



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID- 19

Validé par le Collège le 14 mai 2020

Descriptif de la publication

Titre	Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, auto-tests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19
Méthode de travail	Compte tenu du contexte d'urgence sanitaire, recherche non systématique de la littérature associée à la position d'un groupe de travail (experts) et d'un groupe d'appui (parties prenantes)
Objectif(s)	Évaluation des indications des tests sérologiques rapides détectant les anticorps anti-SARS-CoV-2.
Cibles concernées	Professionnels de santé, patients, industriels, institutionnels
Demandeur	Ministère des Solidarités et de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Cédric Carbonneil (chef de service)
Recherche documentaire	Systématique
Auteurs	Patricia Minaya Flores (cheffe de projet), Andrea Lasserre (cheffe de projet), Nadia Zeghari-Squalli (adjointe chef de service), Cédric Carbonneil (chef de service), Michèle Morin-Surroca (cheffe de service), Suzie Dalour (assistante)
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 14 mai 2020
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé – Service communication information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mai 2020 – ISBN :

Sommaire

Contexte	4
1. Méthode d'évaluation	7
1.1. Recherche documentaire systématique	7
1.2. Sélection des publications analysées	7
1.3. Groupes de travail et groupe d'appui	8
2. Résultats de l'évaluation	9
2.1. Performances diagnostiques des tests sérologiques rapides d'après la littérature	9
2.2. Prise en compte des évaluations de performances des tests sérologiques rapides réalisées en contexte français par le CNR	18
2.3. Indications des tests sérologiques rapides dans la prise en charge de la maladie COVID-19	18
2.4. Place des TDR dans la prise en charge de COVID-19	21
2.5. Place des TROD dans la prise en charge de COVID-19	21
2.6. Place des autotests dans la prise en charge de COVID-19	24
Conclusion générale	25
Table des annexes	27
Références bibliographiques	31
Participants	32
Abréviations et acronymes	33

Contexte

La présente évaluation a pour objectif de définir la place des tests sérologiques unitaires rapides dans la prise en charge de la maladie COVID-19.

Ce rapport est le troisième volet d'une évaluation plus large portant sur les tests sérologiques détectant les anticorps anti-SARS-CoV-2. Les deux premiers volets ont d'ores et déjà été publiés :

- Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 (publié le 16 avril 2020)¹ ;
- Place des tests sérologiques automatisables (ELISA) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19 (publié le 02 mai 2020)².

Pour rappel :

- **Après avoir été infectés par le SARS-CoV-2, la plupart des individus développerait une réponse immunitaire objectivable par la production d'anticorps dirigés contre le virus.**
- **Les tests sérologiques ne permettent pas de statuer si la personne est contagieuse ou pas.**
- **Les personnes ayant été en contact avec le virus, qui ont éliminé le virus et qui ne présentent plus de symptômes sont considérées comme guéries, comme pour toute infection virale aiguë.**
- **Toutefois, la présence d'anticorps n'est pas synonyme de protection immunitaire, ou immunité. En effet, si la présence d'anticorps neutralisants a pu être observée chez certains patients, il n'existe pas encore de corrélat de protection. Une protection certaine à moyen terme, durable ou définitive n'est pas garantie.**
- **La survenue de réinfection ou de réactivation du virus n'est donc pas à exclure en l'état actuel des connaissances, comme c'est le cas pour d'autres coronavirus. Si le risque de développer des formes graves en cas de réinfection serait très faible, une personne présentant des anticorps serait susceptible d'être réinfectée et donc de contaminer son entourage.**

Par conséquent, à ce jour, les tests sérologiques ont une place dans la surveillance épidémiologique, dans l'identification des personnes étant ou ayant été en contact avec le virus (en complément de la RT-PCR qui reste le test de première intention pour le diagnostic de la phase aiguë du COVID-19) mais pas pour identifier les personnes potentiellement protégées contre le virus.

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/cahier_des_charges_test_serologique_covid19.pdf

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf

Détection d'anticorps anti-SARS-CoV-2 par tests sérologiques

La sérologie permet la mesure qualitative ou semi-quantitative (titration) de la production d'anticorps produits par l'organisme contre le virus. La sérologie peut être réalisée au moyen de tests automatisables (de type *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) par exemple) ou de tests unitaires rapides (généralement immunochromatographiques). Seuls les tests ELISA peuvent être qualitatifs ou semi-quantitatifs, les tests unitaires étant uniquement qualitatifs.

Tests unitaires rapides

L'encadrement des tests utilisés en biologie médicale repose sur une réglementation européenne (directive 98/79/CE) transposée dans le Code de la santé publique qui ne doit pas être ignorée dans le contexte. Ces tests sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV), qui doivent être marqués CE selon les exigences de la directive. Il est toutefois rappelé que la Commission Européenne, dans ses recommandations du 15 avril 2020 sur les tests diagnostiques *in vitro* COVID-19 et leurs performances, indique que les Etats membres peuvent, à titre exceptionnel et dans l'intérêt de la protection de la santé, autoriser la commercialisation de tests ne disposant pas du marquage CE.

La Commission Européenne a également recommandé de réaliser une validation additionnelle des performances cliniques. Dans cet esprit, et suite aux recommandations formulées par la HAS dans le cahier des charges, les tests sérologiques sont préalablement évalués par le Centre national de référence des virus des infections respiratoires (dont la grippe) avant tout achat/utilisation.

Les tests rapides peuvent être classés comme suit :

- **test de diagnostic rapide (TDR)** lorsqu'il est utilisé par un laboratoire de biologie médicale (LBM) comme défini par l'article L.6211-1 du Code de la santé publique. Conformément à l'article L.6211-2, cet examen de biologie médicale (EBM) se déroule en trois phases : pré-analytique, analytique et post-analytique. Cette dernière phase comprend « la validation, l'interprétation contextuelle du résultat ainsi que la communication appropriée du résultat au prescripteur et, dans les conditions fixées à l'article L. 1111-2, au patient, dans un délai compatible avec l'état de l'art. La réalisation au sein d'un LBM garantit également la traçabilité des résultats, que ce soit à l'échelon individuel ou populationnel ;
- **test rapide d'orientation diagnostique (TROD)** lorsqu'il est réalisé en dehors d'un LBM « par un professionnel de santé ou par du personnel ayant reçu une formation adaptée et relevant de structures de prévention et associatives ou du service de santé des armées ». Ces tests ne sont pas des examens de biologie médicale (EBM). En effet, d'après l'article L.6211-3 du Code de la santé publique, « ne constituent pas un examen de biologie médicale un test, un recueil et un traitement de signaux biologiques, à visée de dépistage, d'orientation diagnostique ou d'adaptation thérapeutique immédiate ». Ces tests sont réalisés sous la responsabilité de ceux qui le réalisent, sans obligation de compte-rendu de résultats. La traçabilité individuelle ou populationnelle n'est donc pas garantie. Les TROD sont soumis à la publication d'un arrêté ministériel pour être réalisés. Les TROD sont marqués CE conformément à la directive 98/79/CE, soit en automarquage, soit certifiés par un organisme notifié selon le paramètre biologique considéré (par exemple, les TROD VIH, VHB, VHC sont

certifiés par un organisme notifié). Pour le SARS-CoV-2, le marquage CE est octroyé par automarquage par le fabricant ;

- **autotest** : test rapide de dépistage pour lequel le prélèvement, la lecture et l'interprétation des résultats sont réalisés par l'individu lui-même, dans un environnement domestique. Il n'y a pas de traçabilité des résultats obtenus par autotests. Ces derniers ne sont pas des EBM et sont vendus en officine après obtention du marquage CE octroyé par un organisme notifié.

Enjeux du recours aux tests rapides

Médicaux

Les enjeux médicaux des tests sérologiques rapides, tout comme ceux des tests sérologiques automatisables, sont de deux ordres :

- leur utilisation à titre individuel dans une démarche diagnostique (en cas de diagnostic initial non concluant ? De diagnostic de rattrapage ? De diagnostic étiologique à distance ?) ;
- leur utilisation à titre populationnel au sein d'enquêtes épidémiologiques.

