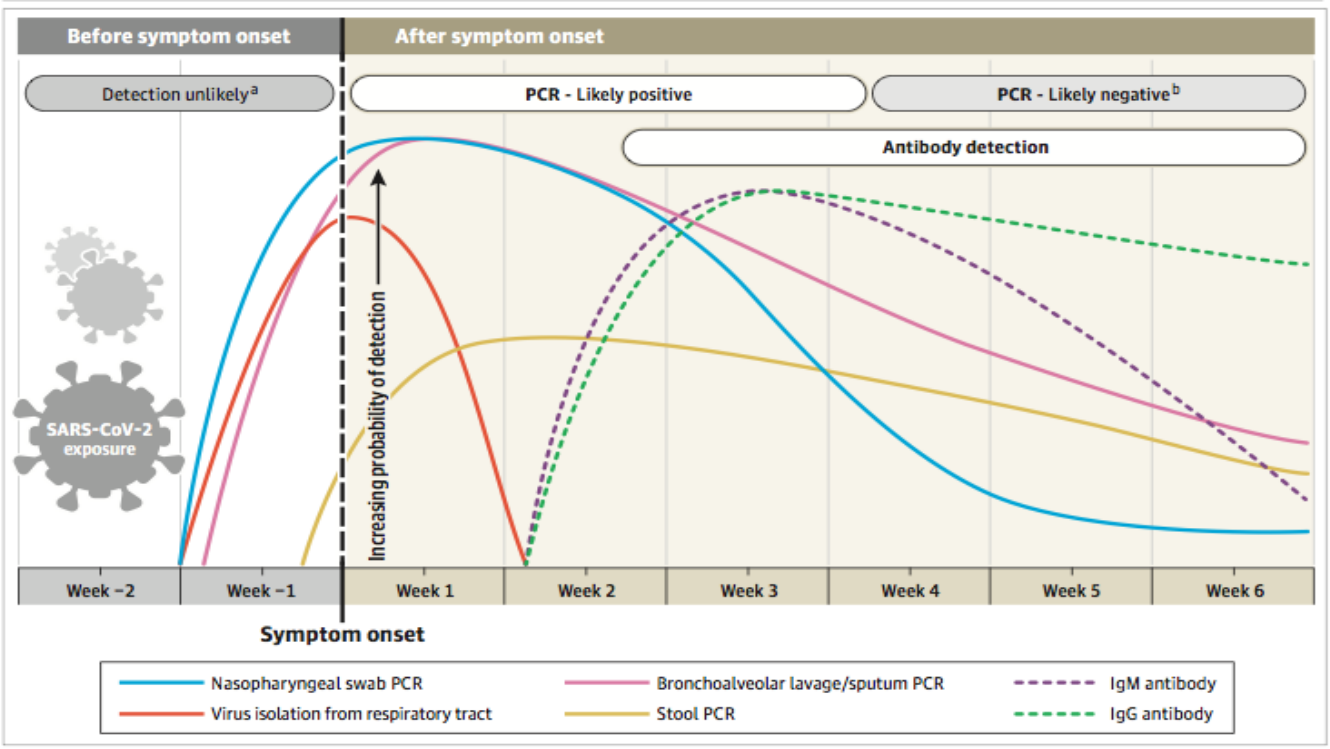
- Les TDR basés sur la détection d'anticorps ont des réactions anticorps/antigènes similaires à celles de leurs homologues ELISA ou IFA, mais contrairement à eux, ils ne permettent pas la quantification des anticorps et sont plus susceptibles de donner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs. Toutefois, ils présentent un avantage pratique (effectué sur les lieux de soins et sur du sang prélevé par piqûre au doigt).

- Concernant la séroprotection (caractère protecteur des anticorps), il n'y a pas encore de preuves que la détection d'anticorps spécifiques au COVID-19 chez un individu lui confère une protection contre une réinfection par le SARS-CoV-2. 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.

- La problématique de l'abandon des gestes barrières de la part de personnes se considérant faussement protégées (ayant eu recours par exemple à des TDR non validés scientifiquement) pourrait représenter un risque collectif majeur.

- Le problème d'accès aux tests et la hiérarchisation populationnelle pourrait également présenter un risque sociétal, notamment compte tenu du risque de perception d'inégalité d'accès pour les personnes jugées non prioritaires ou sans accès aux tests (ruptures, territoires etc...).

- Une estimation de la variation des marqueurs diagnostiques pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 par rapport à l'apparition des symptômes a été rapportée dans un papier publié dans JAMA (figure 2) et pourrait guider la réflexion concernant l'utilité des différents TDR. Les intervalles de temps et les taux estimés de détection virale sont basés sur les données de plusieurs rapports publiés.



Estimated time intervals and rates of viral detection are based on data from several published reports. Because of variability in values among studies, estimated time intervals should be considered approximations and the probability of detection of SARS-CoV-2 infection is presented qualitatively. SARS-CoV-2 indicates severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; PCR, polymerase chain reaction.

[a] Detection only occurs if patients are followed up proactively from the time of exposure.

[b] More likely to register a negative than a positive result by PCR of a nasopharyngeal swab.

Figure 2 : Estimation de la variation des marqueurs diagnostiques pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 par rapport à l'apparition des symptômes

En raison de la variabilité des valeurs entre les études, les intervalles de temps estimés doivent être considérés comme des approximations et la probabilité de détection de l'infection est présentée de manière qualitative. La plupart des données disponibles concernent les populations adultes non immunodéprimées. La durée de la positivité et de la séroconversion par PCR peut varier chez les enfants et d'autres groupes, y compris la vaste population d'individus asymptomatiques qui ne sont pas diagnostiqués sans surveillance active

POSITION DU GROUPE D'EXPERTS

Au vu des données existantes à ce jour et des ressources limitées du pays et afin d'utiliser d'une manière optimale les ressources existantes, le panel d'experts propose les utilisations potentielles suivantes **à condition que les tests de diagnostic rapide utilisés soient validés et que les TDR antigéniques soient utilisés dans un laboratoire de biologie avec les mêmes conditions de sécurité que la RT-PCR.**

A l'échelle individuelle

- Patients symptomatiques
  - Les TDR antigéniques peuvent être, en l'absence de test moléculaire rapide, utiles pour les patients suspects COVID-19 se présentant aux urgences :
    - Si le test est positif, il sera recommandé de diriger le patient vers le circuit COVID.
    - Si le test est négatif, une RT-PCR s'impose.
  - Les TDR sérologiques peuvent être utiles en cas de forte suspicion clinique chez les patients avec RT-PCR négative ou si les symptômes ont débuté depuis plus d'une semaine, en complément de la RT-PCR.
- Patients asymptomatiques
  - Dans le cas d'un patient se présentant pour un acte invasif, il serait utile de faire les deux tests.
    - Si l'un des deux est positif, un complément d'exploration sera nécessaire.
    - Si les deux tests sont négatifs, l'acte pourra être réalisé tout en respectant les mesures de protection car la négativité de ces deux tests n'élimine pas totalement le risque d'infection.

A l'échelle communautaire

- Une stratégie de test systématique et exhaustive de la totalité de la population ne semblerait pas pertinente.
- Les potentielles utilisations des TDR basés sur la détection d'anticorps seraient :
  - Les enquêtes de séroprévalence.
  - Les enquêtes sur les foyers en cours et l'évaluation rétrospective du taux d'attaque et de l'étendue d'un foyer.
  - Le dépistage chez le personnel de santé et autres catégories socio-professionnelles potentiellement exposées (personnel de services).
- Les potentielles utilisations des TDR basés sur la détection d'antigènes sont :
  - Le dépistage chez le personnel de santé.
  - Le dépistage chez les autres catégories socio-professionnelles potentiellement exposées (personnel de services) à condition d'avoir accès à un laboratoire muni des règles de sécurité requises.
  - L'utilisation en parallèle avec la RT-PCR dans un but d'évaluation.

Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19

1. CONTEXTE

Le diagnostic de l'infection causée par le SARS-CoV-2 est un enjeu majeur de santé publique. Depuis son émergence, la communauté scientifique est très mobilisée pour essayer de comprendre la cinétique virale et la cinétique immunitaire. De nombreux articles scientifiques, avec et sans relecture par des pairs, sont mis en ligne chaque jour dans un effort mondial pour mieux connaître la COVID-19, partager les données cliniques, épidémiologiques et de recherche fondamentale.

