

SEROLOGIE CORONAVIRUS : OÙ EN EST-ON ? **RÔLE DES LABORATOIRES ET DES BIOLOGISTES**

La France est l'un des rares pays à posséder des spécialistes médicaux du diagnostic biologique : les biologistes médicaux. Ces médecins et pharmaciens spécialisés possèdent, en plus de leur formation médicale initiale, des connaissances techniques et scientifiques primordiales à la bonne réalisation et à l'interprétation des examens de biologie médicale. Ces experts de la biologie médicale s'intègrent harmonieusement dans le parcours de soins français et participent à son efficacité. En effet les médecins généralistes, après examen clinique du patient, posent des hypothèses de diagnostic. Ils peuvent alors avoir besoin d'examens complémentaires pour affirmer ou infirmer leur diagnostic.

La biologie médicale intervient à ce moment-là en mesurant les constantes physiologiques du patient, en recherchant des pathogènes, etc... et participe au diagnostic dans 75% des cas.

La crise sanitaire sans précédent que nous subissons en ce moment nous montre des comportements ambigus et peu lisibles de la part de nos autorités de tutelle vis-à-vis de la population :

- Elle replace, au cœur du dispositif de santé, l'importance de la biologie médicale et des tests de diagnostic.
- Mais paradoxalement et en semant le trouble dans l'écosystème de santé, elle laisse penser que poser un diagnostic pourrait se résumer à déposer une goutte de sang sur une bandelette.

Tout le monde comprend que ce n'est pas parce que nos montres connectées sont capables de faire des électrocardiogrammes, que nous pourrions les interpréter ! Alors comment croire qu'une sérologie achetée sur internet puisse être réalisée, interprétée facilement et professionnellement ?

Certes, la crise est violente, anxiogène et déstructurante...mais il faut revenir à la raison et aux fondamentaux du parcours de soin qui ont fait le succès de la médecine française. L'urgence ne peut pas tout justifier : chaque acteur doit reprendre sa place.

Les sérologies COVID-19 sont disponibles un peu partout, en accès libre et sous toutes les formes. Nous, les biologistes médicaux, souhaitons rappeler les règles qui encadrent notre profession :

- Performances analytiques de ces tests par également des études internes
- Indications et limites d'utilisation

1. PERFORMANCES ANALYTIQUES :

De nombreuses sociétés, pourtant non médicales, se sont mises à produire des tests rapides pour la recherche d'anticorps anti-SARS-CoV2 devant la demande colossale mondiale et l'urgence sanitaire. Le grand public découvre à la suite de scandales, comme en Espagne avec l'achat de plus de 5 millions de tests rapides défectueux, que tous les tests ne présentent pas des performances égales. Il découvre également qu'il existe des faux positifs, des faux négatifs ! Or, ces notions sont courantes en biologie médicale... Il existe des faux positifs et des faux négatifs dans toutes les sérologies ! Mais alors, tous ces tests sont-ils mauvais ? Non, mais là encore, une expertise est nécessaire.

- Le marquage CE :

Les fabricants ont l'obligation du marquage CE pour commercialiser en France. Cependant, ils communiquent en laissant croire que c'est un label garantissant la qualité et les performances. Il n'en est rien ! Le marquage

CE spécifie juste que le constructeur respecte un cahier des charges **sur déclaration**. C'est au client final de vérifier les performances de ces tests.

Beaucoup de gens ne le savent pas mais c'est le quotidien des biologistes : nous nous assurons que les performances de tous nos tests, qu'ils soient produits en Chine ou en Europe, sont celles annoncées par le constructeur. Nous le faisons pour toutes nos machines, tous nos réactifs, par des batteries de tests longs et fastidieux mais qui sont les seules garanties valables de bonnes performances.