Il conviendra également de positionner les tests sérologiques rapides vis-à-vis des tests automatisables (ELISA) dans la stratégie de prise en charge.

Sociétaux

Il y a une forte attente sociétale et médiatique sur l'utilisation des tests rapides pour le diagnostic de l'immunité COVID-19 et une grande confusion existe quant à leur utilité et à leurs différentes modalités d'utilisation (TDR, TROD, autotest). De plus, de nombreuses initiatives d'achat de tests rapides au niveau de collectivités, de conseils départementaux et régionaux, ont été annoncées pour démarrer des diagnostics immunologiques avec des méthodes qui n'ont pas encore fait toute la preuve de leur efficacité.

Il y a donc une forte attente des professionnels de santé sur l'évaluation des tests rapides par les Centres nationaux de référence (CNR).

Santé publique

Les enjeux de santé publique liés aux études séro-épidémiologiques et au diagnostic sérologique du COVID-19 nécessitent de privilégier l'utilisation des examens de biologie médicale dont la performance clinique est optimale.

Toutefois, afin d'élargir si besoin l'accès aux tests sérologiques rapides, un recours à d'autres modalités d'utilisation de tests rapides (TROD et/ou autotest) avec un niveau optimal de performances cliniques pourrait également être envisagé sous réserve d'une utilité clinique démontrée (place dans la stratégie diagnostique et pertinence de l'utilisation).

Organisationnels

Les choix de tests considérés comme pertinents à l'issue de l'évaluation auront un impact organisationnel majeur que ce soit en fonction du type de tests choisis (qualitatif et/ou semi-quantitatif) ou de l'effecteur 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 (TROD)).

1. Méthode d'évaluation

1.1. Recherche documentaire systématique

Une recherche systématique des études a été effectuée dans la base *Medline/Pubmed* à la date du 05 mai 2020, sans précision de date de début, sur les publications en français et en anglais avec les termes suivants (dans tous les champs) :

- 2019-nCoV OR COVID-19 OR SARS-CoV-2
AND
- serology OR immunity OR antibod* OR IgG OR IgM OR elisa
AND
- test*

Une veille a été réalisée jusqu'au 12 mai 2020.

Les études publiées seulement en *pre-print* et pas encore dans des revues avec un comité de lecture n'ont pas été incluses. Il est aussi important de souligner que de nombreuses études sont actuellement en cours.

1.2. Sélection des publications analysées

Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

La recherche bibliographique présentée ci-dessus a permis d'identifier 68 documents.

Une analyse des résumés de ces documents a permis la réalisation d'une première exclusion sur les critères suivants :

- articles hors sujet ;
- articles sans résultats originaux ;
- études ayant inclus moins de 20 patients.

À l'issue de cette première sélection, **18 documents ont été retenus**. Trois documents issus de la veille ont été ajoutés.

Sélection des documents analysés dans ce rapport

Après analyse, cinq documents ont été exclus pour les raisons suivantes :

- une méta-analyse et deux articles décrivant seulement les performances diagnostiques rapportées par les fabricants dans les notices ;
- deux études cliniques incluant moins de 20 sujets pour les analyses de validation clinique des performances diagnostiques.

Au total, **16 études ont été retenues** :

- une étude comparant les performances diagnostiques d'un test rapide d'anticorps anti-SARS-COV-2 à un test de type ELISA ;
- cinq études évaluant les performances diagnostiques de tests d'anticorps anti-SARS-COV-2 de type ELISA ;

- neuf études évaluant les performances diagnostiques de tests rapides d'anticorps anti-SARS-COV-2 ;
- une étude décrivant la cinétique d'apparition d'anticorps et la performance d'un test rapide.

Aucune étude évaluant les performances de tests rapides par les utilisateurs (autotests) n'a été identifiée.

1.3. Groupes de travail et groupe d'appui

Le groupe de travail s'est positionné en tant qu'expert sur les indications précises pour les tests sérologiques rapides et notamment sur leur place dans la stratégie de prise en charge actuelle du COVID-19 par rapport aux autres tests disponibles.

Le groupe d'appui i) a donné un avis sur les objectifs et questions d'évaluation définis lors du cadrage et dans un second temps ii) a procédé à la relecture du projet de rapport d'évaluation réalisé par la HAS pour émettre leur avis concernant l'acceptabilité des propositions formulées.

2. Résultats de l'évaluation

2.1. Performances diagnostiques des tests sérologiques rapides d'après la littérature

Analyse critique de la littérature

Etant donné que le recours aux tests sérologiques automatisables de type ELISA a été recommandé dans le deuxième volet précédent, une première approche a été de caractériser, d'après la littérature scientifique disponible, les performances diagnostiques des tests sérologiques rapides soit par comparaison directe avec les tests automatisables, soit par défaut, de manière descriptive, par comparaison indirecte (études portant sur les performances diagnostiques des tests sérologiques automatisables d'une part et études portant sur les performances diagnostiques des tests sérologiques rapides d'autre part).

Les publications sélectionnées sont très hétérogènes en matière de :

- population pour la validation clinique de la sensibilité ; certaines études ont sélectionné des patients avec un diagnostic de COVID-19 confirmé par RT-PCR, d'autres des patients avec un diagnostic clinique, radiologique et biologique ;
- sérums pour la validation clinique de la spécificité ; certaines études ont évalué la spécificité dans des sérums de patients infectés par d'autres coronavirus, dans des sérums pré-épidémiques, dans des sérums de patients atteints d'autres maladies infectieuses ou de pathologies chroniques, et d'autres dans des sérums de sujets en bonne santé ou pas exposés.
- tests ; les tests rapides évalués sont basés sur des technologies différentes (CLIA, GICA³) ;
- jour de prélèvement ; certaines études réalisent le test d'anticorps chez les patients en simultané avec le test RT-PCR, d'autres à distance de la RT-PCR sans préciser à quel moment ; enfin, certaines études précisent le jour du prélèvement par rapport au début des symptômes.

Le tableau ci-dessous présente les principaux résultats des études retenues ; sont détaillés si l'information est disponible : la population pour la validation de la sensibilité et de la spécificité, le test de référence, le type de test utilisé et la marque, la sensibilité et la spécificité.

Etant donné que la seule étude comparative directe identifiée n'était pas concluante, compte tenu des nombreux biais évoqués précédemment, les études rapportant des performances de tests automatisables (ELISA) ou de tests rapides sont également présentées.

Au sein de ces études, les taux de sensibilité des tests sérologiques de type ELISA pour les IgG, IgM ou IgG et IgM variaient selon les études entre 75 et 93 %, tandis que pour les tests rapides, ils variaient entre 36 et 100 %.

Les taux de spécificité rapportés dans ces études étaient du même ordre entre les tests sérologiques de type ELISA (91,9 à 100 %) et les tests rapides (89 et 100 %). La seule

³ Chemiluminescence immunoassay (CLIA) ; Golden immunochromato-graphic assay (GICA).

étude évaluant la spécificité des tests sérologiques de type ELISA pour les IgA rapportait une spécificité de 73 %.

Par conséquent, du fait de la grande hétérogénéité de ces études tant au niveau de leurs conceptions que de leurs résultats, il n'est pas possible de conclure sur la base des résultats de ces dernières sur l'utilité clinique des tests d'anticorps rapides dans leur globalité dans ce contexte d'urgence sanitaire.

Ces résultats sont donc présentés à titre informatif dans le tableau ci-dessous, considérant l'état de la littérature scientifique à ce jour, et soulignent la nécessité de s'appuyer sur des évaluations des tests sérologiques rapides faites en France par les deux sites du Centre national de référence des virus des infections respiratoires dont la grippe.