2. PATHOLOGIE

La COVID-19 est la maladie infectieuse causée par l'agent pathogène SARS-CoV-2, le dernier coronavirus qui a été découvert en Chine en décembre 2019. Environ 80 % des patients guérissent sans avoir besoin de traitement en milieu hospitalier. Toutefois, une personne sur cinq en moyenne contractant la maladie présente des symptômes graves, en particulier les personnes âgées et celles qui ont d'autres problèmes de santé (ex. hypertension artérielle, problèmes cardiaques ou pulmonaires, diabète, cancer...). Certaines personnes, bien qu'infectées, ne présentent que des symptômes très discrets mais peuvent transmettre la maladie.

3. TECHNOLOGIE ET MÉCANISME D'ACTION

De nombreux tests de diagnostic du COVID-19 sont disponibles à ce jour, et d'autres sont approuvés en urgence quotidiennement. La Fondation FIND (*The Foundation for Innovative New Diagnostics*), centre collaborateur OMS, compile une liste des tests disponibles sur le marché ou en cours de développement[1].

On peut distinguer deux grandes familles de tests diagnostiques[2].

1. Les tests de diagnostic direct capables de détecter la présence du virus dont la structure est schématisée dans la figure 1.
    a. Détection de l'ARN viral par TAAN/RT-PCR
    b. Détection de l'antigène viral

1. SARS-CoV-2 diagnostic pipeline [Internet]. FIND. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/
2. OMS. Subissi L. SARS-CoV-2 serology: where are we? [Présentation]

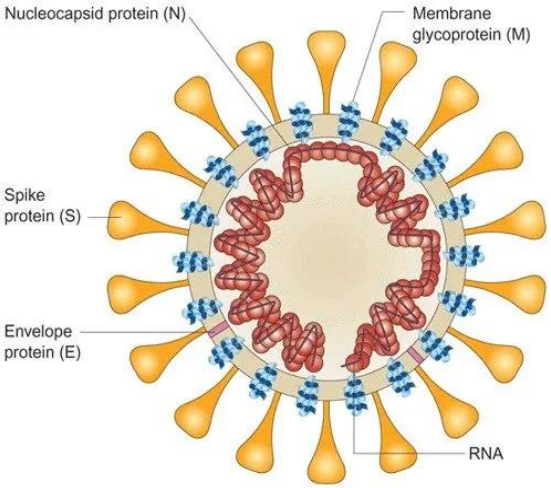


Figure 1. Structure du SARS-CoV-2[2]

2. Les tests de diagnostic indirect capables de détecter la présence d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 (IgA, IgM, IgG) liée à la réponse immunitaire déclenchée à la suite d'un contact avec le virus.

En Tunisie, la confirmation de la contamination est effectuée par diagnostic moléculaire, RT-PCR en temps réel (protocoles recommandés par l'OMS), considéré comme la technique de référence. Cette technique nécessite des laboratoires bien équipés (poste de sécurité microbiologique niveau 2), un personnel hautement qualifié et plusieurs types de réactifs. Actuellement, l'OMS est en faveur d'un dépistage de masse. Toutefois, la capacité de dépistage à travers cette méthode reste limitée. L'accès à d'autres types de tests pourrait alléger la pression sur les laboratoires et accroître la capacité de dépistage. Les TDR sont des dispositifs de diagnostic in vitro qualitatifs ou semi-quantitatifs, utilisés seuls ou en petite série et conçus pour donner un résultat rapide. Si ces tests répondent aux exigences requises, ils permettraient de réduire les délais d'obtention des résultats (environ 10 à 30 minutes), contre environ 4 à 6 heures pour les tests moléculaires effectués en grandes séries, ou plus si les échantillons doivent être transportés vers un laboratoire d'essai éloigné. Ces TDR sont relativement plus simples à réaliser et à interpréter moyennant une formation minimale des opérateurs. Ils peuvent être destinés soit pour une utilisation dans les laboratoires des hôpitaux ou à proximité du lieu de soins. Le mécanisme de fonctionnement des TDR repose sur les interactions entre des antigènes et des anticorps. Ils peuvent être pratiqués en dehors du laboratoire contrairement à d'autres types de tests qui ne peuvent être réalisés qu'en laboratoire tels

2. OMS. Subissi L. SARS-CoV-2 serology: where are we? OMS [Présentation].

que l'ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) et IFA (Immunofluorescence Assay)[3]. Deux types de TDR sont à distinguer :

3.1. Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'antigènes (TDR. Ag)

Ces tests détectent la présence de protéines virales (antigènes) exprimées par le virus SARS-COV-2 dans un échantillon prélevé au niveau des voies respiratoires (écouvillonnage oro ou nasopharyngé, crachats). Un poste de sécurité microbiologique niveau 2 est requis[4]. Si l'antigène cible est présent en concentration suffisante dans l'échantillon, il se lie à des anticorps spécifiques fixés sur une bande de papier enfermée dans un boîtier en plastique et génère un signal visuellement détectable, généralement dans les 30 minutes. Les antigènes ne sont détectés que lorsque le virus se réplique activement, d'où l'utilité de ces tests en phase aiguë ou précoce de l'infection.

Si ces tests démontrent les performances requises, ils pourraient être utilisés comme tests de triage pour identifier rapidement les patients atteints de la COVID-19, réduisant ainsi la nécessité de recourir au test de confirmation moléculaire, ce qui faciliterait l'application appropriée des mesures d'isolement et de lutte contre l'infection.

Le bon fonctionnement de ces tests dépend de plusieurs facteurs tels que :

- Le délai d'apparition de la maladie
- La concentration du virus dans l'échantillon
- La qualité de l'échantillon prélevé et la manière avec laquelle il est traité
- La formulation des réactifs

Sur la base de l'expérience acquise avec ce type de tests pour d'autres maladies respiratoires telles que la grippe, l'OMS rapporte que la sensibilité de ces tests varie largement de 34% à 80% par rapport à la RT-PCR[5].

3.2. Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'anticorps (TDR. Ac)

Ces tests basés sur des techniques immuno-enzymatiques, permettent de détecter la présence d'anticorps (IgM et IgG) dans un échantillon de sang total, de plasma ou de sérum, d'une personne potentiellement infectée par la COVID-19. Les IgM sont

3. Jacobs J. COVID-19 Rapid Diagnostic Tests: use in low resource settings [Internet]. Institute of Tropical Medicine; 2020 avr [cité 11 mai 2020] p. 7. Disponible sur: https://www.itg.be/E/Article/guidance-on-the-use-of-covid-19-rapid-diagnostic-tests.
4. Thabet L, Mhalla S, Naija H, Jaoua M amine, Hannachi N, Fki-Berrajah L, et al. Diagnostic virologique de l'infection par le SARS-CoV-2. [La tunisie Medicale - 2020 ; Vol 98 (n°04) : 304-308
5. WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19.

généralement les premiers anticorps à apparaître après une première exposition. Les IgG sont les anticorps les plus communément trouvés dans le corps et apparaissent généralement plus tard. Ils seront générés en abondance et restent plus longtemps [5–8].

Les tests sérologiques ne seront pas positifs tant que le corps n'a pas encore commencé à produire des anticorps pour combattre le virus et tant que la concentration d'anticorps dans le sang n'est pas suffisamment élevée pour être capturée par le test[9]. L'intensité de la réponse immunitaire dépend de plusieurs facteurs dont l'âge, l'état nutritionnel, la gravité de la maladie et l'exposition à certains immunosuppresseurs (médicaments, infections à VIH)[3]. Les malades atteints de forme légère ont potentiellement moins de réponse immunitaire[5]. Ces tests sont donc moins susceptibles de détecter l'infection dans les premiers stades de la maladie et restent positifs après la disparition de l'infection active[10].

Par ailleurs, les TDR. Ac ne permettent pas de statuer si la personne peut transmettre le virus ou pas car il n'y a pas de corrélation établie à ce jour entre la production d'anticorps et la présence du virus[9]. Contrairement aux autres tests réalisés en laboratoire, ce type de test ne fournit pas d'informations quantitatives[3].

