



Dr GIDENNE Stéphane
Pharmacien spécialiste en Biologie
Administrateur Délégué
des Laboratoires Ketterthill



Dr COITO Sylvie
Médecin spécialiste en Biologie
Laboratoires Ketterthill

AVANT-PROPOS

Should we be ready for the reemergence of SRAS ?

Cette question fut clairement posée dans un article de 2007⁽¹⁾ suite à la pandémie de SARS CoV en 2003. Il qualifiait de bombe à retardement l'éventuelle diffusion d'un coronavirus d'origine animale. Désormais nous pouvons répondre, et malheureusement l'histoire a démontré que non, nous n'étions pas prêts !

Hormis des écrivains comme Deon Meyer (L'année du lion / Fever), des scénaristes (Contagion), qui aurait pu imaginer une telle situation avec de telles conséquences désastreuses ?

Personne n'était préparé à ce que nous vivons actuellement, excepté peut être les pays ayant vécu le SARS de 2003.

Est ce que D Tyrrell et J Almeida auraient pensé un jour sortir de leur anonymat pour leur découverte du 1^{er} coronavirus humain en 1965⁽²⁾. Les coronavirus sont alors étudiés. Les souches endémiques (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 et HKU1) provoquent de simples rhumes.

Oui mais voilà, en 2003 apparaît un nouveau coronavirus responsable d'un Syndrome Respiratoire Aigu Sévère ou SRAS (Severe Acute Respiratory Syndrome). En 2012, un autre coronavirus, le MERS-CoV émerge au Moyen-Orient responsable également de syndrome respiratoire aigu, le MERS (Middle-East Respiratory Syndrome). Et aujourd'hui, le SARS Co-V2 est responsable d'une nouvelle maladie baptisée Covid-19.

Aucun pays n'était prêt à faire face à une pandémie de cette ampleur. Un petit virus a réussi à désorganiser nos sociétés et en particulier nos systèmes de santé.

Tout a commencé il y a peu de temps mais cela semble déjà une éternité.

Fin décembre / début janvier, quelques nouvelles de provenance de Chine annoncent l'émergence potentielle d'un nouveau virus responsable de pneumonie.

En janvier, séquençage du virus qui fait de plus en plus parler de lui. Des images de construction d'hôpitaux de fortune envahissent les écrans. Mais c'est encore loin... Les autorités sanitaires sont vigilantes : on doit penser à ce virus devant des signes respiratoires et de fièvre chez des personnes ayant transité dans cette région à risque.

Février : le virus se rapproche, l'Italie est touchée et le virus s'est glissé dans les valises des retours de vacances.

Mars : Les médias diffusent en boucle le peu d'informations à disposition et l'inquiétude monte.

Une conférence est organisée par la direction de la Santé. L'amphithéâtre au CHL est blindé, tous les médecins sont là en attente d'informations objectives sur l'état des lieux, sur les moyens mis à disposition pour se protéger, pour diagnostiquer leurs patients qui envahissent les salles d'attente. Ils toussent, ont de la fièvre, l'épidémie de grippe n'est pas finie. Que faire ?

Tout s'enchaîne alors très vite, une nouvelle organisation se met en place.

Les laboratoires privés d'analyses médicales sont autorisés à faire des PCR. Les médecins sont encouragés à faire des téléconsultations, les maisons médicales ferment et les centres de soins avancés ouvrent.

De nombreux problèmes sont rencontrés à tout niveau.

Au niveau médical, il faut assurer une prise en charge optimale des patients atteints du Covid-19 tout en évitant une contagion des personnes non atteintes. Mais cette nouvelle maladie entraîne de nombreux questionnements ? Quelles sont les particularités du Covid-19 lorsque les patients souffrent déjà d'autres pathologies. Ou encore comment faire la différence entre les symptômes respiratoires d'un Covid-19 et d'une allergie respiratoire ?

Au niveau des laboratoires, l'explosion des demandes au niveau international provoque des flux tendus d'approvisionnement de tests, d'équipement de protection pour assurer la sécurité du personnel et des patients. Au delà de considérations logistiques, quels tests existent ? Lesquels sont recommandés ?