Étude présentant les performances diagnostiques d'un test de type ELISA et d'un test rapide (comparaison directe)

Auteur	Objectif de l'étude	Type d'étude	Nombre	Test de référence	Test sérologique	Sensibilité (Se)	Spécificité (Spé)
Wang Q	Évaluer l'interférence de facteurs causant des faux-positifs au SARS-CoV-2 et les solutions correspondantes.	Cohorte prospective (Chine)	<p>N = 86 dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 5 sérums grippe A IgM+ ; – 5 sérums grippe B IgM+ ; – 5 sérums Mycoplasma pneumoniae IgM+ ; – 5 sérums Legionella pneumophila IgM+ ; – 6 sérums de patients HIV+ ; – 36 sérums facteur rhumatoïde IgM (RF-IgM)+ ; – 5 sérums des patients hypertenses ; – 5 sérums de patients avec diabètes mellitus ; – 14 sérums de patients COVID-19 prélevés entre J3 et J7 après l'apparition des symptômes. 	RT-PCR (Shanghai Zhijiang Biotechnology Co.)	IgM detected using gold immunochromatography assay (GICA) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Beijing Hogten Biotechnology Co.)	<p>Avant dissociation de l'urée :</p> <ul style="list-style-type: none"> – IgM GICA = 100 % ; – IgM ELISA = 100 %. 	<p>Chez les RF-IgM+ Avant dissociation de l'urée :</p> <ul style="list-style-type: none"> – IgM GICA = 38,9 % ; – IgM ELISA = 38,9 %. <p>Après dissociation de l'urée :</p> <ul style="list-style-type: none"> – IgM GICA = 97,2 % ; – IgM ELISA = 91,7 %. <p>Chez les RF-IgM- Avant et après dissociation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – IgM GICA ou ELISA = 100 %

Performances diagnostiques de tests ELISA

Auteur	Objectif de l'étude	Type d'étude	Nombre	Test de référence	Test sérologique	Sensibilité (Se)	Spécificité (Spé)
Guo L	Description de l'évolution du profil sérologique de patients COVID-19 confirmés (PCR ou clinique) et validation d'un test sérologique.	Cohorte prospective (Chine)	208 plasmas de 82 cas RT-PCR+. 58 probables (clinique, scanner, exposition + RT-PCR-). Contrôles : – 135 plasmas de patients avec des affections respiratoires en 2018 ; – 150 plasmas de sujets en bonne santé en 2018 - 2019 ; – plasmas de patients positifs aux coronavirus COV-229E, NL63, OC43, HKU1 pour la réactivité croisée.	RT-PCR	ELISA IgA IgG IGM	IgM : – chez les 82 cas confirmés Se = 75,6 % ; – chez les 58 cas probables Se = 93,1 %.	Chez les 135 patients avec affections respiratoires et les 150 patients en bonne santé, Spé = 100 %.
Xiang F	Évaluer les performances séro-diagnostiques d'un test ELISA.	Cohorte prospective (Chine)	66 patients avec (RT-PCR +) à 13-29 JAS et 24 patients suspects de COVID-19 basé sur l'épidémiologie et clinique (mais avec RT-PCR-) à 3-40 JAS. Cas contrôle (N = 60) : donneurs de sang en bonne santé, professionnels de santé non exposés ou patients hospitalisés avec d'autres diagnostics.	RT-PCR. Si RT-PCR nég., retest 1 ou 2 jours après pour confirmation.	ELISA (Livzon Inc)	Chez les 66 patients COVID + : – IgM = 77,3 % ; – IgG = 83,3 %. Chez les 24 patients suspects COVID : – IgM = 87,5 % ; – IgG = 70,8 %.	Chez les 66 patients COVID + : – IgM spé = 100 % ; – IgG spé = 95,0 %. Chez les 24 suspects COVID : – IgM = 100 % ; – IgG = 96,6 %. Chez le groupe contrôle : – IgM Spé = 100 % ; – IgG spé = 95 %*.

Performances diagnostiques de tests ELISA

Auteur	Objectif de l'étude	Type d'étude	Nombre	Test de référence	Test sérologique	Sensibilité (Se)	Spécificité (Spé)
Zhao R	Évaluer un test de détection d'anticorps.	Étude rétrospective (Chine)	69 sérums de patients COVID-19+ (hospitalisés ou guéris). 412 sérums contrôles collectés avant ou durant l'épidémie.	Diagnostic clinique	ELISA	Calculée chez les 69 patients : — COVID+ = 97,1 %.	Chez les 412 sérums pré-épidémiques Spé = 97,5 %.
Perera	Évaluation de la sensibilité et la spécificité de différents tests sérologiques (ELISA et microneutralisation)	Étude rétrospective (Hong Kong)	24 patients COVID-19 RT-PCR+. 200 patients en bonne santé stratifiés sur l'âge issus d'une enquête séro-épidémiologique sur la grippe de Juin à Août 2017. 12 sérums de patients infectés par d'autres coronavirus étaient les contrôles spécifiques.	RT-PCR	ELISA pour détecter IgG et IgM dirigés contre le récepteur (RBD) de la protéine S.	Dans les 6 échantillons pris entre J5 et J9 suivant l'apparition des symptômes**: — IgG = 50 % ; — IgM = 50 %. Dans les 14 échantillons pris entre J11 et J18 : — IgG = 71,4 % ; — IgM = 92,9 %. Dans les échantillons, 11 pris entre J19 et J28 : — IgG = 81,8 % ; — IgM = 81,8 %. Dans les échantillons, 12 entre J29 et J42 : — IgG = 100 % ; — IgM = 100 %.	Chez les 200 contrôles pré-épidémiques** : — IgG = 100 % ; — IgM = 100 %. Chez les 7 échantillons SARS convalescents : — IgG = 100 % ; — IgM = 57,1 %.

Performances diagnostiques de tests ELISA

Auteur	Objectif de l'étude	Type d'étude	Nombre	Test de référence	Test sérologique	Sensibilité (Se)	Spécificité (Spé)
Jääskeläinen	Evaluation des performances de deux kits de tests respectivement pour la détection des IgG et IgA.	Etude rétrospective (Finlande)	37 sérums de patients collectés entre 2019 et 2020 considérés comme étant négatifs au SARS-COV-2, parmi lesquels 11 sérums correspondaient à des patients ayant été infectés par d'autres coronavirus humains (HCoVs, OC43, NL63, 229E) ou autres virus respiratoires et 26 patients infectés par des adénovirus, entérovirus, grippe A, grippe B, d'autres virus grippaux ou des virus respiratoires syncytial en 2019.	RT-PCR	ELISA IgG IgA Eu-roimmun	Les données ne permettent pas de calculer la sensibilité.	Chez les 37 patients infectés par d'autres virus : – Spé IgG = 91,9 % ; – Spé IgA = 73,0 %.

* Les auteurs précisent que les trois résultats faux-positifs sont des professionnels de santé.

** Calculs fait par la HAS.

Performances diagnostiques de tests rapides

Auteur	Objectif de l'étude	Type d'étude	Nombre	Test de référence	Test sérologique	Sensibilité (Se)	Spécificité (Spé)
Dohla M	Évaluer les performances séro-diagnostiques d'un test rapide IgG/IgM.	Étude prospective (Allemagne)	N = 49 Dont 39 randomisés dans un centre de dépistage allemand et 10 avec diagnostic COVID confirmé, 22 qPCR+, 27 qPCR-.	RT-qPCR répété (Altona Diagnostics)	Test rapide IgG/IgM par immunochromatographie	36,4 %. IC95 % [17,2-59,4]	Spé = 88,9 % IC95 % [70,8-97,7]
Jin Y	Évaluer les performances séro-diagnostiques d'un test rapide IgG/IgM.	Étude rétrospective (Chine)	43 COVID 19+ 33 cas contrôles, initialement suspects de COVID-19, finalement COVID exclue.	RT-PCR	Chimiluminescence (CLIA) IgG et IgM (Shenzhen YHLO Biotech Co.)	– IgM = 48,1 %. – IgG = 8,9 %.	– IgM = 100 %. – IgG = 90,9 %.
Shen B	Évaluer la performance et l'utilité clinique d'immuno-chromatographie pour la détection de IgM/IgG anti-SARS-Cov-2 chez des cas avec suspicion de COVID-19.	Cohorte prospective (Chine)	150 patients avec de la fièvre et des symptômes respiratoires : – 97 COVID RT-PCR+ ; – 53 RT-PCR-. Et chez 26 donneurs de sang en bonne santé.	Double RT-PCR	Test rapide, immuno-chromatographie or colloïdal IgG IgM	Chez 97 RT-PCR+ = 71,1 % [IC95 % 0,609-0,797].	Chez 53 RT-PCR- = 96,2 % [IC95 % 0,859-0,993]. Chez les 26 donneurs de sang = 100 %.
Xie J	Évaluer le profil clinique des patients diagnostiqués COVID-19 avec la détection d'anticorps.	Étude rétrospective (Chine)	56 patients suspects COVID-19 : – 16 RT-PCR+ ; – 40 RT-PCR-.	Diagnostic basé sur les caractéristiques cliniques, scan thoracique et résultats de laboratoire.	Chimiluminescence immunoassay (CLIA) IgG et IgM (Shenzhen YHLO Biotech Co.)	– IgG = 100 %. – IgM = 87,5 %.	Non évaluée.