3. Jacobs J. COVID-19 Rapid Diagnostic Tests: use in low resource settings [Internet]. Institute of Tropical Medicine; 2020 avr [cité 11 mai 2020] p. 7. Disponible sur: https://www.itg.be/E/Article/guidance-on-the-use-of-covid-19-rapid-diagnostic-tests
5. WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19
6. Flodgren G. Immunity after SARS-CoV-2 infection. Rapid review 2020 .Oslo:Norwegian institute of public health.
7. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis [Internet]. [cité 13 mai 2020]; Disponible sur: https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa344/5812996
8. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. Clinical Infectious Diseases. 19 avr 2020;ciaa461.
9. Minaya Flores P, Lasserre A, Zeghari-Squalli N, Carbonneil C, Morin-Surroca M, Dalour S. Place des tests sérologiques dans la prise en charge de la maladie COVID-19 NOTE DE CADRAGE. 2020 p. 9.
10. Kile G, Sara G, Philip T, Thomas F, Joy A. Molecular and antibody point-of-care tests to support the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 [Internet]. CEBM. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: https://www.cebm.net/covid-19/molecular-and-antibody-point-of-care-tests-to-support-the-screening-diagnosis-and-monitoring-of-covid-19/

4. PLACE ET UTILITÉ DES TDR DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA COVID-19

Cette section résume :

4.1 Position des organismes internationaux et des instances gouvernementales (Tableau1)

4.2 Données extraites à partir d'études primaires sur l'utilisation des tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'anticorps chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 (Annexe 1)

4.3 Statut d'approbation des TDR basés sur la détection d'anticorps jusqu'à la date du 28/04/20 (Annexe 2)

Tableau 1. Positions et recommandations des différents organismes internationaux et instances gouvernementales et de recherche concernant les TDR

Organisme	Positions et recommandations
OMS[5,11]	● Pour l'identification des personnes infectées par le SARS-CoV-2, les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) sur des échantillons des voies respiratoires sont les tests de référence. ● Les immunoessais de détection d'anticorps (y compris les TDR) ne sont pas recommandés pour le diagnostic des infections par SARS-CoV-2. Leurs potentielles applications sont : ○ Les enquêtes de séroprévalence. ○ Les enquêtes sur les foyers en cours et l'évaluation rétrospective du taux d'attaque et de l'étendue d'un foyer. ○ Dans les cas TAAN-négatifs à forte suspicion d'infection à SARS-CoV-2. Toutefois, ce diagnostic rétrospectif est trop tardif pour avoir un impact sur l'isolement. ○ Diagnostic rétrospectif chez les patients TAAN-négatifs se présentant tardivement au cours de l'infection par la COVID-19. ● Il n'y a pas encore de preuves que la détection d'anticorps spécifiques à la COVID-19 chez un individu lui confère une protection contre une réinfection par le SARS-CoV-2. ● Peu de TDR et d'ELISA commerciaux ont été réalisés selon des standards élevés (les panels de validation sont hétérogènes). Une standardisation de l'approche de la validation des immunoessais est nécessaire pour assurer la comparabilité des résultats (une banque mondiale d'échantillons pourrait être la solution). ● De nombreux TDR ont une faible sensibilité (surtout dans les 7 à 10 premiers jours de la maladie). La spécificité est généralement plus élevée. ● Afin de statuer sur l'utilité des tests rapides dans le diagnostic de la COVID-19, l'OMS continuera à travailler avec des groupes de recherche et les états membres pour élaborer et interpréter des données qui pourraient déterminer les indications potentielles de ces tests pour la prise de décision clinique, la compréhension épidémiologique et la lutte contre les infections.

Organisme	Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'antigènes (TDR.Ag)	Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'anticorps (TDR.Ac)
OMS	Sur la base de l'expérience acquise avec les TDR.Ag pour d'autres maladies respiratoires telles que la grippe, la sensibilité de ces tests varie de 34% à 80% par rapport au RT-PCR. L'OMS alerte sur le : **-Risque de faux négatifs**: la moitié ou plus des patients infectés par la COVID-19 pourraient ne pas être détectés par ces tests. **-Risque de faux positifs**: test non spécifique au SARS-COV-2 ; les anticorps sur la bandelette peuvent reconnaître également d'autres antigènes. ➢ **Ces tests doivent être évalués et ne sont actuellement pas recommandés ni pour le diagnostic, ni pour le triage et l'investigation des groupes en attendant plus de preuves sur leur performance et leur utilité opérationnelle.** **La recherche sur ces aspects est fortement encouragée.**	A l'heure de la publication de ce document, l'OMS recommande l'utilisation de nouveaux tests immunologiques rapides « *point-of care tests* » (POCT) uniquement dans un contexte de recherche. -L'OMS ne recommande pas leur utilisation pour le diagnostic**.** -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. L'OMS alerte sur le : **-Risque de faux négatifs :** vu que la majorité des patients ne développent une réponse anticorps que dans la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes. **-Risque de faux positifs**: test non spécifique au SARS-COV-2 ; réaction croisée possible avec d'autres agents pathogènes y compris d'autres coronavirus humains. L'OMS a établi le 28/2/2020 une liste d'utilisation en urgence (Emergency Use Listing - EUL) afin d'examiner rapidement les tests de diagnostic pour déterminer leur éligibilité pour acquisition par l'OMS et d'autres partenaires. Depuis le 17 Avril 2020, l'OMS invite les fabricants de TDR.Ac pour SRAS-CoV-2 à soumettre une demande d'inscription sur la liste des utilisations d'urgence**.** https://www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en/

Organisme	Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'antigènes (TDR.Ag)	Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'anticorps (TDR.Ac)
FDA (Etats Unis)[12]	La FDA recommande que les études de validation suivantes soient menées pour tout TDR.Ag : -Limite de détection/sensibilité analytique -Réactivité croisée/spécificité analytique -Interférence microbienne -Étude d'accord clinique (vise à établir les caractéristiques de performance (sensibilité, spécificité).	La FDA recommande que les études de validation suivantes soient menées pour tout TDR.Ac : - Réactivité croisée/spécificité analytique - Spécificité des classes d'anticorps - Étude d'accord clinique (vise à établir les caractéristiques de performance du test (sensibilité, spécificité). La FDA a émis une autorisation d'urgence pour l'utilisation du test rapide qSARS-CoV-2 IgG/IgM de la compagnie Cellex Inc. basé sur la technique LFIA (ayant préalablement obtenu le marquage CE) le 01 avril 2020. Ce test vise la détection qualitative d'IgM et IgG dirigées contre le virus SARS-CoV-2 dans le sérum, le plasma ou le sang veineux, en combinaison avec l'évaluation clinique et les résultats issus d'autres analyses de laboratoire. Le résultat de ce TDR 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. Un faux positif pourrait survenir en raison d'une réactivité croisée avec d'autres anticorps préexistants par exemple.

Organisme	Positions et recommandations
Santé Canada[13]	Santé Canada rapporte que le test de référence pour le diagnostic des nouveaux cas de COVID-19 est le test RT-PCR. L'organisme s'est prononcé sur les tests sérologiques d'une manière globale. **Pas d'information spécifique à la catégorie tests rapides** : - Pas de test sérologique validé à ce jour pour le diagnostic de la COVID-19. Les tests sérologiques ne sont pas appropriés pour le diagnostic précoce de la COVID-19, principalement en raison de la variabilité du temps nécessaire au développement des anticorps après l'infection. - Ces tests peuvent jouer un rôle important dans une stratégie globale de dépistage car ils fourniront des preuves pour évaluer l'étendue réelle de la COVID-19 dans la population générale et peuvent détecter une infection à un stade avancé lorsque le virus peut ne plus être détecté par la RT-PCR. Ils peuvent également être utilisés pour déterminer si un individu a développé des anticorps. - Des résultats négatifs n'excluent pas l'infection par le virus SARS-CoV-2 et ne doivent pas être utilisés comme seule base pour les décisions de prise en charge des patients. Les résultats négatifs doivent être combinés avec les observations cliniques, les antécédents du patient et les informations épidémiologiques. Des résultats faussement négatifs peuvent se produire chez les personnes âgées et les patients immunodéprimés.
Australian Government - Public Health Laboratory Network[14]	- Il y a des enjeux en termes de qualité et d'utilité pour les tests développés rapidement. - Limites significatives à l'utilisation des tests sérologiques de type *point-of-care tests.* - Non recommandés pour le diagnostic des cas aigus. Utilité pour établir une exposition passée et accompagner les mesures de déconfinement. - Les tests doivent avoir été validés par le Public Health Laboratory Network. Un mécanisme d'approbation en urgence est considéré.