Il y a une surabondance de publications scientifiques, plus ou moins utiles, certaines données ne sont pas validées. Il faut faire le tri dans cette affluence d'informations. Mais leur lecture et analyse prennent du temps, et le temps manque. Des décisions sont prises, parfois hâtivement, parfois contestées. Tout le monde fait au mieux avec les connaissances mises à leur disposition.

De nombreuses questions restent en suspens à ce jour.

Au niveau médical, on parle de dépistage à grande échelle par l'utilisation de tests sérologiques. Quelle est la meilleure stratégie d'utilisation de ces tests ? Comment interpréter les résultats positifs ou négatifs dans un contexte où la prévalence de la maladie est inconnue, où l'on ne connaît pas la durée de persistance des anticorps ni s'ils sont immunisants. Se pose également la question du traitement. Des polémiques alimentent les médias, des essais thérapeutiques plus discrets sont en cours en attendant le graal, le vaccin.

Au niveau de la société, beaucoup d'interrogations également. Comment sortir du confinement en toute sécurité ? Comment reprendre nos activités professionnelles notamment médicales sans danger ? Comment éviter (ou prévoir ?) une deuxième vague ?

Désormais, il faut apprendre à vivre avec ce virus qui a chamboulé nos habitudes depuis quelques mois. Notre manière de vivre est et restera impactée. Nous devons nous adapter à ce changement, apprendre à mieux connaître le virus, apprendre également sur notre façon d'avoir appréhendé ces bouleversements.

Ce numéro exceptionnel de K-KLINIK apportera certainement de nombreux éclaircissements sur cette nouvelle maladie.

Bonne lecture.

(1) Cheng VCC et coll. : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. Clin Micro-biol Rev, 2007; 20(4): 660-694.
(2) Mahase E. Covid-19 : Coronavirus was first described in the BMJ in 1965. BMJ. 2020 Apr 16;369:m1547. doi: 10.1136/bmj.m1547

CORONAVIRUS SARS-CoV-2 (COVID-19)

K-KLINIK

EN DATE DU 21/04/2020

OÙ RÉALISER LES TESTS COVID PAR PCR ?

KETTERTHILL BELVAL

Plateau Technique

(8, av. du Swing,
L-4367 Belvaux)

Horaires d'ouverture :

Lu-Ve de 7h à 17h

KETTERTHILL LUXEMBOURG

- CLOCHE D'OR

(14, r. Charles Darwin
L-1433 Luxembourg,

Entrée Boulevard
Kockelscheuer)

Horaires d'ouverture :

Lu-Ve de 11h à 16h

CSA

ESCH-BELVAL

Le Laboratoire
Ketterthill effectue
une permanence
du lundi au dimanche
de 8h à 20h
au Centre de Soins
Avancés (CSA)
de Esch-Belval situé
à la Rockhal.

Durant cette
période,
notre équipe
de biologistes
reste à votre
écoute
**7j/7 de
7h à 20h.**

KETTERTHILL AU SERVICE DES PATIENTS

1. Respect des recommandations en vigueur du Ministère de la santé,

**2. Ouverture de 2 centres EXCLUSIVE-
MENT dédiés** aux patients dont le médecin a demandé une recherche de Coronavirus,

3. Renforcement des règles sanitaires (hygiène et sécurité) dans tous les centres de prélèvement Ketterthill et par le Service Mobilité à domicile,

4. Distribution d'Équipements de Protection Individuels (EPI) afin de garantir la protection des préleveurs et celles des patients avec suspicion de COVID-19,

5. Sensibilisation des préleveurs au COVID-19 par des formations personnalisées,

→ **Prise en charge spécifique des patients suspects de COVID-19.**

KETTERTHILL AU SERVICE DES MÉDECINS

Chaque médecin est appelé individuellement par un biologiste afin de communiquer les résultats de PCR positifs.

PARTICIPATION À L'ÉTUDE CON-VINCE En tant que laboratoire privé, le Laboratoire Ketterthill participe à l'étude CON-VINCE* lancée le 16/04/2020 ayant pour but l'évaluation de la prévalence du COVID-19 au sein de la population luxembourgeoise.