Performances diagnostiques de tests rapides

Auteur	Objectif de l'étude	Type d'étude	Nombre	Test de référence	Test sérologique	Sensibilité (Se)	Spécificité (Spé)
Yong G	Évaluer différentes méthodes de détection et estimation d'anticorps anti-SARS-CoV-2 infection.	Étude rétrospective (Chine)	38 patients COVID-19 (76 sérums prélevés).	RT-qPCR (Shanghai BioGerm Medical Biotechnology Co.)	IgM-IgG avec gold immunochromatographie (GICA) (Beijing Inovita Biological Technology Co.)	Chez les RT-PCR-, crachats 8-14 JAS : – IgG = 100 % ; – IgM = 60 %. Chez les RT-PCR-, prélèvements nasopharyngés >J15 : – IgG = 90 % ; – IgM = 45 %.	Non évaluée.
Infantino	Évaluer la performance diagnostique d'un test automatisé CLIA pour la détection d'anticorps anti-SARS-CoV-2 IgM et IgG.	Étude rétrospective (Italie)	61 COVID-19+ hospitalisés. 64 groupe contrôle avec patients présentant des maladies rhumatoïdes (31) et maladies infectieuses (13) avant l'épidémie (2018-2019), 20 donateurs de sang.	RT-PCR	iFlash1800 CLIA IgG IgM	– IgM = 73,3 %. – IgG = 76,7 %.	– IgM = 92,2 %. – IgG = 100 %.
Spicuzza	Évaluer la performance diagnostique d'un test automatisé pour la détection d'anticorps anti-SARS-CoV-2 IgM et IgG.	Étude rétrospective (Italie)	23 patients confirmés par PCR+ et admis en soins intensifs. 7 patients "possibles" avec PCR- avec signes radiologiques de COVID. 7 patients asymptomatiques avec PCR-.	RT-PCR	Kit de détection rapide IgG/IgM (Beijing Diagreat Biotechnologies Co)	IgM+IgG = 83 %.	IgM+IgG = 93 %.

Performances diagnostiques de tests rapides

Auteur	Objectif de l'étude	Type d'étude	Nombre	Test de référence	Test sérologique	Sensibilité (Se)	Spécificité (Spé)
Zhang G	Étudier la relation entre présence d'anticorps et progression de la maladie.	Étude rétrospective (Chine)	112 patients COVID-19 hospitalisés présentant les symptômes suivants : fièvre, toux, fatigue, myalgie et diarrhée.	RT-PCR (Bio-Germ, Shanghai, China)	Kit de détection quantitative des anticorps IgM et IgG (Yahuilong Biotechnology, Shenzhen, China)	<ul style="list-style-type: none"> - IgG + IgM Se = 93,75 %. - IgG Se = 41 %. 	Non évaluée.
Hou	Décrire la cinétique d'apparition d'anticorps et la performance du test.	Etude rétrospective (Chine)	Performance évaluée chez 305 patients COVID-19 hospitalisés et 142 contrôles négatifs.	RT-PCR	Anti-SARS-CoV-2 CLIA-YHLO kit	<ul style="list-style-type: none"> - IgM = 82,6 %. - IgG = 93,1 %. 	<ul style="list-style-type: none"> - IgM = 98,7 %. - IgG = 92 %.
Bryan	Evaluation des performances du test IgG Abbott Architect SARS-COV-2 et de la séroprévalence en Boise, Idaho (Etats-Unis d'Amérique).	Etude rétrospective (Etats-Unis d'Amérique)	1 020 sérums de patients pré-épidémiques collectés entre 2018 et 2019. 125 patients avec un diagnostic COVID-19 confirmé par RT-PCR.	RT-PCR	Chemiluminescent microparticule immunoassay IgG Abbott Architect SARS-COV-2	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les 125 patients avec un diagnostic confirmé : - Se à 17 jours suivant l'apparition des symptômes = 100 %. 	Chez les 1 020 sérums pré-épidémiques : Spé = 99,9 %.

2.2. Prise en compte des évaluations de performances des tests sérologiques rapides réalisées en contexte français par le CNR

Compte tenu de la conclusion de l'analyse bibliographique suggérant une grande hétérogénéité des performances diagnostiques au sein des tests rapides, il était donc initialement difficilement envisageable de proposer le recours aux tests rapides dans leur globalité dans des conditions conformes d'utilisation. Toutefois, des valeurs extrêmes de sensibilité et de spécificité ayant été rapportées (allant jusqu'à 100 %), il apparaissait alors plausible que certains kits de tests sérologiques rapides disposent de performances satisfaisantes parmi d'autres kits nettement moins performants.

L'identification de ces kits performants nécessite donc une étape d'évaluation centralisée des tests sérologiques réalisée pour chaque test, vérifiant leurs performances cliniques et les mettant en perspective vis-à-vis des performances minimales de sensibilité et de spécificité cliniques précédemment définies par la HAS. Conformément aux recommandations de la HAS édictées dans le premier volet (cahier des charges), ces évaluations à l'échelon de tout test sérologique détectant des anticorps anti-SARS-CoV-2 sont réalisées en France depuis début mai 2020 par les deux sites du Centre national de référence des virus des infections respiratoires dont la grippe. **Il faut cependant souligner que sur le terrain, les tests rapides utilisent le sang total alors que le CNR utilise des sérums pour réaliser les évaluations de performance de dits tests. De ce fait, les performances diagnostiques en vie réelle pourraient être inférieures.**

Quant aux performances cliniques minimales, elles ont également été fixées dans ce même cahier des charges publié par la HAS (sensibilité supérieure à 90 % ou 95 % selon l'usage du test et spécificité supérieure à 98 %).

Etant donné que les premières évaluations réalisées⁴ par le CNR rapportent l'existence de tests sérologiques unitaires rapides disposant de performances cliniques supérieures aux valeurs seuils définies par la HAS, **les experts ont donc considéré que le recours aux tests rapides peut être envisagé selon des modalités à définir (cf. paragraphes suivants) si et seulement si ces tests rapides présentent des performances cliniques évaluées par le CNR supérieures ou égales aux performances cliniques minimales (sensibilité et spécificité) préalablement définies par la HAS.**

2.3. Indications des tests sérologiques rapides dans la prise en charge de la maladie COVID-19

Comme cela a été stipulé dans le deuxième volet de l'évaluation des tests sérologiques en contexte COVID-19, il est nécessaire, pour déterminer l'utilité collective d'un dépistage systématique dans une population donnée, qu'au préalable la prévalence attendue dans une population considérée soit estimée grâce à la surveillance épidémiologique et de prendre en compte les performances du test, notamment sa spécificité.