Organisme	Positions et recommandations
CDC Chinois[15] (China Center for Disease Control and Prevention)	**Pas d'information spécifique sur la place des tests rapides dans la COVID-19.** Les techniques de référence pour le diagnostic des nouveaux cas COVID-19 sont les techniques moléculaires. Le document publié par le CDC chinois préconise que la sérologie peut être utilisée en appui au diagnostic pour les cas négatifs par PCR, et en combinaison pour les cas suspects. Elle sert aussi aux études de séroprévalence dans certaines populations potentiellement exposées dans le présent ou le passé. Les cas positifs confirmés en laboratoire doivent répondre à l'une des deux conditions suivantes : 1. Les anticorps IgM et IgG sériques dirigés contre le virus SARS-CoV-2 sont positifs ; 2. Les anticorps IgG sériques dirigés contre le virus SARS-CoV-2 passent de négatifs à positifs ; ou la concentration en anticorps IgG est 4 fois supérieure entre la phase aiguë et la phase de convalescence.
INESSS[16] (Institut National d'Excellence et des Services Sociaux Québec - Canada)	La méthode de choix pour détecter la présence du virus SARS-CoV-2 est le test moléculaire par RT-PCR. En date du 28/04/2020, L'INESSS a publié un rapport d'évaluation sur la place des tests sérologiques (toutes catégories confondues) dans le diagnostic de la COVID-19 où les constats suivants concernant ont été dégagés : - les données scientifiques disponibles sur la contribution diagnostique des tests sérologiques dans le contexte de la pandémie actuelle sont limitées et doivent être considérées avec une extrême prudence. Plusieurs études, majoritairement réalisées en Chine, sont en prépublication et toujours en attente d'une révision par les pairs ; - 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. Dans certaines situations bien précises, quelques études suggèrent que les tests sérologiques pourraient amener une information diagnostique complémentaire aux tests moléculaires par RT-PCR ; - 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. Ce qui 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 ; - le nombre de kits disponibles dans le monde augmente chaque semaine. Actuellement aucun kit sérologique spécifique au SARS-CoV-2 n'est encore homologué comme instrument diagnostique par Santé Canada. Les organisations qui réglementent la disponibilité des tests sérologiques rappellent que la validation devrait inclure des données de concordance clinique, de réactivité croisée et de neutralisation. Un kit de la compagnie Cellex a été approuvé en urgence par la FDA le 1er avril 2020.

<table>
<tr><th>Organisme</th><th>Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'antigènes (TDR.Ag)</th><th>Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d’anticorps (TDR.Ac)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">HAS[9,17,18]
(Haute Autorité de Santé - France)</td><td>Selon le cahier de charge publié le 16/04/20, la HAS considère que les TDR.Ag permettent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë. Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, la HAS ne recommande pas l’utilisation des tests antigéniques en usage clinique dans le cadre de la COVID-19 dans jusqu’ à la date du 16/04/20.</td><td>La HAS a publié un cahier de charge le 16/04/20 où elle a fixé les valeurs seuil minimales pour valider un test à 98% pour la spécificité clinique et à 90% ou 95% selon l’usage du test pour la sensibilité clinique.</td></tr>
<tr><td colspan="2">En date du 02 Mai 2020, la HAS a publié un avis d’évaluation des technologies de santé pour déterminer la place des tests sérologiques dans la prise en charge de la COVID-19 :
● Les tests diagnostiques virologiques (RT-PCR) sont les tests de référence pour diagnostiquer les malades afin de prendre les mesures d’isolement nécessaires.
● L’objectif des tests sérologiques est de détecter la présence d’anticorps toutefois une double incertitude persiste concernant :
○ la fiabilité des tests actuels : de nombreux tests auraient une très faible spécificité (risque de faux positifs) ou une trop faible sensibilité (risque de faux négatifs) et sont encore en cours de validation ;
○ le caractère immunisant du virus: la présence d’anticorps pourrait ne pas protéger systématiquement contre une nouvelle infection. De nouvelles études sont en cours pour statuer sur cette question.

● L’intérêt spécifique des tests rapides n’est pas traité dans ce document
La HAS estime qu’une stratégie de test systématique et exhaustive de la totalité de la population ne semblerait pas pertinente. Cependant, il existe des catégories socio-professionnelles qui ont continué à être potentiellement exposées durant la période de confinement pour lesquelles le taux d’attaque pourrait être plus important et chez lesquelles la réalisation d’un dépistage systématique pourrait avoir un intérêt collectif au-delà de l’intérêt personnel (personnel soignant, personnel d’établissements sociaux ou médico-sociaux, auxiliaires de vie, caissières, livreurs, agents de voirie, policiers/gendarmes, pompiers, professionnels du secteur de l’éducation nationale etc.).</td></tr>
</table>

	L'évaluation de la pertinence à réaliser ces tests sérologiques chez certaines populations en fonction des probabilités d'exposition (patients présentant un diagnostic syndromique suivis en ville ou cas de contacts de ceux-ci) pourrait avoir un intérêt dans la conduite du déconfinement et donc être envisagé. Les choix des tests auront un impact organisationnel majeur que ce soit en fonction du type de test choisi (qualitatif et/ou semi-quantitatif) ou du manipulateur du test (biologistes médicaux en cas d'examen de biologie médicale ou autres professionnels de santé/associations en cas de Test Rapide d'Orientation Diagnostique). La question de l'accessibilité des tests de qualité constitue un enjeu important. La capacité de production pour réaliser des tests d'anticorps devra être à la hauteur du besoin. Les laboratoires publics et privés devraient en assurer l'opérationnalisation. Les autorités devraient alors garantir l'approvisionnement de la chaîne.

<table>
<tr><th>Organisme</th><th>Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'antigènes (TDR.Ag)</th><th>Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d’anticorps (TDR.Ac)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ECDC[19,20] (European Centre for Disease Prevention and Control)</td><td></td><td>L’ECDC dans son rapport du 1/04/20 estime que les TDR.Ac ont une utilité limitée vu que les Ac ne sont détectables que 10 jours ou plus après l'apparition des symptômes.