- Vérification des performances :

Les tests sont évalués sur plusieurs critères, notamment leur sensibilité et leur spécificité. La sensibilité du test est sa capacité à être positif chez un patient atteint de la maladie, alors que la spécificité représente la probabilité que le test soit négatif chez les personnes saines.

Devant l'urgence sanitaire et concernant les sérologies COVID-19, Biogroup a mis en place une stratégie de validation des techniques utilisées qui comprend entre autres :

➤ *La vérification des sensibilités et spécificités :*

Sensibilité : Un patient ayant la maladie doit donner une sérologie positive.

Nous avons tout un panel de patient que nous savons COVID+ grâce aux tests de RT-PCR pratiqués dans nos 240 drives partout en France. Plus de 150 patients ont été reconvoqués pour être testés en sérologie COVID. Les premiers résultats montrent que plus de 95% des patients présentaient des sérologies positives au SARS-CoV-2. Les patients ne présentant pas d'anticorps avaient tous déclenché les symptômes cliniques moins de 15 jours auparavant. Nous reviendrons sur ce point important plus loin. A noter que nos tests sont réalisés sur sérum et non pas sur sang total (effectué au bout du doigt) permettant d'augmenter grandement la sensibilité : à volume de prise égale, le sérum contiendra pratiquement le double d'anticorps que le sang total.

Spécificité : Un patient n'ayant pas ou n'ayant pas eu la maladie doit donner une sérologie négative. Toutes les sérologies réalisées dans un laboratoire d'analyses médicales font l'objet d'un sérothéage : un échantillon de sérum est conservé 1 an pour des recontrôles éventuels. C'est une obligation médico-légale. Ainsi, nous avons accès à une quantité importante de sérums normalement négatifs en sérologie COVID puisque prélevés il y a plus de 8 mois (bien avant l'épidémie). Là encore, les tests sélectionnés ont montré des performances excellentes puisque seulement 2 sérums sur plus de 300 pour l'instant ont réagi faiblement en IgG et 3 en IgM donnant **des spécificités de 98% pour les IgG et 97% pour les IgM**, conformes aux performances annoncées par le fournisseur.

➤ *La vérification des réactions croisées :*

Les coronavirus sont une classe de virus saisonniers fréquents qui infectent principalement les jeunes enfants (rhume saisonnier) souvent avant l'âge de 3-4 ans. Ces infections entraînent des réponses immunitaires et la production d'anticorps qui pourraient induire des réactions croisées avec les tests anti-SARS-CoV-2. En effet, les coronavirus partagent des protéines de surface qui sont proches entre les différentes sous-espèces. Il serait donc possible que des anticorps dirigés contre ces coronavirus saisonniers puissent réagir avec des antigènes du SARS-CoV-2 utilisés dans les tests sérologiques ; cela pourrait engendrer des « fausses positivités » au niveau des tests, de part cette reconnaissance par les tests sérologiques d'anticorps dirigés contre des protéines de coronavirus non-SARS-CoV2.

Afin de d'étudier cette éventuelle interférence, nous avons récupéré dans nos sérothèques une centaine d'échantillons d'enfants âgés de 4 à 10 ans prélevés entre avril et août 2019. Les résultats montrent une très bonne spécificité de 97% puisque pour les IgG et les IgM, seulement 3 sérums ont eu une réaction faiblement positive.

2. INDICATIONS DES SEROLOGIES ET LIMITES D'INTERPRETATION :

« Si l'outil est bon, il peut tout à fait être mal utilisé ! »

Le SARS-CoV-2, comme tous les agents pathogènes, va induire dans l'organisme une réaction immunitaire spécifique. Le système immunitaire va donc développer plusieurs anticorps spécifiques contre le virus qui vont permettre au patient de lutter contre la maladie et qui lui apporteront une immunité protectrice.