*Communiqué du 08/04/2020 : https://gouvernement.lu/fr/actualites/toutes_actualites/communiques/2020/04-avril/08-etude-convince.html



VALIDATION DES TESTS SÉROLOGIQUES

→ **Étude multicentrique des tests sérologiques et antigéniques :**

- Au Luxembourg
- En France
- En Belgique

→ **Étude au Laboratoire Ketterthill** afin de proposer le test le plus performant* et la meilleure stratégie d'utilisation.

La validation est basée sur des critères objectifs :

- Vérification des données du fabricant
- Détermination de la sensibilité clinique
- Détermination de la spécificité et éviter les faux positifs
- Détermination de la VPP et VPN
- PCR positive ou négative avec forte suspicion clinique / Signes cliniques ou non / Recherche indispensable de faux positifs (interférence ?) / Cinétique des anti-corps

*La HAS a élaboré un cahier des charges définissant les modalités.

KETTERTHILL

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

8, avenue du Swing
L-4367 Belvaux

T (+352) 488 288-1
F (+352) 488 288-306

E info@ketterthill.lu
www.ketterthill.lu

DOSSIER K-KLINIK



Dr GIDENNE Stéphane
Pharmacien spécialiste en Biologie
Administrateur Délégué
des Laboratoires Ketterthill



Dr COITO Sylvie
Médecin spécialiste en Biologie
Laboratoires Ketterthill

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU SARS COV-2

L'actualité est riche et les données présentées ne sont valables qu'au 21 / 04 / 2020.

20

Ce document d'information reprend les informations scientifiques publiées à la date de rédaction.

Il est susceptible de modifications en fonction de nouvelles connaissances biomédicales établies par la communauté scientifique.

L'absence de spécificité des signes cliniques et des paramètres biologiques associés à une contagiosité avérée du virus, multiplié par l'angoisse suscitée par les médias, conduisent à une demande accrue de tests de la part des médecins mais aussi des patients eux-mêmes qui souhaitent être rassurés.

Nous sommes confrontés à de nouvelles questions et de nouveaux défis concernant ce nouveau virus. Comment le détecter ? Quand le tester ? Qui tester ? À quelle fréquence faut-il faire le test ? Et comment interpréter les résultats ?

Pour y répondre, il faut déjà comprendre quels tests sont à disposition des laboratoires et dans quelles circonstances ils sont utiles.

Le monde idéal

Hypothétiquement, si toute la population mondiale pouvait être testée d'un seul coup, avec des tests offrant une spécificité et une sensibilité de 100 %, nous pourrions être en mesure d'identifier tous les individus infectés et les sujets sains.

Les personnes asymptomatiques et modérément atteintes pourraient être mises en quarantaine pour éviter la propagation du virus. Les personnes gravement malades seraient prises en charge et isolées dans des établissements de soins

C'est ce qu'on aimerait tous, mais la réalité est loin de cette utopie.

Quels sont les tests diagnostiques ?

Il existe deux grandes catégories de tests SARS-CoV-2 : les tests qui mettent en évidence le virus, et les tests sérologiques qui eux mettent en évidence la réaction immunitaire vis-à-vis du virus.

Certaines analyses ne sont réalisées qu'en centres de référence. C'est le cas de la culture cellulaire du virus et du séquençage viral. Il est utile de séquencer les souches virales en circulation à la recherche d'éventuelles mutations. Cela permet de suivre la pathogénicité du virus et de détecter des mutants qui pourraient rendre obsolètes les tests diagnostiques « de routine » réalisés dans les laboratoires.

En revanche, aujourd'hui, 21 avril 2020, le seul test mis à disposition et validé est un test de biologie moléculaire. La technique RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) détecte actuellement le génome viral.

L'autre catégorie de tests dont on entend énormément parler en ce moment sont les tests sérologiques. Ces tests vont détecter la réaction de l'hôte au virus par la mesure de la production d'anticorps par les lymphocytes. A noter que ces tests ne sont pas aujourd'hui à la disposition des laboratoires.

L'objectif est ici d'expliquer quels tests sont mis à disposition, comment les interpréter, et quels sont leurs avantages et leurs limites.

DOSSIER K-KLINIK



KETTERTHILL

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

KETTERTHILL

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

Détection de l'ARN viral par PCR

Le virus a été séquencé en janvier 2020. Dès lors, les firmes ont développé rapidement des PCR.