Dans son rapport du 08/04/20, ECDC mentionne des applications potentielles pour les TDR. Ac (sous réserve de validation des tests et des indications sur le rôle protecteur des anticorps) :
- utilisation pour le diagnostic des patients qui se sont présentés tard à l'hôpital (en conjonction avec le diagnostic de référence) ;
- diagnostic rétrospectif des cas moins graves ;
- enquêtes séro-épidémiologiques à grande échelle dans la population ;
- évaluation de l'état immunitaire du personnel de santé ;
- guider le retour au travail en toute sécurité dans le cadre des stratégies de déconfinement lorsque la transmission commence à diminuer.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Selon ECDC (1/04/2020) et FIND, 10 TDR.Ag et plus de 90 TDR.Ac ont obtenu le marquage CE. Toutefois, ce marquage est fait conformément à la directive 98/79/CE relative aux dispositifs de diagnostic in vitro et non par la nouvelle directive UE 2017/746 (qui est plus stricte et sera en vigueur à partir de 2022). Selon l'ancienne" directive 98/79/CE, le marquage CE est obtenu par auto-déclaration du fabricant et l'évaluation des performances est donc limitée.
➢ Les TDR sont moins précis et moins sensibles que les tests de diagnostic effectués en laboratoire. Par conséquent, la validation clinique des performances des deux types de TDR en situation réelle devrait être effectuée par comparaison avec un test de référence (RT-PCR) sur un nombre suffisamment important de sujets de la population cible avant de les introduire en routine.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>CEBM[10]
(Center of Evidence Based-Medicine Oxford)</td><td colspan="2">Le CEBM rapporte qu’aucune évaluation clinique de ces tests n’existe à ce jour dans la littérature, les informations résumées sont extraites des notices des fabricants ou de leurs sites web.
Manque de données sur les performances en milieu clinique et du rôle de ces tests dans le parcours de soins.
Tests non encore validés, donc ne sont pas systématiquement proposés dans le cadre du dépistage ou du diagnostic.
Les TDR.Ac sont moins susceptibles de détecter les cas aux premiers stades de la maladie; ces tests ne seront positifs qu’à la suite de production des anticorps par l’organisme.</td></tr>
<tr><td></td><td>Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'antigènes (TDR.Ag)</td><td>Tests de diagnostic rapide basés sur la détection d’anticorps (TDR.Ac)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ITM[3]
(Institute for Tropical Medicine, département des sciences cliniques Belgique)</td><td colspan="2">Il y a peu de rapports de validation des TDR de détection de l'antigène et des TDR détection des anticorps du virus SARS-CoV-2 publié dans la littérature scientifique (par exemple PubMed) jusqu’au 30 avril 2020.</td></tr>
<tr><td>L’ITM rapporte que la société belge CORIS Bioconcept a développé un TDR.Ag (COVID-19 Ag Respi-Strip) pour lequel des travaux de validation (centres : Hôpital St Pierre de Bruxelles et KU Leuven) viennent d’être publiés le 08/05/20 [21] - parmi les échantillons PCR COVID-19 avec charge virale élevée (Ct ≤ 25), la sensibilité était de 85%, mais la sensibilité globale était de 60% tandis que la spécificité était de 100%. Ce test n’est pas encore adopté par l'OMS. La facilité d’utilisation notamment dans les milieux à ressources limitées n'a pas encore été évaluée.
L'étude de validation du TDR.Ag développé par CORIS Bioconcept est un pas en avant dans l’exploration de l’intérêt de ces tests dans la COVID-19.
Toutefois certains besoins de performance en termes de précision sont requis en supposant que les produits répondent aux exigences d'utilité opérationnelle (stabilité environnementale et facilité d’utilisation).
Les tests de diagnostic rapide pour la détection d'antigènes pour la COVID-19 doivent être évalués et ne sont pas actuellement recommandés pour le diagnostic clinique, ni pour le triage et l'investigation des clusters en attendant d'autres preuves sur la performance et l'utilité opérationnelle du test.</td><td>Les TDR.Ac ont des réactions anticorps/antigènes similaires à celles de leurs homologues ELISA ou IFA, mais contrairement à eux :
- ils ne permettent pas la quantification des anticorps ;
- ils sont plus susceptibles à donner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs.
La valeur ajoutée d'un TDR par rapport à l'ELISA et à l'IFA est dans ce cas limitée au côté pratique de son utilisation (peut être effectué sur place et sur du sang prélevé par piqûre au doigt).

Les tests sérologiques (toutes catégories confondues) ne sont actuellement pas recommandés pour la détection des cas infectés. Mais ils joueront un rôle dans la recherche et la surveillance.</td></tr>
</table>

5. SYNTHÈSE DES DONNÉES

- A la lumière des ressources consultées, la RT-PCR en temps réel reste la technique de référence pour le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2.
- Les données scientifiques disponibles concernant la place et l'utilité des TDR dans la prise en charge de la COVID-19 sont limitées et doivent être considérées avec prudence.
- Il y a des enjeux en termes de qualité et d'utilité et un manque de données sur les performances en milieu clinique des TDR**.** Peu de rapports de validation sont publiés dans la littérature scientifique à ce jour. Des études de validation, majoritairement réalisées en Chine, sont en phase de prépublication et toujours en attente d'une révision par des pairs.
- De nombreux TDR ont une faible sensibilité (surtout dans les 7 à 10 premiers jours de la maladie). La spécificité est généralement plus élevée.
- Selon ECDC et FIND, des dizaines de TDR ont obtenu le marquage CE. Toutefois, ce marquage est fait conformément à la directive 98/79/CE relative aux dispositifs de diagnostic in vitro et non conformément à la nouvelle directive UE 2017/746 (qui est plus stricte et sera en vigueur à partir de 2022). Selon l'ancienne directive, le marquage CE est obtenu par auto-déclaration du fabricant et l'évaluation des performances est donc limitée.
- Certaines inquiétudes persistent quant à la promotion commerciale des TDR de la COVID-19. Des organismes internationaux ont mis en garde contre plusieurs insuffisances et problèmes liés à leur promotion actuellement. En effet, plusieurs TDR falsifiés et/ou comportant des dossiers techniques incomplets (voire même frauduleux) ont été signalés. Certains TDR sont déclarés et vendus comme des autotests sans respect de la réglementation spécifique aux autotests qui est plus sévère que la catégorie ordinaire "à usage professionnel". Il est attendu que ces pratiques soient plus fréquentes dans les pays où la réglementation concernant les tests n'est pas robuste. Le recours à la liste de tests approuvés par l'OMS (liste d'utilisation d'urgence) est recommandé.
- Des organismes internationaux dont l'OMS ne recommandent pas l'utilisation des TDR pour le diagnostic mais les recommandent uniquement dans un contexte de recherche en attendant plus de preuves sur leur performance, leur utilité opérationnelle, leurs indications potentielles et en vue d'établir leur place dans la surveillance des maladies et en recherche épidémiologique.
- Pour les TDR antigéniques, la FDA recommande les études de validation suivantes: limite de détection/sensibilité analytique ; réactivité croisée/spécificité analytique ; interférence microbienne ; étude d'accord clinique (visant à établir les caractéristiques de performance (sensibilité, spécificité).

- Les tests sérologiques, y compris les TDR ne sont pas appropriés pour le diagnostic précoce de la COVID-19. Des tests sérologiques validés et spécifiques au nouveau coronavirus pourraient amener une information diagnostique complémentaire aux tests moléculaires par RT-PCR ; Ils pourraient établir une exposition passée, détecter une infection à un stade avancé lorsque le virus ne peut plus être détecté par technique moléculaire, apprécier la prévalence des infections asymptomatiques et l'influence de certaines caractéristiques comme l'âge, le sexe, les comorbidités etc. Toutefois, les tests sérologiques sont aussi confrontés à des enjeux de validation analytique et de performance clinique.

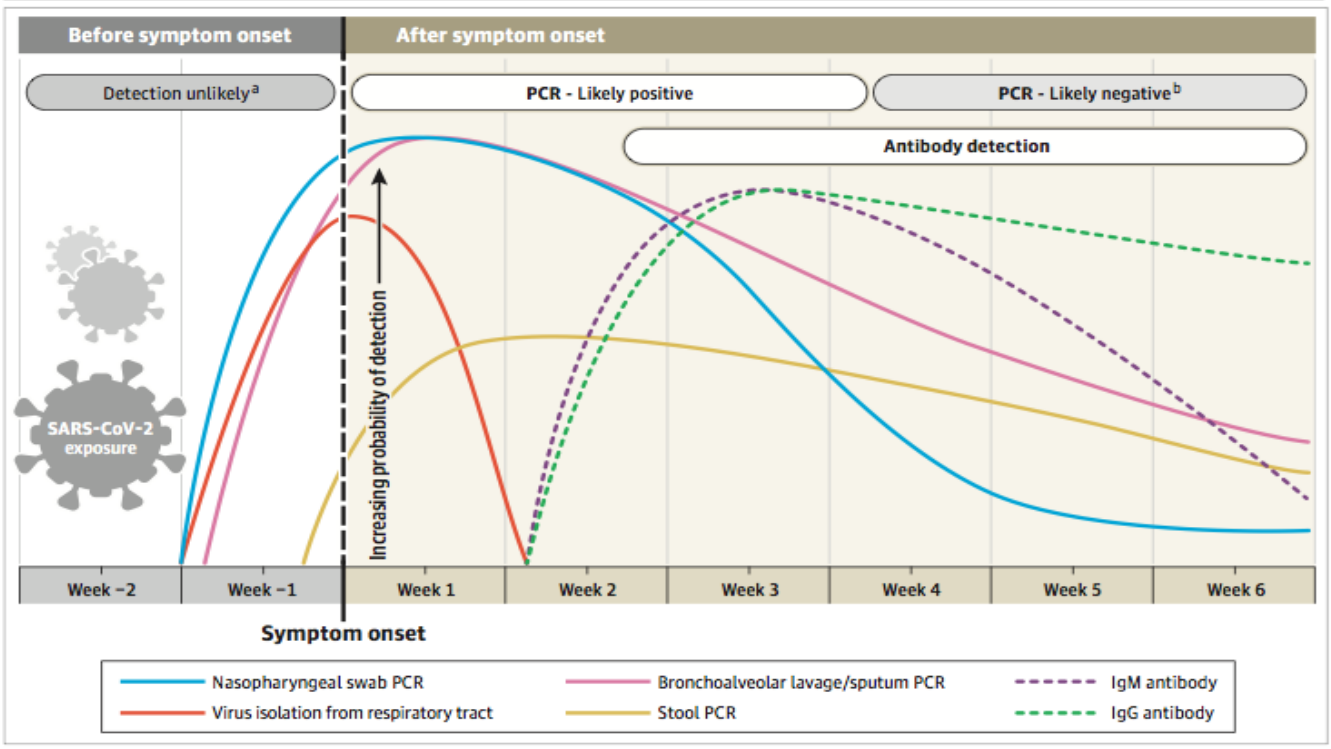
- Les TDR basés sur la détection d'anticorps ont des réactions anticorps/antigènes similaires à celles de leurs homologues ELISA ou IFA, mais contrairement à eux, ils ne permettent pas la quantification des anticorps et sont plus susceptibles de donner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs. Toutefois, ils présentent un avantage pratique (effectué sur les lieux de soins et sur du sang prélevé par piqûre au doigt).