Par définition, la Valeur Prédictive Positive (VPP) est très dépendante de la prévalence par définition. Ainsi, même en disposant d'un test sérologique rapide performant respectant les seuils de sensibilité (Se) et spécificité (Sp) cliniques préalablement définis par la HAS dans son cahier des charges (soient $Se = 90\%$ et $Sp = 98\%$), la VPP sera faible en situation de faible prévalence de la maladie COVID-19 rendant l'intérêt de tester systématiquement un groupe de sujets donné inexistant. La simulation réalisée ci-dessous en utilisant les valeurs seuils minimales de sensibilité et de spécificité

⁴ Evaluations non rapportées dans ce rapport car encore confidentielle lors de l'élaboration de ce document.

fixées par la HAS illustre les valeurs prédictives en fonction d'hypothèses de prévalence. À titre informatif, les valeurs de VPP et de VPN ont également été calculées pour une spécificité de 99 % (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Simulation des valeurs de la VPP en fonction de différentes hypothèses de prévalence (sensibilité fixée à 90 % et spécificité fixée à 98 % ou 99 %).

Hypothèse de prévalence	VPP (Sp 98 %)	VPN (Sp 98 %)	VPP (Sp 99 %)	VPN (Sp 99 %)	Exemple de population
69 %	99 %	81 %	99,5 %	81,6 %	Chez patients graves hospitalisés (d'après Grzelak <i>et al.</i>)
50 %	97,8 %	91 %	98,9 %	90,8 %	
32 %	95 %	95 %	97,7 %	95,5 %	Chez patients avec diagnostic syndromiques en ville, en Ile-de-France (d'après Grzelak <i>et al.</i>)
18 %	90,8 %	98 %	95,2 %	97,8 %	Chez les soignants (d'après Keeley <i>et al.</i>)
15 %	88,8 %	98 %	94,1 %	98,2 %	Cas contacts (d'après Gudbjartsson <i>et al.</i>)
10 %	83,0 %	99 %	90,9 %	98,9 %	
5 %	70 %	99,5 %	83 %	99,5 %	Prévalence en France selon le Conseil Scientifique (avis n°6 du 20 avril 2020)
3 %	58 %	99,7 %	73,5 %	99,7 %	Donneurs de sang (Grzelak)
1 %	31 %	99,9 %	48 %	99,9 %	Prévalence chez les sujets asymptomatiques dans une région avec prévalence de 5 % car 20 % des cas COVID-19 sont asymptomatiques
0,25 %	10 %	99,9 %	18,4 %	99,9 %	

Compte tenu notamment de ces éléments, la pertinence des tests sérologiques automatisables (ELISA) et la définition de leurs indications ont été traitées dans le deuxième volet de l'évaluation publié le 02 mai 2020. Les nouvelles études publiées ne remettent pas en cause à ce jour ces indications quel que soit le type de tests sérologiques. La place des tests sérologiques rapides s'inscrit donc dans le même périmètre d'indications que celui des tests sérologiques ELISA précédemment définis.

Pour rappel, en plus de leur utilité dans le cadre des enquêtes épidémiologiques, les indications de tests sérologiques automatisables sont présentées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Indications des tests sérologiques ELISA détectant les anticorps anti-SARS-CoV-2.

Présentation clinique	Population cible	Finalité du test	Séquences des tests et temporalité de réalisation détaillée du jour de l'apparition de symptômes (JAS) si symptomatique	Isotype Ig à rechercher
Patients symptomatiques avec signes de gravités	Patients hospitalisés	Diagnostic initial	Si tableau clinique ou scanographique évocateur et RT-PCR négative, recours à la sérologie à partir de JAS 7.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
		Diagnostic de rattrapage	Si tableau clinique ou scanographique évocateur et absence de RT-PCR avant JAS 7, sérologie à partir JAS 7.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
Patients symptomatiques sans signe de gravité	Patients suivis en ville ou en structure d'hébergement	Diagnostic initial	Si tableau clinique évocateur et RT-PCR négative entre JAS 1 et 6, recours à la sérologie à partir de JAS 14.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
		Diagnostic de rattrapage	Si tableau clinique évocateur et absence de RT-PCR avant JAS 7, sérologie à partir JAS 14.	Recherche d'IgG, d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
Personnels asymptomatiques	Professionnels soignants	Diagnostic étiologique à distance	Si patient uniquement diagnostiqué cliniquement (depuis l'entrée en vigueur de la phase 2 en semaine 10 2020), sérologie possible pour confirmation à distance de l'infection COVID-19.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales.
		Santé publique	Dépistage et détection personne-contact par RT-PCR selon recommandation en vigueur. Possibilité de sérologie complémentaire en cas de RT-PCR négative mais uniquement à l'échelon individuel (autour d'un cas) sur prescription médicale.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales.
Personnels asymptomatiques	Personnels d'hébergements collectifs,	Santé publique	Dépistage et détection personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur. Possibilité de sérologie complémentaire en cas de RT-PCR négative mais uniquement à l'échelon individuel (autour d'un cas) sur prescription médicale.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales.

2.4. Place des TDR dans la prise en charge de COVID-19

Après avoir défini les exigences en matière de performances cliniques et précisé le périmètre des indications potentielles des tests sérologiques unitaires rapides, il convient de définir leurs opérateurs et leurs modalités de réalisation. La première modalité de réalisation est le test diagnostic rapide (TDR) au sein d'un laboratoire de biologie médicale, comme précédemment évoqué.

En France, la Commission nationale de biologie médicale (CNBM) s'est positionnée explicitement pour leur utilisation. Elle recommande de privilégier les examens de biologie médicale réalisés dans les laboratoires de biologie médicale (TDR) pour le diagnostic de la réaction immunologique à l'infection par le SARS-CoV-2.

Le recours aux TDR dans les sites de prélèvement des laboratoires de biologie médicale permettra par exemple d'accroître le maillage territorial d'accès rapide aux tests sérologiques.

Au total, l'utilisation des TDR COVID-19 est donc indiquée :

- dans l'ensemble des indications préalablement définies pour les tests sérologiques automatisables (ex ELISA) que ce soit dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques ou de diagnostic à l'échelon individuel (cf. Tableau 2) ;
- sous réserve de performances cliniques supérieures ou égales à celles définies par la HAS dans son cahier des charges (soient des sensibilité de 90/95 % selon l'usage et spécificité de 98 %) après évaluation par le CNR.

Il est rappelé qu'un TDR doit être réalisé sur prescription médicale et suivant les exigences de tout examen de biologie médicale (EBM) conformément à la réglementation en vigueur, notamment en termes de rendu de résultats et de traçabilité.

En laboratoire de biologie médicale, à performance diagnostique équivalente, il est préconisé de réaliser préférentiellement un test automatisable (ELISA) plutôt qu'un TDR compte tenu du caractère semi-quantitatif des tests automatisables et de l'absence à ce jour d'évaluation formelle des performances cliniques sur sang total des TDR.

Compte tenu de la position des experts, la HAS encourage le recours à des systèmes de lecture automatisée afin de réduire la variabilité opérateur dépendante de la lecture du test.

2.5. Place des TROD dans la prise en charge de COVID-19

Indications des TROD COVID-19

À ce jour, aucune publication scientifique sur les TROD sérologiques en contexte COVID-19 n'a été retrouvée.

La CNBM a proposé de réserver l'utilisation des TROD COVID-19 aux personnes ayant des conditions difficiles d'accès à un laboratoire de biologie médicale. Cela peut être le cas pour des populations en situation d'isolement ou encore des populations marginalisées prises en charge par des associations.

Au regard des enjeux de santé public auxquels il faut répondre, la CNBM a également estimé opportun de réaliser des TROD COVID-19 lorsque les conditions de réalisation leur assurent un niveau qualitatif suffisant.

Les experts ont souligné l'importance de distinguer la situation des TROD COVID-19 d'autres situations pour lesquelles un TROD est utilisé. En effet, les TROD COVID-19 ne peuvent être utilisés comme des TROD angine, ces derniers étant des TROD antigénique permettant de disposer

immédiatement d'une orientation diagnostique (ce que le TROD sérologique COVID-19 ne peut pas faire). Les TROD COVID-19 ne peuvent pas non plus être utilisés comme les TROD VIH ou VHC/VHB, car l'infection à SARS-CoV-2 étant une maladie infectieuse aiguë en l'absence d'une immunité durable prouvée, les TROD COVID-19 ne peuvent pas être utilisés dans le suivi de l'évolution de la pathologie.