Les techniques de biologie moléculaire restent le goldstandard pour faire actuellement le diagnostic.

Des chiffres variables...

Le taux de positivité des PCR dépend de nombreux paramètres : de la nature du prélèvement, du moment du prélèvement, et de la population testée.

Ainsi, le taux de positivité des PCR varie de 38 % si on sélectionne des patients symptomatiques ou en contact avec des malades (1) à 66.7 % si on sélectionne des patients symptomatiques 7 jours après le début des symptômes (2).

Des cas de patients asymptomatiques avec PCR positives ont été rapportés, mais on ne connaît pas actuellement le pourcentage de ces patients.

Quels prélèvements ?

Les coronavirus sont des virus à tropisme respiratoire ; donc les prélèvements visent à récupérer des cellules infectées au niveau de voies respiratoires hautes en ambulatoire voire des voies respiratoires basses en cas d'hospitalisation en soins intensifs.

L'importance du geste

Il faut aller chercher le virus là où il se cache. Les recommandations préconisent un prélèvement naso-pharyngé pour le dépistage.

Des images sont bien plus efficaces qu'une description : <https://www.youtube.com/watch?v=DVJNWefmHjE>



Cependant, on peut retrouver le virus dans différents échantillons biologiques. En effet, dans une étude du Jama, les auteurs ont retrouvé le virus dans les prélèvements pharyngés dans 32 % des cas (126 / 398), mais aussi dans les expectorations (72 / 104 ; 72 %), les écouvillonnages nasaux (5 / 8 ; 63 %) ; les biopsies bronchiques (6 / 13 ; 46 %) ; les selles (44 / 153 29 %) et le sang (3 / 307 ; 1 %). Aucun échantillon urinaire ne s'est avéré positif (3).

Cependant, actuellement, il est recommandé de rechercher le virus dans des frottis des voies respiratoires hautes en ambulatoire.

Quand détecter l'ARN viral ? Quelle est sa cinétique ?

L'ARN viral serait présent peu après l'infection sans être toutefois détectable à ce stade. Il faut un minimum de charge virale pour que les techniques de biologie moléculaire puissent amplifier le virus.

Le virus peut être identifié dans des échantillons des voies respiratoires 1 à 2 jours avant l'apparition des symptômes. Puis, en phase symptomatique, la charge virale augmente de façon importante, avec un pic à J10 (4) avant de diminuer progressivement, jusqu'à disparaître.

On peut retrouver du virus pendant 20 j dans les prélèvements oropharyngés, et plus longtemps, jusqu'à 37 jours, dans les prélèvements nasopharyngés (5,6).

Ainsi, le risque de vouloir dépister trop précocement est d'obtenir des résultats négatifs faussement rassurant. En cas de résultat faux négatif, les patients se croient indemnes de l'infection. Cependant ils sont contagieux. De plus en cas d'apparition de signes cliniques dans les jours qui suivent, ils pourraient penser qu'il s'agit d'une autre étiologie. D'autres mettront aussi en cause les résultats du labo (5,6). D'où une extrême prudence à avoir quant à la prescription adaptée des tests PCR et à l'interprétation selon le contexte clinique.

Quels facteurs influent la charge virale ?

L'excrétion virale est mal connue. De nombreux articles ont démontré que certains patients avaient des résultats de PCR négatifs au cours de leur convalescence, mais qui se repositivaient dans le temps (7, 8).

Le vieillissement a également été associé à une charge virale plus élevée, qui, concomitante aux symptômes, suggère une contagiosité précoce (9).

La charge virale peut être un marqueur potentiellement utile pour évaluer la gravité et le pronostic de la maladie : une étude récente a indiqué que les charges virales dans les cas graves étaient jusqu'à 60 fois plus élevées que dans les cas légers (10).

La technique

Les RT-PCR nécessitent une phase d'extraction de l'ARN, une phase de reverse transcription de l'ARN en ADN, puis d'amplification. Le processus complet dure entre 3 et 5 heures. Le laboratoire Ketterthill a validé sa technique en comparant ses 1^{ers} échantillons positifs et négatifs avec le LNS.