- Concernant la séroprotection (caractère protecteur des anticorps), il n'y a pas encore de preuves que la détection d'anticorps spécifiques au COVID-19 chez un individu lui confère une protection contre une réinfection par le SARS-CoV-2. 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.

- La problématique de l'abandon des gestes barrières de la part de personnes se considérant faussement protégées (ayant eu recours par exemple à des TDR non validés scientifiquement) pourrait représenter un risque collectif majeur.

- Le problème d'accès aux tests et la hiérarchisation populationnelle pourrait également présenter un risque sociétal, notamment compte tenu du risque de perception d'inégalité d'accès pour les personnes jugées non prioritaires ou sans accès aux tests (ruptures, territoires etc...).

- Une estimation de la variation des marqueurs diagnostiques pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 par rapport à l'apparition des symptômes a été rapportée dans un papier publié dans JAMA (figure 2)[22] et pourrait guider la réflexion concernant l'utilité des différents TDR. Les intervalles de temps et les taux estimés de détection virale sont basés sur les données de plusieurs rapports publiés.



Estimated time intervals and rates of viral detection are based on data from several published reports. Because of variability in values among studies, estimated time intervals should be considered approximations and the probability of detection of SARS-CoV-2 infection is presented qualitatively. SARS-CoV-2 indicates severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; PCR, polymerase chain reaction.

[a] Detection only occurs if patients are followed up proactively from the time of exposure.

[b] More likely to register a negative than a positive result by PCR of a nasopharyngeal swab.

Figure 2 : Estimation de la variation des marqueurs diagnostiques pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 par rapport à l'apparition des symptômes

En raison de la variabilité des valeurs entre les études, les intervalles de temps estimés doivent être considérés comme des approximations et la probabilité de détection de l'infection est présentée de manière qualitative. La plupart des données disponibles concernent les populations adultes non immunodéprimées. La durée de la positivité et de la séroconversion par PCR peut varier chez les enfants et d'autres groupes, y compris la vaste population d'individus asymptomatiques qui ne sont pas diagnostiqués sans surveillance active

6. POSITION DU GROUPE D'EXPERTS

Au vu des données existantes à ce jour et des ressources limitées du pays et afin d'utiliser d'une manière optimale les ressources existantes, le panel d'experts propose les utilisations potentielles suivantes **à condition que les tests de diagnostic rapide utilisés soient validés et que les TDR antigéniques soient utilisés dans un laboratoire de biologie avec les mêmes conditions de sécurité que la RT-PCR.**

A l'échelle individuelle

- Patients symptomatiques
  - Les TDR antigéniques peuvent être, en l'absence de test moléculaire rapide, utiles pour les patients suspects COVID-19 se présentant aux urgences :
    - Si le test est positif, il sera recommandé de diriger le patient vers le circuit COVID.
    - Si le test est négatif, une RT-PCR s'impose.
  - Les TDR sérologiques peuvent être utiles en cas de forte suspicion clinique chez les patients avec RT-PCR négative ou si les symptômes ont débuté depuis plus d'une semaine, en complément de la RT-PCR.
- Patients asymptomatiques
  - Dans le cas d'un patient se présentant pour un acte invasif, il serait utile de faire les deux tests.
    - Si l'un des deux est positif, un complément d'exploration sera nécessaire.
    - Si les deux tests sont négatifs, l'acte pourra être réalisé tout en respectant les mesures de protection car la négativité de ces deux tests n'élimine pas totalement le risque d'infection.

A l'échelle communautaire

- Une stratégie de test systématique et exhaustive de la totalité de la population ne semblerait pas pertinente.
- Les potentielles utilisations des TDR basés sur la détection d'anticorps seraient :
  - Les enquêtes de séroprévalence.
  - Les enquêtes sur les foyers en cours et l'évaluation rétrospective du taux d'attaque et de l'étendue d'un foyer.
  - Le dépistage chez le personnel de santé et autres catégories socio-professionnelles potentiellement exposées (personnel de services).
- Les potentielles utilisations des TDR basés sur la détection d'antigènes sont :
  - Le dépistage chez le personnel de santé.
  - Le dépistage chez les autres catégories socio-professionnelles potentiellement exposées (personnel de services) à condition d'avoir accès à un laboratoire muni des règles de sécurité requises.
  - L'utilisation en parallèle avec la RT-PCR dans un but d'évaluation.

7. RÉFÉRENCES

1. SARS-CoV-2 diagnostic pipeline [Internet]. FIND. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/

2. Subissi L. SARS-CoV-2 serology: where are we? OMS [Présentation].

3. Jan Jacobs. COVID-19 Rapid Diagnostic Tests: use in low resource settings [Internet]. Institute of Tropical Medicine; 2020 avr [cité 11 mai 2020] p. 7. Disponible sur: https://www.itg.be/E/Article/guidance-on-the-use-of-covid-19-rapid-diagnostic-tests

4. Thabet L, Mhalla S, Naija H, Jaoua M amine, Hannachi N, Fki-Berrajah L, et al. Diagnostic virologique de l'infection par le SARS-CoV-2. [La tunisie Medicale - 2020 ; Vol 98 (n°04) : 304-308

5. WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19

6. Flodgren G. Immunity after SARS-CoV-2 infection. Rapid review 2020 .Oslo: Norwegian institute of public health.

7. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis [Internet]. [cité 13 mai 2020]; Disponible sur: https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa344/5812996

8. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. Clinical Infectious Diseases. 19 avr 2020;ciaa461.

9. Minaya Flores P, Lasserre A, Zeghari-Squalli N, Carbonneil C, Morin-Surroca M, Dalour S. Place des tests sérologiques dans la prise en charge de la maladie COVID-19 NOTE DE CADRAGE. 2020 p. 9.

10. Kile G, Sara G, Philip T, Thomas F, Joy A. Molecular and antibody point-of-care tests to support the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 [Internet]. CEBM. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: https://www.cebm.net/covid-19/molecular-and-antibody-point-of-care-tests-to-support-the-screening-diagnosis-and-monitoring-of-covid-19/

11. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail/population-based-age-stratified-seroepidemiological-investigation-protocol-for-covid-19-virus-infection

12. Emergency Use Authorizations. FDA [Internet]. 5 sept 2020 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations

13. Instruments médicaux homologués en vue d'une utilisation contre le coronavirus (COVID-19) - Canada.ca [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/covid-19.html

14. PHLN statement on point-of-care serology testing for SARS-CoV-2 (the virus that causes COVID-19) | Australian Government Department of Health [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: 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

15. Laboratory testing for COVID-19 Emergency Response Technical Centre, NIVD under China CDC [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/202003/P020200323390321297894.pdf

16. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et tests sérologiques. :61.