Enfin, malgré l'évocation d'un intérêt potentiel du recours aux TROD COVID-19 pour certaines populations isolées (population marginalisée, grande précarité...), des experts ont exprimé une difficulté à définir la place des TROD dans la stratégie de prise en charge, les résultats de ces tests ne conduisant pas à une modification de prise en charge du patient.

Au total, en l'état actuel des connaissances, sous réserve de performances cliniques supérieures ou égales à celles définies par la HAS dans son cahier des charges (soient des sensibilité de 90/95 % selon l'usage et spécificité de 98 %) après évaluation par le CNR, l'utilisation de TROD COVID-19 est indiquée dans les situations suivantes :

- dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques (en assurant la traçabilité des résultats dans le cadre du protocole de l'enquête) ;
- dans le cadre d'orientation diagnostique de COVID-19 chez des patients ayant des difficultés d'accès à un laboratoire de biologie médicale (en secteur rural isolé, populations marginalisées, grande précarité, migrants...) dans les indications suivantes :
 - orientation diagnostique initiale de patients symptomatiques sans signe de gravité suivis en ville si tableau clinique évocateur et test RT-PCR négatif,
 - orientation diagnostique de rattrapage chez des patients symptomatiques avec suspicion clinique sans signe de gravité mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR avant sept jours,
 - orientation diagnostique étiologique à distance chez des patients symptomatiques sans signe de gravité diagnostiqués cliniquement mais n'ayant pas fait l'objet d'une RT-PCR ;
- orientation diagnostique de rattrapage chez les professionnels soignants et les personnels d'hébergements collectifs symptomatiques sans signe de gravité ;
- orientation diagnostique chez les professionnels soignants et les personnels d'hébergements collectifs non symptomatiques lors de dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale.

Par ailleurs, compte tenu de la position des experts, la HAS rappelle que les TROD ne peuvent se substituer aux examens de biologie médicale réalisés en LBM qui restent les tests de référence (ELISA ou TDR préalablement validés) et au vu de limites de leur utilisation :

- en cas de résultat positif, le résultat devra toujours être confirmé par un test sérologique réalisé en laboratoire de biologie médicale ;
- en cas de résultat négatif, une confirmation par test sérologique réalisé en laboratoire de biologie médicale devra être transitoirement encouragée.

Compte tenu de la position des experts, la HAS encourage le recours à des systèmes de lecture automatisée afin de réduire la variabilité opérateur dépendante de la lecture du test.

Enfin, le recours aux TROD dans les indications précédemment définies doit être considéré avec prudence vis-à-vis du recours aux tests automatisables (ELISA) et aux TDR, compte tenu :

- de l'absence à ce jour d'évaluation formelle des performances cliniques sur sang total des TROD ;
- du manque de données sur les performances des TROD en conditions réelles d'utilisation ;
- de l'absence de garantie de traçabilité des résultats ;
- de la nécessité d'une confirmation de l'orientation diagnostique par un test réalisé en laboratoire de biologie médicale.

Système d'assurance qualité

La HAS considère que les modalités d'utilisation, contraintes de qualité et exigences réglementaires pour les professionnels de santé et les acteurs du champ médico-social doivent être les mêmes que celles établies pour les TROD actuellement disponibles (VIH, VHC, VHB).

Les procédures d'assurance qualité et les recommandations de bonne pratique encadrant l'utilisation des TROD COVID-19 doivent s'appliquer aux professionnels de santé et aux acteurs du champ médico-social des structures de prévention et structures associatives aptes à utiliser des TROD COVID.

La HAS souligne l'importance de la garantie du respect des règles relatives au secret médical ou professionnel.

Acteurs susceptibles de réaliser des tests TROD COVID-19 (déjà aptes à utiliser les TROD VHC/VHB/VIH ou angine)

Les TROD doivent être pratiqués par des professionnels et des personnels ayant préalablement suivi une formation à l'utilisation des TROD COVID-19 :

- médecins exerçant en cabinet libéral ;
- médecins, biologistes médicaux, sages-femmes exerçant dans un établissement ou dans un service de santé (par exemple, les structures de dépistage spécialisées CDAG, CIDDIST) ;
- infirmiers ou techniciens de laboratoire exerçant dans un établissement ou dans un service de santé sous la responsabilité d'un médecin ou d'un biologiste médical ;
- sages-femmes ou infirmiers intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative impliquée en matière de prévention sanitaire ;
- pharmaciens d'officine ;
- salariés ou bénévoles, non professionnels de santé, intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative, à condition qu'ils aient préalablement suivi une formation à l'utilisation des TROD.

Information des patients/usagers

La mise en œuvre d'une information adaptée doit permettre dans tous les cas, a minima, de garantir le consentement éclairé à l'orientation diagnostique rapide et la compréhension par le consultant du processus d'orientation diagnostique rapide.

Toute personne à tester par TROD devra en particulier être informée des avantages des TROD et de la remise des résultats du test lors de la même visite.

Toute personne bénéficiant d'un TROD devra surtout se voir expliquer la signification d'un résultat négatif, d'un résultat invalide et d'un résultat positif, et de la nécessité, dans ce dernier cas, d'un test sérologique impliquant la réalisation d'un prélèvement sanguin dans une structure médicalisée.

Le patient en est informé ainsi que des moyens de confirmation par un examen de biologie médicale « si la démarche diagnostique ou thérapeutique le justifie. La personne, qui réalise le test, en adresse, avec le consentement du patient, le résultat à son médecin traitant ou au médecin désigné par le patient. Le médecin traitant ou le médecin que le patient désigne propose au patient la confirmation du résultat de ce test par un examen de biologie médicale si la démarche diagnostique ou thérapeutique le justifie ».

La HAS encourage la formalisation des résultats des TROD.

2.6. Place des autotests dans la prise en charge de COVID-19

Les autotests ayant obtenu le marquage CE sont vendus en pharmacie et sont alors réalisés et interprétés par l'utilisateur à son domicile. **Toutefois, le recours aux autotests est envisagé en complément à l'offre de dépistage/diagnostic existante (tests sérologiques automatisables, TDR, TROD) et non en substitution de cette offre.**

À ce jour, aucune publication sur les autotests sérologiques en contexte COVID-19 n'a été retrouvée.

Les experts ont souligné l'absence à ce jour de données sur la fiabilité des performances des autotests COVID-19 sur sang total et en conditions réelles d'utilisation et les difficultés potentielles de lecture et d'interprétation des autotests COVID-19.

La HAS rappelle que l'implication des patients dans la prise en charge de leur pathologie est aujourd'hui un élément incontournable que ce soit dans la prise de décision médicale partagée ou lors de la réalisation d'acte d'orientation diagnostique (autotest par exemple). La HAS souligne que l'implication des patients nécessite la connaissance préalable de la pathologie en elle-même et des tests à réaliser (modalités, résultats, conséquences des résultats).

Or, la connaissance préalable par les patients de l'infection à SARS-CoV-2 et de leurs tests est aujourd'hui fortement limitée, car :

- il s'agit d'une pathologie aiguë et non d'une pathologie chronique dont l'émergence en France n'est que de quelques mois ;
- les connaissances scientifiques comportent encore donc beaucoup d'inconnues et le savoir expérimental des professionnels de santé et des patients est donc encore limité ;
- la connaissance des tests sérologiques est encore plus limitée auprès des professionnels de santé puisqu'encore plus récente. Il n'y a donc que peu de savoir expérimental professionnel sur la réalisation, la lecture et l'interprétation des tests sérologiques rapides en conditions réelles d'utilisation. La transmission du savoir aux patients est donc également très faible.

Compte tenu de ces éléments et notamment de la difficulté d'interprétation, la HAS considère l'utilisation des autotests sérologiques dans le contexte actuel de COVID-19 comme encore prématuré à ce jour.