La réponse immunitaire est toujours graduelle :

- *Réponse rapide peu spécifique* : c'est la première ligne de défense de l'organisme qui produit des anticorps peu spécifiques de leurs cibles et de nature IgM.
- *Réponse plus lente mais très spécifique* : l'organisme « apprend » à reconnaître le virus. Les IgM laissent la place à des anticorps hautement spécifiques du virus. Ce sont ces anticorps qui signent la guérison et qui sont responsables de l'immunité protectrice : les IgG.

Cette réponse immunitaire n'est pas instantanée. Il existe une cinétique des anticorps qui conditionne les bonnes indications des sérologies et leur limite d'utilisation. De plus, il faut bien comprendre que nous mesurons la réponse d'un organisme vivant à une infection. L'intensité de cette réaction va donc dépendre :

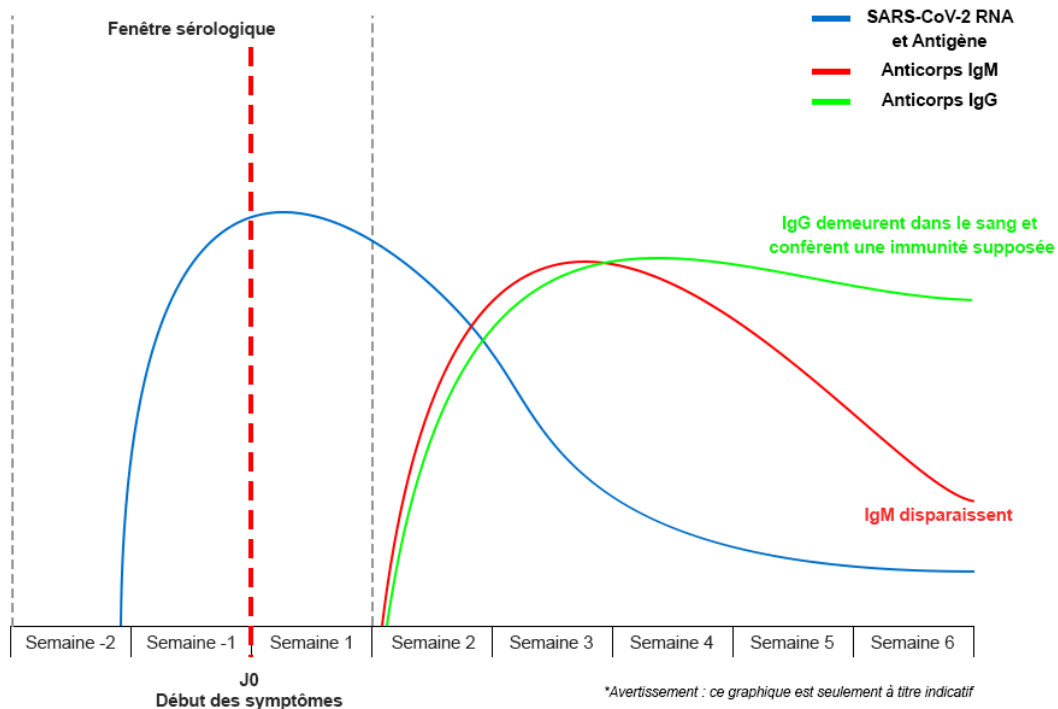
- Du patient et de son système immunitaire.
- De l'intensité de l'infection.

Nous commençons à mieux cerner la cinétique de ces anticorps grâce au nombre important de tests que nous avons déjà effectués depuis leur mise en place le 09 avril 2020. En effet, nous avons réalisé plus de 8 000 tests en 6 jours. Ces sérologies sont toujours accompagnées d'un interrogatoire clinique et d'une anamnèse précise pour mesurer le délai entre l'apparition des symptômes (ainsi que leur nature et leur intensité) et la réalisation de la sérologie. **Ces éléments sont capitaux pour pouvoir interpréter correctement les résultats.** En effet, connaissant les étapes et l'exigence de l'immunité humorale, il est aisé de comprendre qu'un test sérologique effectué trop précocement par rapport à la date des premiers symptômes sera trouvé négatif en raison d'une absence d'anticorps au niveau sanguin ou d'une quantité trop faible pour y être détectés.