17. Minaya Flores P, Lasserre A, Zeghari-Squalli N, Carbonneil C, Morin-Surroca M, Dalour S. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19 [Internet]. HAS; 2020 p. 37. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf

18. Laëtitia LG. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. 2020.

19. COVID-19 rapid risk assessment coronavirus disease 2019 eighth update 8 april 2020 [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-eighth-update-8-april-2020.pdf

20. Edward R. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA [Internet]. p. 3. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-rapid-test-situation-for-COVID-19-diagnosis-EU-EEA.pdf

21. Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. Front Med [Internet]. 2020 [cité 15 mai 2020];7. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00225/full

22. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* Published online May 06, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259

8. ANNEXES

Annexe 1. Données extraites à partir d'études primaires sur l'utilisation des TDR chez les patients infectés par le virus SARS-CoV-2 [16,2]
INESSS, OMS

Auteur, Année (Pays)	Type d'étude Population	Titre Objectifs, Paramètres mesurés, Résultats	Conclusion des auteurs Autres Informations, Limites
Cassaniti,2020[a] (Italie) (revue par des pairs)	▪ 110 patients testés par sérologie ▪ 50 patients hospitalisés avec symptômes (RT-PCR c. Sérologie) Âge moyen : 62,5 ans (33 à 97 ans) ▪ Contrôles (+) : 30 COVID-19+ avec atteinte sévère Âge moyen : 73,5 ans (38 à 86 ans) ▪Contrôles(-) : 30 personnes en santé COVID-19 neg. (RT-PCR nég)***** Âge moyen : 38,5 ans (25 à 69 ans) *****33 % (10/30) avec antécédents d'infection par des coronavirus (OC43, 229E, HKU1, NL63)	***Performance of VivaDiag ™ COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department*** **Objectif(s) :** Étudier la performance du test sérologique VivaDiag™COVID-19 IgM/IgG (VivaChek™) **Paramètre(s) :** Résultats par RT-PCR par sérologie (IgM/IgG) **Résultat(s) :** Prélèvement des sérums : médiane de 7 jours (4 à 11 jours) suivant un résultat RT-PCR+ <u>Sérologie pour les 30 contrôles (+)</u> : ▪ 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) <u>Sérologie pour les 30 contrôles (-)</u> : ▪ IgM-/IgG- : **100 %** (0/30) et aucune réaction croisée détectée chez les 10 patients avec antécédents d'infection au coronavirus <u>RT-PCR c. sérologique pour les 50 patients symptomatiques à l'urgence :</u> ▪ RT-PCR nég. : 24 % (12/50) ▪ 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) VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG Rapid Test : **Sensibilité : 18,4 %** **Spécificité : 91,7 %** **VPP : 26,2 %** **VPN : 88,75 %**	**Conclusion des auteurs** La majorité des patients testés positifs pour 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 suspects de COVID-19 (symptomatiques) en milieu hospitalier. La sensibilité du test sérologique serait sous-optimale. Ceci pourrait être expliqué par un faible titre d'anticorps ou une réponse humorale retardée.

Auteur, Année (Pays)	Type d'étude Population	Titre Objectifs, Paramètres mesurés, Résultats	Conclusion des auteurs Autres Informations, Limites
Li, 2020[b] (Chine) (revue par des pairs)	Étude multicentrique (8 hôpitaux, 6 provinces) 525 cas ▪ 397 cas confirmés COVID-19+ ▪ 128 cas négatifs	***Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2*** **Objectif(s)** : Évaluer l'efficacité clinique d'un test d'immunoessai à flux latéral (IFA) au chevet du patient (point of care – 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) **Paramètres(s)** : Séroconversion IgM, IgG et IgM/IgG combiné **Résultats** (prélèvements effectués entre 8 et 33 AAS) : ▪ Sensibilité : 88,66 % (352/397 ont été trouvé 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+) En raison du temps limité, les informations détaillées complètes sur la durée pendant laquelle chaque patient était infecté ou sur la durée pendant laquelle chaque patient a présenté des symptômes lors du prélèvement d'un échantillon n'ont pas été compilées.	**Autres informations** 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. Les résultats ont indiqué une grande cohérence de détection parmi les différents types de prélèvements comparés (plasma, sérum, sang prélevé au doigt). **Conclusion des auteurs** 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, symptomatiques ou asymptomatiques, dans les hôpitaux, les cliniques et les laboratoires.
Auteur, Année (Pays)	**Type d'étude Population**	**Titre Objectifs, Paramètres mesurés, Résultats**	**Conclusion des auteurs Autres Informations, Limites**
Liu, 2020[c] (Chine) « preprint »	179 patients ▪ 90 PCR+ ▪ 89 PCR- PCR+ : ▪ 46 atteintes légères/cas communs ▪ 44 atteintes	***Diagnostic Indexes of a Rapid IgG/IgM Combined Antibody Test for SARS-CoV-2*** **Objectif(s) :** Évaluer les indices diagnostiques d'un test rapide combiné d'anticorps IgG-IgM pour le SRAS-CoV-2 **Paramètre(s) :** Comparaison des IgG-IgM sériques aux résultats correspondant de RT-PCR des prélèvements nasopharyngés.	**Autres informations** Les IgM seraient détectés dans le sang des patients après 3 à 6 jours d'infection par le SRAS-CoV-2 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.

	sévères/cas critiques Âge moyen : 76 ±15 ans PCR- : ▪ 5 cas confirmés cliniquement ▪ 20 cas suspectés ▪ 64* non COVID-19 Âge moyen : 56±21 ans *10 syndromes de Sjogren, 8 diabètes, 6 lupus érythémateux, 5 polyarthrites rhumatoïdes, 2 dermatomyosites, 2 maladies des tissus conjonctifs, 1 sclérodermie et 30 lésions communes sans maladie sous-jacente	**Résultats :** Patients SARS-CoV-2 IgG-IGM+ (n = 85) : ▪ 77 / 90 PCR+ (sensibilité : 85,6 %) ▪ 8 / 89 PCR- (spécificité : 91,0 %) ▪ VPP : 95,1 % ▪ VPN : 82,7 % ▪ Précision : 88,3 % Coefficient Kappa IgG-IgM et RT-PCR : 0,75 (p <0.001) (jugé modéré) Précision des sous-groupes selon le statut clinique : ▪ 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 % Sous-groupes en fonction du temps (sensibilité; spécificité; précision) : ● 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% 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. 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)	Si seule l'IgG est positive, il est probable que la personne a eu une infection dans le passé ou est 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. **Conclusion des auteurs** 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 industriels 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. Au stade actuel, ce test ne peut pas remplacer la détection du SRAS-CoV-2 par PCR, mais peut être utilisé comme option complémentaire. La combinaison des 2 tests pourrait fournir des informations supplémentaires pour le diagnostic d'infection par le SRAS-CoV-2. **Limites** ▪ Faible puissance statistique (179 patients) ▪ Aucun cas de SRAS non COVID-19 dans les 64 autres cas cliniques (non COVID-19).

Auteur, Année (Pays)	Type d'étude Population	Titre Objectifs, Paramètres mesurés, Résultats	Conclusion des auteurs Autres Informations, Limites
Zhang, 2020[d] (Chine) « preprint »	Validation de l'essai : ▪ 814 patients suspectés COVID-19+ -122 confirmés COVID-19+ par RT-PCR -600 confirmés COVID-19 négatif par RT-PCR -32 confirmés COVID-19 négatif par RT-PCR mais cliniquement positif par tomodensitométrie ▪ analyse comparative PCR à partir d'écouvillons nasopharyngés	***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) **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. **Paramètre(s) :** Taux de coïncidence des résultats COVID-19 entre les méthodes GICA et RT-PCR. **Résultat(s) :** ▪ Taux de coïncidence, GICA : − patients positifs par RT-PCR : 86,89 % (106/122) − patients négatifs par RT-PCR : 99,39 % (656/660) patients cliniquement positifs par TDM : 65,63 % (21/32)	**Autres informations** ▪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 syncitial, *Mycoplasma pneumoniae*, ou *Chlamydia pneumoniae* 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. **Conclusion des auteurs** 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. **Limites** La sensibilité du test pourrait être améliorée en ne considérant pas les échantillons prélevés dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