DOSSIER K-KLINIK



KETTERHILL

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

KETTERHILL

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

Différentes cibles sont amplifiées simultanément (un gène de la famille des bêta-coronavirus et des gènes spécifiques du SARS CoV2). De plus, un témoin d'inhibiteur de PCR est systématiquement réalisé. Cette technique est très sensible.

Un algorithme, selon les cibles amplifiées, permet de rendre un résultat négatif, positif, ou douteux.

Lorsque toutes les cibles ne sont pas amplifiées, le résultat est rendu douteux. Cela peut être dû à une charge virale insuffisante. En fonction du contexte clinique, il peut être justifié de refaire un prélèvement.

Un résultat négatif doit toujours être interprété selon la symptomatologie clinique, car un résultat négatif n'exclut pas une infection (phase d'excrétion basse, cinétique virale...). La clinique doit orienter les décisions d'isolement.

22

De plus, la détection d'ARN viral n'équivaut pas à un virus vivant, et ainsi la présence d'ARN viral ne signifie pas nécessairement que le virus est contagieux.

Ainsi, la PCR reste le test de référence, mais doit être interprétée avec prudence.

Désormais, tous les regards se portent sur les tests rapides et les sérologies à la recherche des anticorps synonymes de contact avec le virus.

De nombreux messages encourageants sont actuellement relayés. Cependant, il est nécessaire de clarifier certains points d'importance.

Quels tests sont disponibles ? Quelle est leur fiabilité (sensibilité ? spécificité ? valeur prédictive positive ? négative ?) ? Quelle est la cinétique des anticorps ? Aujourd'hui, nous ne disposons pas de données fiables pour répondre à ces questions.

De très nombreux fournisseurs proposent des sérologies et des tests rapides (TROD). Mais, avant de proposer ces tests en routine, les biologistes doivent les valider !

Rappelons rapidement la situation des Espagnols qui ont acheté 650 000 tests rapides chinois ... totalement inefficaces.

TROD ou tests rapides

L'actualité est riche avec l'apparition sur les marchés de tests rapides aussi appelés TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique). Il s'agit de dispositifs permettant théoriquement la détection rapide des maladies infectieuses.

L'objectif des tests rapides est de dépister les patients au moment de la consultation sans avoir recours au laboratoire. Le test est rapide pris isolément, mais n'est pas adapté à un dépistage de masse. La valeur prédictive positive et négative de tout test diagnostique dépend de la situation épidémiologique ainsi que de la sensibilité et de la spécificité cliniques du test. A l'heure actuelle, l'OMS n'a pas recommandé l'utilisation de ces tests pour le diagnostic. Les dispositifs d'autotest doivent encore être entièrement validés.

On distingue des TROD avec recherche d'antigène pour faire un diagnostic rapide d'une infection aiguë et des TROD à la recherche d'anticorps (de type IgG et IgM le plus souvent) pour faire un diagnostic ou vérifier une convalescence.

TROD Antigène

Un peu de mathématique...

Les tests antigéniques proposés aujourd'hui ont des sensibilités annoncées autour de 60 %. Soyons prudents, quant à l'interprétation de cette sensibilité. Elle a été calculée sur le nombre de patients ayant un TROD positif parmi la population COVID-19 positive en PCR.

Sur 100 malades confirmés, une sensibilité de 60 % signifie que le test est capable de détecter 6 cas sur 10.

Dans une population symptomatique de 100 personnes, le taux de test SARS CoV-2 positif en PCR varie de 38 % à 67 % selon le contexte clinique.

Ainsi, avec un taux de 38 % à 67 % de positivité, le test va détecter 23 personnes / 100 (60 % x 38 %) à 40 personnes / 100 (60 % x 67 %).

Donc, 23 à 40 malades sur 100 seront correctement dépistés positives ... mais entre 15 et 27 seront déclarés négatives tout en portant le virus, le diffusant sans inquiétude (11) si aucunes informations n'accompagnent le résultat.

Au Luxembourg, le taux de positivité des PCR est autour de 12 % dans la population testée. Un TROD avec une sensibilité de 60 % retrouvera 7 personnes /100, mais rendra négatifs 5 malades. D'où une extrême prudence quant à l'interprétation des chiffres annoncés. Utiliser un TROD seul en diagnostic peut être dangereux.