Conclusion générale

Au total, sous réserve de performances cliniques supérieures ou égales à celles définies par la HAS dans son cahier des charges (sensibilité de 90/95 % selon l'usage et spécificité de 98 %) après évaluation par le Centre national de référence « virus des infections respiratoires », les indications des tests sérologiques rapides sont les suivantes :

Pour les tests de diagnostic rapide (TDR), les indications sont les mêmes que celles des tests automatisables (ELISA) à savoir :

- enquêtes séro-épidémiologiques dans le cadre de la surveillance épidémiologique ;
- diagnostic initial de patients symptomatiques graves hospitalisés, si tableau clinique ou scannographique évocateur et RT-PCR négative ;
- diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR avant sept jours ;
- diagnostic initial de patients symptomatiques sans signe de gravité suivis en ville si tableau clinique évocateur et test RT-PCR négatif ;
- diagnostic de rattrapage chez des patients symptomatiques avec suspicion clinique sans signe de gravité mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR avant sept jours ;
- diagnostic étiologique à distance chez des patients symptomatiques sans signe de gravité diagnostiqués cliniquement mais n'ayant pas fait l'objet d'une RT-PCR et ce depuis la mise en place de la phase 2 (à partir de la semaine 10 2020) ;
- détection d'anticorps chez les professionnels soignants non symptomatiques lors de dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale ;
- détection d'anticorps chez les personnels d'hébergements collectifs non symptomatiques lors de dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale.

En laboratoire de biologie médicale, à performance diagnostique équivalente, il est préconisé de réaliser préférentiellement un test automatisable (ELISA) plutôt qu'un TDR compte tenu du caractère semi-quantitatif des tests automatisables et de l'absence à ce jour d'évaluation formelle des performances cliniques sur sang total des TDR.

Pour les tests rapides d'orientation diagnostiques (TROD), les indications sont les mêmes que celles des TDR à l'exception des deux indications relatives aux patients symptomatiques graves hospitalisés et avec les quatre nuances suivantes :

- il s'agit ici d'orientation diagnostique et non du diagnostic, contrairement aux TDR ;
- pour les patients symptomatiques sans facteur de gravité, le recours aux TROD n'est indiqué que pour les populations ayant des difficultés d'accès à un laboratoire de biologie médicale ;
- l'orientation diagnostique de rattrapage par TROD est également indiquée pour les personnels soignants et les personnels d'hébergements collectifs symptomatiques sans signe de gravité ;
- la traçabilité des résultats au sein des enquêtes séro-épidémiologiques doit être assurée dans le cadre du protocole de l'enquête.

En cas de résultat positif, le résultat du TROD devra toujours être confirmé par un test sérologique réalisé en laboratoire de biologie médicale.

Le recours aux TROD dans les indications précédemment définies doit être considéré avec prudence vis-à-vis du recours aux tests automatisables (ELISA) et aux TDR, compte tenu :

- de l'absence à ce jour d'évaluation formelle des performances cliniques sur sang total des TROD ;
- du manque de données à ce jour sur les performances des TROD en conditions réelles d'utilisation ;
- de l'absence de garantie de traçabilité des résultats ;
- de la nécessité d'une confirmation de l'orientation diagnostique par un test réalisé en LBM.

Enfin, pour les autotests sérologiques, la HAS considère leur utilisation dans le contexte actuel de COVID-19 comme encore prématuré à ce jour compte tenu notamment :

- de la difficulté d'interprétation de ces autotests par les utilisateurs ;
- de l'absence à ce jour d'évaluation formelle des performances cliniques de ces autotests ;
- de l'absence à ce jour de données sur les performances des autotests en conditions réelles d'utilisation.

La HAS rappelle que ces indications sont susceptibles d'être revues en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

Table des annexes

Annexe 1.	Liste d'articles exclus	28
Annexe 2.	Glossaire	29

Annexe 1. Liste d'articles exclus

Auteur, Titre, Journal	Motif d'exclusion
Castro, COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases 2020	Les auteurs réalisent une méta-analyse des performances diagnostiques des tests sérologiques basée sur les données de l'agence sanitaire brésilienne fournies par les fabricants.
Chen, Rapid and sensitive detection of anti-SARS-CoV-2 IgG using lanthanide-doped nanoparticles-based lateral flow immunoassay. Analytical chemistry 2020	Moins de 20 patients inclus pour la validation des performances diagnostiques.
Mahase, Covid-19: Antibody test that claims to be 99% accurate is certified by EU. BMJ (Clinical research ed.) 2020; 369 Pages : m1742	Les auteurs décrivent seulement la notice du fabricant d'un test.
Okba, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. Emerging infectious diseases 2020; 26(7)	Moins de 20 patients inclus pour la validation des performances diagnostiques.
Zainol Rachid, Diagnostic performance of COVID-19 serology assays, The Malaysian journal of pathology 2020; 42(1) Pages : 13-21	Les auteurs décrivent seulement les notices des fabricants de plusieurs tests.

Annexe 2. Glossaire

Anticorps : ils sont produits par les lymphocytes B (dont ils sont les récepteurs de surface) et excrétés sous forme circulante (dans le sang et les liquides biologiques) par les plasmocytes. Les anticorps viraux appartiennent essentiellement aux IgA (dans les sécrétions muqueuses), et aux IgG et IgM dans le sérum. Les IgM antivirales disparaissent généralement quelques semaines après la primo-infection. Le titre des anticorps viraux culmine à la convalescence. Ils interviennent moins dans la guérison de l'infection que dans la protection vis-à-vis d'une réinfection ultérieure.

IgM : cette classe d'anticorps est produite lorsqu'un antigène particulier (tel qu'un antigène de micro-organisme infectieux) est rencontré pour la première fois. La réponse ainsi générée est appelée la réponse immunitaire primaire. L'IgM se lie ensuite à l'antigène, activant le système du complément, ce qui facilite l'ingestion du micro-organisme.

IgG : l'IgG est la classe d'anticorps principale qui est produite lorsque l'on rencontre à nouveau l'antigène. Une plus grande quantité d'anticorps est produite lors de cette réponse (dénommée réponse immunitaire secondaire) que lors de la réponse immunitaire primaire. La réponse immunitaire secondaire est également plus rapide et les anticorps produits (principalement des IgG) sont plus efficaces. L'IgG assure une protection contre les bactéries, les virus, les champignons et les substances toxiques. L'IgG est présente dans la circulation et dans les tissus. C'est la seule classe d'anticorps qui traverse le placenta de la mère vers le fœtus. L'IgG de la mère protège le fœtus et le nouveau-né jusqu'à ce que le système immunitaire du nourrisson puisse produire ses propres anticorps.

Anticorps neutralisants : ceux-ci annulent ou réduisent le pouvoir infectieux d'une préparation virale *in vitro* en culture cellulaire, ou *in vivo* chez l'animal d'expérience. Les anticorps neutralisants sont dirigés contre les antigènes de surface du virus. Les anticorps dirigés contre les antigènes internes du virus, également suscités par l'infection, ne sont pas protecteurs ; ils témoignent simplement de l'infection. En effet, le mécanisme de la neutralisation est le suivant : les anticorps neutralisants perturbent les premiers temps de la multiplication virale : l'attachement (par interposition entre la surface virale et les récepteurs de la membrane cytoplasmique), mais aussi la pénétration, voire la décapsidation. Les anticorps ne pénètrent pas dans les cellules et sont donc sans action sur la réplication. Les anticorps neutralisants ont pour cible les virus extracellulaires, puisqu'ils ne peuvent entrer dans la cellule.

Personne-contact : toute personne ayant été en contact étroit avec un cas confirmé de COVID-19.