Auteur, Année (Pays)	Type d'étude Population	Titre Objectifs, Paramètres mesurés, Résultats	Conclusion des auteurs Autres Informations, Limites
Pan, 2020 [e] (Chine)	Étude unicentrique : ▪ 108 échantillons -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 *****pneumonie virale par radiographie	***Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients*** (Running title : Serological diagnosis in COVID-19 patients) **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 **Paramètre(s) :** Taux de positivité obtenu chez des patients SARS-CoV-2+ **Résultat(s) :** Patients positifs confirmés par RT-PCR ▪ Taux de positivité 1-7 jours après le début des symptômes, **GICA** : − 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** : − 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** : − IgM : 74,2 % (23/31) − IgG : 96,8 % (30/31) − IgM/IgG combiné : 96,8 % (30/31) Patients cliniquement confirmés mais négatifs par RT-PCR ▪ Taux de positivité 1-7 jours après le début des symptômes, **GICA** : − IgM : 22,2 % (2/9) − IgG : 44,4 % (4/9) − IgM/IgG combiné : 44,4 % (4/9)	**Autres informations** La détection d'IgM et d'IgG dans le sang total (n = 24 échantillons combinés sang total/plasma) est de 100 % et 97,1 % respectivement, indiquant que le sang total donne des résultats comparables aux échantillons de plasma. **Conclusion des auteurs** 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 diagnostic clinique. **Limites** Aucune analyse de spécificité n'a été effectuée Les résultats de ces tests sont qualificatifs

		▪ Taux de positivité 8-14 jours après le début des symptômes, **GICA** : − 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** : − IgM : 57,1 % (4/7) − IgG : 71,4 % (5/7) IgM/IgG combiné : 71,4 % (5/7)	

a. Cassaniti I., Novazzi F., Giardina F., Salinaro F., Sachs M., Perlini S., Bruno R. Mojoli F., Baldanti F., Performance of the VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. J Med Virol.202;1-4

b. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol.
2020;1–7. https://doi.org/10.1002/jmv.25727

c. Liu Y., Liu Y., Diao B.,Ren F., Wang Y.,Ding J., Huang Q.Diagnostic Indexes of a Rapid IgG/IgM Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 medRxiv 2020.03.26.20044883; doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044883

d. Zhang P., Gao Q, Wang T., Ke Y., Mo F.,Jia R., Liu W. , Liu L., Zheng Sh. , Liu Y. , Li L., Wang Y. , Xu L., Hao K., Yang R., Li Sh., Lin Ch., Zhao Y. 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)
medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20036954

e.Y. Pan, X. Li and G. Yang et al., Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients, Journal of Infection, https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.051

Annexe2. Statut d'approbation des TDR.Ac jusqu'au 28/04/20[16]
INESSS

Fabricant ou organisation	Nom du test	Statut règlementaire 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 AAS 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
BioMedomics	COVID-19 IgM/IgG Rapid Test	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	Dispositif rapide 10 à 15 min	ix

Fabricant ou organisation	Nom du test	Statut règlementaire FDA ; Santé Canada ; Europe	Format / Utilisation	Données de performance et de validation
BTNX	Rapid Response COVID-19 IgG/IgM Test Cassette	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	Dispositif rapide 15 min	x
Cellex	SARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test	FDA : EUA 1/4/2020 SC : - Europe : CE	Test en laboratoire 15 à 20 min	xi
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	xii
Guangzhou Wondfo Biotech [xiii]	SARS-CoV-2 Antibody Test	FDA : EUA non requis SC : en évaluation Europe : -	15 min	-
Hangzhou AllTest Biotech [xiv]	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	xv
Hangzhou Testsealabs Biotechnology	One Step SARS-CoV2 (COVID-19) IgG/IgM Test	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	10 min	xvi
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	xvii
Mount Sinai Labs	COVID-19 ELISA IgG Antibody Test	FDA : EUA 4/15/2020 SC et Europe : -	Test local non commercialisé	-

Fabricant ou organisation	Nom du test	Statut règlementaire FDA ; Santé Canada ; Europe	Format / Utilisation	Données de performance et de validation
Nal Von Minden GmbH. (Germany)	NADAL®COVID-19 IgG/IgM Test	FDA : EUA non requis SC : en évaluation Europe : CE	Dispositif rapide 15 min	xix
Nanjing Liming Bio-products	SARS-CoV-2 IgM/IgG Antibody Rapid Test Kit	FDA : EUA non requis SC : - Europe : CE	Dispositif rapide 15 min	xx
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	xxi
Phamatech [xxiii]	COVID19 IgG/IgM Rapid Test	FDA : EUA non requis SC et Europe : -	Dispositif rapide 10 min	xxiii
Safecare Biotech (Hangzhou) Co. Ltd. (China) [xxiv]	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	xxv
Zhuhai Encode Medical Engineering	Novel Coronavirus (COVID-19) IgG/IgM Rapid Test Device	FDA : EUA non requis SC et Europe : -	Dispositif rapide 15 min	xxvi
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	xxvii

[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.biomedomics.com/products/infectious-disease/covid-19-rt/

[x] https://www.btnx.com/Product?id=2008

[xi] https://cellexcovid.com/wp-content/uploads/2020/04/Cellex-rapid-ifu.pdf

[xii] https://www.fda.gov/media/136963/download

[xiii] https://www.coronavirus-diagnostics.com/antibody-detection-tests-for-covid-19.html

[xiv] https://en.wondfo.com.cn/product/wondfo-sars-cov-2-antibody-test-lateral-flow-method-2/

[xv] http://www.alltests.com.cn/EN/ProductMain.asp?cclassid=2&classid=51

[xvi] http://en.biotests.com.cn/newsitem/278470281

[xvii] https://www.testsealabs.com/one-step-sars-cov2covid-19iggigm-test-3.html

[xviii] https://www.healgen.com/if-respiratory-covid-19

[xix] https://www.nal-vonminden.com/en/amfilerating/file/download/file_id/54/

[xx] http://www.limingbio.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=11&id=114&typeid=58

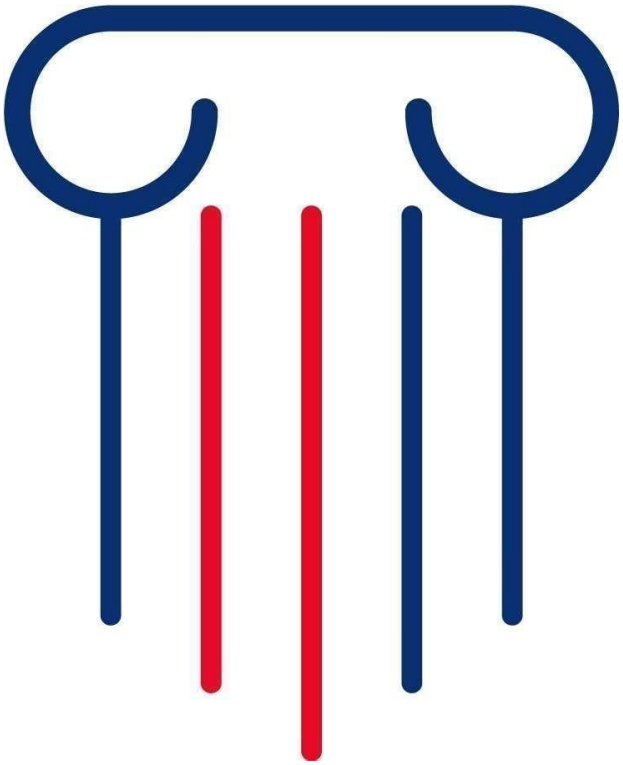
[xxi] https://www.nirmidas.com/rapid-test-for-covid-19-sars-cov-2-igmigg-antibody-detection-kit

[xxii] https://www.phamatech.com/index3.php/

[xxiii] https://www.countrywidetesting.com/products/covid-19-coronavirus-igg-igm-rapid-test-kit-professional-use-only

[xxiv] http://en.safecare.com.cn/productinfo.php?id=18

[xxv]http://sdbiosensor.com/xe/index.php?mid=product&_filter=search&search_target=title&search_keyword=covid&document_srl=7662

[xxvi] https://www.coronavirus-rapidtestkit.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-Clinical-Trial-Test-Report-ZHUHAI-ENCODE-MEDICAL.pdf

[xxvii] http://www.livzondiagnostics.com/en-us/info/17.html