L'intérêt de ce test est de pouvoir savoir rapidement si un patient à risque est atteint par le virus. Ainsi, on peut envisager l'utilisation des TROD Antigène dans des populations à haut risque (maisons de soins par exemple) en phase épidémique. Les cas positifs ne nécessitent pas d'investigations supplémentaires, tandis qu'un TROD négatif doit être suivi par des tests complémentaires en PCR. Il n'est pas raisonnable d'envisager ce genre de test sur une population asymptomatique sans prise en charge des résultats négatifs.

TROD Sérologie

Les TROD sérologiques sont-ils utiles ? Tout dépend des performances des tests.

Le principe des tests rapides sérologiques est de mettre en contact des antigènes du virus ou de synthèse avec les anticorps du patient. Les performances du kit sont dépendantes de la qualité de l'antigène choisi, qui « accrochera » plus ou moins bien les anticorps. L'incubation Ag/Ac est courte : soit il y a de nombreux anticorps (non anti-SARS-CoV-2) qui vont rapidement se lier aux antigènes, mais avec un manque possible de spécificité, soit les anticorps sont affins et vont s'accrocher spécifiquement à l'antigène. Le résultat sera dans ces 2 cas positif, mais dans le 1^{er} cas, il pourra s'agir d'anticorps non spécifiques.

DOSSIER K-KLINIK



KETTERTHILL

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

L'autre risque est un manque de sensibilité, les anticorps n'ayant pas eu le temps de se lier aux antigènes pendant la courte incubation.

Il peut être dangereux qu'une personne se croyant immunisée / protégée ou non infectée arrête les mesures d'hygiène et de protection et contamine ainsi son entourage. L'information accompagnant les résultats est primordiale. Les données actuelles sont insuffisantes pour répondre si ces tests sont vraiment performants. Le risque de voir apparaître de nouveaux clusters est réel.

Sérologie

Et quelle est la place de la sérologie dans le diagnostic du SARS CoV-2 ? On attend beaucoup de la détection de la réponse immunitaire afin de définir la population ayant été en contact avec le virus.

Des tests sérologiques sont en cours de développement, et la collecte d'échantillons de sérum au début des symptômes, ou au stade de la convalescence, sera utile pour les études séro-épidémiologiques. Plusieurs tests commerciaux de détection et de sérologie du SARS CoV-2 sont sur le marché, mais les informations sur leurs performances cliniques sont encore limitées. La validation des tests commerciaux est une priorité.

Quand les anticorps apparaissent-ils ? Quelle est leur cinétique ?

Les données sont actuellement pauvres.

Les 1^{res} publications sur la sérologie SARS CoV-2 montrent que l'apparition des anticorps semble assez rapide après le début des symptômes.

Les IgM apparaîtraient en 3 à 6 jours et disparaîtraient en 2 semaines (5, 12, 13), tandis que les IgA apparaîtraient en 5 j (3-6)(13) et les IgG entre 5 et 8 j (5 ; 12), voir même 14 j (13).

La séroconversion IgM apparaîtrait dans 85.4 % des cas, celle des IgA dans 92.7 % et les IgG dans 77.9 % (13).

En tout cas, pas dans 100 % des cas... alors là aussi, prudence.

Pour l'équipe de Guo, 5.5 j après le début des symptômes, la détection des IgM est meilleure que la PCR, et l'association IgM +PCR permettrait de détecter 98.6 % des cas comparé à la PCR seule (51.9 %) (13).

La présence d'anticorps conjointement à une PCR positive montre bien que la présence d'anticorps peut être concomitante avec une excrétion virale encore active.

KETTERTHILL

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

À qui ces tests s'adressent-ils ?

L'apparition des anticorps est retardée par rapport à la PCR.

Ces tests sérologiques sont intéressants pour plusieurs raisons :

- Ils pourraient être utiles à la population qui a des symptômes parfois atypiques depuis plus de 7 jours.
- Les professionnels exposés (santé, services essentiels) pourraient rapidement savoir s'ils ont été en contact avec le virus ou non.
- Etude séro-épidémiologique de la réelle incidence des cas.
- Enfin, en cas d'un hypothétique vaccin, la sérologie permettrait de voir le statut pré-vaccinal.
- Actuellement, ces tests sérologiques doivent être validés avant la mise en routine dans les laboratoires.