Une campagne de dépistage systématique des résidents et du personnel de nombreux EHPAD a été effectuée et a permis de dépister des patients complètement asymptomatiques. Pour exemple, sur 5 membres du personnel soignant, le test sérologique a montré une réponse positive pour les IgM, sans aucun symptôme, pas même une fébricule ! En accord avec le médecin coordinateur, nous les avons alors testés en RT-PCR et les 5 tests sont revenus positifs. La sérologie a donc permis, dans ce cas-là, de cibler une recherche de virus sur des patients complètement asymptomatiques.

La sérologie s'inscrit donc, du moins dans un premier temps, comme un outil complémentaire à la recherche directe de virus par RT-PCR.

Schéma représentatif de la cinétique SARS-CoV-2 selon les connaissances actuelles



A l'heure actuelle (19/04/2020), les recommandations des autorités sanitaires et les indications de ces sérologies restent encore à définir précisément. Mais nous pouvons d'ores et déjà souligner les éléments suivants :

- Les tests sérologiques, sauf cas exceptionnels, ne permettent pas de faire un diagnostic précoce d'infection à COVID-19 en raison d'une synthèse retardée d'anticorps par rapport à la précocité de la RT-PCR.
- Par contre, à distance des premiers symptômes (plusieurs semaines) quand ils peuvent être objectivés, la présence d'anticorps permet de mettre en évidence un contact avec le virus.
- Les sérologies permettent, à distance d'une suspicion de contamination, d'objectiver de façon efficace, le contact avec l'agent pathogène.
- A l'heure actuelle, il n'y a pas encore de publication de la part du CNR sur les performances des tests sérologiques disponibles sur le marché français mais les études menées en interne sont satisfaisantes en termes de spécificité et de sensibilité concernant les tests utilisés au sein des laboratoires Biogroup.
- La sérologie, dans la stratégie de déconfinement, même si elle n'est pas encore complètement définie, aura un rôle important à jouer.
- Les performances des tests réalisés en laboratoire sont validées et sont très bonnes.
- L'interprétation des sérologies est effectuée par le biologiste, sur des éléments précis recueillis lors de l'interrogatoire et en lien avec le médecin.
- Les sérologies présentant des profils peu concluants et selon les signes cliniques et l'avis du médecin, pourront être complétées par un test réitératif ou par la recherche directe du virus par RT-PCR.

CONCLUSION

La crise sanitaire que nous traversons a fortement perturbé nos modalités de prise en charge des patients. L'urgence a conduit parfois à s'éloigner de l'organisation de notre chaîne de soins, qui a pourtant fait ses preuves. Il est maintenant important que l'on redonne à chaque professionnel de santé sa place dans cette chaîne : **le laboratoire intervient après que le patient ait été examiné par son médecin et participe à poser un diagnostic à la fois sur des éléments cliniques et biologiques. Remettons le médecin généraliste au centre de la chaîne de soins et le laboratoire à ses côtés.**

La disponibilité de tests rapides ne doit pas être assimilée à leur utilisation sans cadre : il est inquiétant de voir des conseils généraux et des mairies commander ces tests hors indications, hors vérifications.

Biogroup met son expertise aux services des professionnels de santé, de la population et des autorités depuis le début de la crise. Les laboratoires médicaux français sont les garants de la bonne utilisation des tests de diagnostic, ces tests étant choisis pour leurs bonnes performances.

La sérologie n'est pas l'outil parfait, comme tous les outils diagnostics du COVID-19 actuellement à disposition. Mais c'est un nouvel outil mis à la disposition des médecins, qui, bien utilisé, a réellement sa place dans les stratégies de gestion de l'épidémie. Elle est complémentaire de la détection du virus SARS-CoV-2 par RT-PCR.