Contact étroit : toute personne qui, à partir de quatre jours précédant l'apparition des symptômes d'un cas confirmé, a partagé le même lieu de vie (par exemple : famille, même chambre) ou a eu un contact direct avec lui, en face à face, à moins d'un mètre du cas ou pendant plus de 15 minutes, lors d'une discussion ; flirt ; amis intimes ; voisins de classe ou de bureau ; voisins du cas dans un moyen de transport de manière prolongée ; personne prodiguant des soins à un cas confirmé ou personnel de laboratoire manipulant des prélèvements biologiques d'un cas confirmé, en l'absence de moyens de protection adéquats.

Cas confirmé : toute personne, symptomatique ou non, avec une confirmation par test moléculaire confirmant l'infection par le SARS-CoV-2.

Cas possible : toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë avec une fièvre ou une sensation de fièvre.

Cas probable : a) toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë dans les 14 jours suivant un contact étroit avec un cas confirmé de COVID-19, OU b) toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë et des signes visibles en tomodensitométrie thoracique évocateurs de COVID-19.

Cas syndromique : cas avec des signes cliniques d'Infection Respiratoire Aiguë (IRA), c'est-à-dire l'apparition brutale de fièvre (ou sensation de fièvre), et de signes respiratoires (comme la toux), avec ou non un essoufflement ou une sensation d'oppression thoracique (définition trouvée ici : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/livret_suivi_epidemie_covid-19_-_270320.pdf).

Immunité collective : pourcentage d'une population donnée qui est immunisée/protégée contre une infection à partir de laquelle un sujet infecté introduit dans cette population ne va plus transmettre le pathogène car il rencontre trop de sujets protégés. Cette immunité de groupe, ou collective, peut être obtenue par l'infection naturelle (si elle confère une immunité) ou par la vaccination (s'il existe un vaccin bien entendu). Le niveau nécessaire pour passer ou rester sous le seuil épidémique dépend du taux de reproduction de base de la maladie (R_0), c'est-à-dire du nombre moyen d'individus immunologiquement naïfs qu'un sujet va infecter après contact. Plus ce taux de reproduction de base est élevé, plus le pourcentage de sujets immunisés doit être élevé. Par exemple, le R_0 de COVID-19 = 3,3. Le pourcentage de sujets immunisés nécessaire pour obtenir l'immunité collective pour COVID-19 est de 70 % ($1-1/R_0$).

Prévalence : la prévalence d'une maladie correspond à la proportion de personnes atteintes par cette maladie dans une population donnée.

Sensibilité (clinique) : la sensibilité est la probabilité d'avoir un test positif si le sujet est malade, $Pr(T+/M+)$. Cette probabilité est estimée par $Pr(T+/M+) = VP / M+ = VP / (VP + FN)$ où VP désigne le nombre de vrais positifs dans l'étude, FN celui de faux négatif et M+ le nombre de malades.

Spécificité (clinique) : la spécificité correspond à la probabilité d'avoir un test négatif chez les non-malades. La spécificité apprécie donc la performance de classer correctement les sujets non malades. $Pr(T-/M-) = VN / M- = VN / (VN + FP)$.

Test ELISA quantitatif : l'évaluation utilise une courbe standard avec des concentrations connues de l'analyte recherché. Les lectures des échantillons testés sont comparées à la courbe standard, et une quantification absolue de la concentration d'analytes est déterminée.

Test ELISA semi-quantitatif : les lectures des échantillons testés sont soit comparées les unes par rapport aux autres ou à par rapport à un échantillon de référence. La concentration de l'échantillon testé est présentée par rapport aux autres échantillons.

Test ELISA qualitatif : détermine la simple présence ou absence de l'antigène dans l'échantillon testé.

Valeur Prédictive Négative (VPN) : la valeur prédictive négative est la probabilité que le sujet soit non malade si le test est négatif : $Pr(M-/T-)$

Valeur Prédictive Positive (VPP) : la valeur prédictive positive est la probabilité que le sujet soit malade si le test est positif : $Pr(M+/T+)$.

Références bibliographiques

Bryan A., et al. (2020). Performance Characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and Seroprevalence in Boise, Idaho. *Journal of Clinical Microbiology* 07: 07.

Dohla M, Boesecke C, Schulte B, Diegmann C, Sib E, et al. Rapid point-of-care testing for SARS-CoV-2 in a community screening setting shows low sensitivity. *Public health* 2020; 182 : 170-172.

Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.

Hou, H., et al. (2020). Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019 *Clinical & Translational Immunology* 9(5).

Infantino M, Grossi V, Lari B, Bambi R, Perri A, et al. Diagnostic accuracy of an automated chemiluminescent immunoassay for anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: an Italian experience. *Journal of medical virology* 2020.

Jääskeläinen A J, et al Evaluation of commercial and automated SARS-CoV-2 IgG and IgA ELISAs using coronavirus disease (COVID-19) patient samples. *Eurosurveillance* 25(18):pii=2000603.

Jin Y, Wang M, Zuo Z, Fan C, Ye F, et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *Intl Journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2020; 94: 49-52.

Perera RA, Mok CK, Tsang OT, Lv H, Ko RL, et al. Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2020; 25(16).

Spicuzza L, Montineri A, Manuele R, Crimi C, Pistorio MP, et al. Reliability and usefulness of a rapid IgM-IgG antibody test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: A preliminary report *The Journal of infection* 2020.

Shen B, Zheng Y, Zhang X, Zhang W, Wang D, et al. Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatography assay for SARS-Cov-2 IgM/IgG. *American journal of translational research* 2020; 12(4) Pages : 1348-1354.

Wang Q, Du Q, Guo B, Mu D, Lu X, et al. A method to prevent SARS-CoV-2 IgM false positives in gold immunochromatography and enzyme-linked immunosorbent assays. *Journal of clinical microbiology* 2020;

Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.

Xie J, Ding C, Li J, Wang Y, Guo H, et al. Characteristics of Patients with Coronavirus Disease (COVID-19) Confirmed using an IgM-IgG Antibody Test. *Journal of medical virology* 2020.

Yong G, Yi Y, Tuantuan L, Xiaowu W, Xiuyong L, et al. Evaluation of the auxiliary diagnostic value of antibody assays for the detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Journal of medical virology* 2020.

Zhang G, Nie S, Zhang Z, Zhang Z. Longitudinal Change of SARS-Cov2 Antibodies in Patients with COVID-19. *The Journal of infectious diseases* 2020.

Zhao R, Li M, Song H, Chen J, Ren W, et al. Early detection of SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients as a serologic marker of infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.

Participants

Groupe de travail

Ce groupe est composé des experts suivants :

- Dominique Abiteboul (médecin du travail)
- Franck Barbier (patient-expert)
- Pierre-Yves Boëlle (méthodologiste-épidémiologiste)
- Patrick Castel (sociologue)
- Marie Citrini (patient-expert)
- Serge Gilberg (médecin généraliste)
- Anne Goffard (virologue)
- Karine Lacombe (infectiologue)
- Odile Launay (infectiologue)
- Astrid Vabret (virologue)

Les liens d'intérêt des membres du GT ont été préalablement analysés par la HAS.

Groupe d'appui / de relecture

Ce groupe est composé des représentants des parties prenantes suivantes :

- Sibylle Bernard-Stoecklin (Santé publique France)
- Sonia Burrel (Société Française de Microbiologie)
- Franck Chauvin (Haut Conseil de Santé Publique)
- Jean-Claude Dupont (HAS CEESP, Hospinnomics)
- Jean-Louis Guéant (Commission Nationale de Biologie Médicale)
- Xavier de Lamballerie (REACTING)
- Anne-Geneviève Marcellin (Task Force Tests COVID-19)
- Laurence Meyer (INSERM)
- Franck Molina (CARE)
- Christelle Ratignier-Carbonneil (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé)
- Jean-Pierre Thierry (France Asso Santé)
- Sylvie van der Werf (Centre National de Référence « virus des infections respiratoires dont la grippe »)
- Bernadette Worms (Direction Générale de la Santé)
- Yazdan Yazdanpanah (Conseil Scientifique, CARE)

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

HAS	Haute Autorité de santé
Ig	Immunoglobuline
JAS	Jour après apparition des symptômes
TDR	Test de diagnostic rapide
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique

Retrouvez tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