Y a-t-il des « faux positifs » et des « faux négatifs » ?

Des études sont en cours afin de préciser la cinétique d'apparition des anticorps depuis la date d'apparition des signes cliniques, et de vérifier la performance des tests, c'est-à-dire d'évaluer le risque de faux positifs et de faux négatifs.

Le risque d'un faux positif est possible. De nombreux virus de la famille coronavirus circulent, mais sont beaucoup moins graves que le SARS-CoV-2 et peuvent interférer. De plus, un test faussement positif peut laisser penser à une protection même, s'il n'y a pas de preuves que les anticorps sont immunisants.

Un résultat négatif peut être lié à une réponse immunitaire plus faible, liée à l'âge, à des pathologies dysimmunitaires. Le résultat pourra également être négatif si le prélèvement sanguin est réalisé trop tôt avant que la réponse immunitaire n'ait eu le temps de débiter. Ainsi, un test peut être négatif malgré un contact prouvé avec le virus. Il est donc important de connaître le statut immunitaire de son patient et de ne pas faire le prélèvement trop tôt après le début des symptômes.

Le type de prélèvement, le moment du prélèvement et le contexte associés aux signes cliniques sont primordiaux pour évaluer au mieux la situation infectieuse du patient.

Les anticorps sont-ils protecteurs ?

On ne dispose pas encore de données suffisantes pour affirmer que les anticorps spécifiques produits par le système immunitaire après une infection sont effectivement protecteurs.

Les 1^{res} données incitent à la prudence. Il semblerait que des patients qui guérissent ne développeraient pas suffisamment d'anticorps pour qu'ils aient une chance d'être protecteurs. Le

DOSSIER K-KLINIK



KETTERTHILL

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

KETTERTHILL

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

risque d'une nouvelle infection ou d'une réactivation ne peut être écarté.

L'étude clinique française CoviPlasm devrait apporter rapidement la réponse sur le caractère neutralisant des anticorps. Cette étude consiste à injecter du plasma thérapeutique aux malades.

Les questions qui subsistent

- Quel anticorps doser ? Les IgG seuls pour évaluer la prévalence du virus dans la population générale ?
- Doit-on réaliser systématiquement les IgA ou IgM (apparition plus précoce que les IgG) aux IgG pour augmenter la sensibilité ? Tout dépend de la question posée. Veut-on savoir s'il s'agit d'une infection récente avec symptomatologie atypique ? Ou veut-on savoir si le patient a été en contact avec le virus ?
- Faut-il doser conjointement les anticorps et faire une PCR pour augmenter la détection ?

- En espérant que les anticorps sont protecteurs, quelle est leur durée de persistance ?

En conclusion des tests sérologiques:

Les données sont valables au 14/04/2020.

- La présence d'anticorps IgG ne garantit pas que le patient n'est pas infectant.
- Le titre des anticorps n'est pas corrélé à priori avec la sévérité de l'infection.
- Il existe une grande variabilité d'apparition des anticorps selon les patients.
- Un résultat positif signe le plus souvent un contact spécifique avec le virus.
- Les performances des tests sérologiques sont meilleures s'ils sont réalisés au-delà de 15 jours après le début des symptômes.
- Il est très difficile d'estimer le nombre de patients asymptomatiques. L'étude CON-VINCE devrait permettre d'apporter des éclaircissements sur le nombre de patients asymptomatiques au Luxembourg.

24

Référence :

1. Liu R et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar 7 ;505:172-175. doi: 10.1016 / j.cca.2020.03.009.
2. Zhao J et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28. pii: ciaa344. doi: 10.1093 / cid / ciaa344.
3. Wang W et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 Mar 11. doi: 10.1001 / jama.2020.3786.
4. Zou L et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19 ;382(12):1177-1179. doi: 10.1056 / NEJMc2001737.
5. Loeffelholz MJ et al. Laboratory Diagnosis of Emerging Human Coronavirus Infections - The State of the Art. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Mar 20:1-26. doi: 0.1080 / 22221751.2020.1745095.
6. Fei Zhou TY et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 March 9, 2020.
7. Chen D et al. Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 5. pii: S1201-9712(20)30122-3. doi: 10.1016 / j.ijid.2020.03.003.
8. Xing Y et al. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020 *Euro Surveill*. 2020 Mar ;25(10). doi: 10.2807 / 1560-7917.ES.2020.25.10.2000191.
9. To KK, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 2020 / 03 / 23.
10. Liu Y et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 2020 / 03 / 19 / .
11. Nguyen T et al. 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Paving the Road for Rapid Detection and Point-of-Care Diagnostics. *Micromachines (Basel)*. 2020 Mar 14 ;11(3). pii: E306. doi: 10.3390 / mi11030306.
12. Li Z et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol*. 2020 Feb 27. doi: 10.1002 / jmv.25727.
13. Guo L et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 21. pii: ciaa310. doi: 10.1093 / cid / ciaa310.
14. Van Doremalen N et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 (Correspondence). *N Engl J Med* 2020 ;publication avancée en ligne le 17 mars .DOI: 10.1056 / NEJMc2004973

CORONAVIRUS SARS-CoV-2 (COVID-19)

K-KLINIK

EN DATE DU 21/04/2020

OÙ RÉALISER LES TESTS COVID PAR PCR ?

KETTERHILL BELVAL

Plateau Technique

(8, av. du Swing,
L-4367 Belvaux)

Horaires d'ouverture :

Lu-Ve de 7h à 17h

KETTERHILL LUXEMBOURG - CLOCHE D'OR

(14, r. Charles Darwin
L-1433 Luxembourg,
Entrée Boulevard
Kockelscheuer)

Horaires d'ouverture :

Lu-Ve de 11h à 16h

CSA ESCH-BELVAL

Le Laboratoire
Ketterthill effectue
une permanence
du lundi au dimanche
de 8h à 20h
au Centre de Soins
Avancés (CSA)
de Esch-Belval situé
à la Rockhal.

Durant cette
période,
notre équipe
de biologistes
reste à votre
écoute
**7j/7 de
7h à 20h.**

KETTERHILL AU SERVICE DES PATIENTS

1. Respect des recommandations en vigueur du Ministère de la santé,

**2. Ouverture de 2 centres EXCLUSIVE-
MENT dédiés** aux patients dont le médecin
a demandé une recherche de Coronavirus,

3. Renforcement des règles sanitaires (hygiène et sécurité) dans tous les centres de prélèvement Ketterthill et par le Service Mobilité à domicile,

4. Distribution d'Équipements de Protection Individuels (EPI) afin de garantir la protection des préleveurs et celles des patients avec suspicion de COVID-19,

5. Sensibilisation des préleveurs au COVID-19 par des formations personnalisées,

→ **Prise en charge spécifique des patients suspects de COVID-19.**

KETTERHILL AU SERVICE DES MÉDECINS

Chaque médecin est appelé individuellement par un biologiste afin de communiquer les résultats de PCR positifs.

PARTICIPATION À L'ÉTUDE CON-VINCE En tant que laboratoire privé, le Laboratoire Ketterthill participe à l'étude CON-VINCE* lancée le 16/04/2020 ayant pour but l'évaluation de la prévalence du COVID-19 au sein de la population luxembourgeoise.

*Communiqué du 08/04/2020 : https://gouvernement.lu/fr/actualites/toutes_actualites/communiques/2020/04-avril/08-etude-convince.html



VALIDATION DES TESTS SÉROLOGIQUES

→ **Étude multicentrique des tests sérologiques et antigéniques :**

- Au Luxembourg
- En France
- En Belgique

→ **Étude au Laboratoire Ketterthill** afin de proposer le test le plus performant* et la meilleure stratégie d'utilisation.

La validation est basée sur des critères objectifs :

- Vérification des données du fabricant
- Détermination de la sensibilité clinique
- Détermination de la spécificité et éviter les faux positifs
- Détermination de la VPP et VPN
- PCR positive ou négative avec forte suspicion clinique / Signes cliniques ou non / Recherche indispensable de faux positifs (interférence ?) / Cinétique des anti-corps

*La HAS a élaboré un cahier des charges définissant les modalités.

KETTERHILL

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

8, avenue du Swing
L-4367 Belvaux

T (+352) 488 288-1
F (+352) 488 288-306

E info@ketterthill.lu
www.ketterthill.lu