



FÉDÉRATION ALGÉRIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

**ASJP**  
Algerian Scientific Journal Platform<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>**ARTICLE ORIGINAL**

## Tests sérologiques rapides du SARS-Cov-2 : intérêts et limites

SARS-Cov-2 antibody rapid tests: interests and limits

**Soumia NAAMOUNE<sup>a\*</sup>, Celia Taous AIT ALI YAHIA,  
Hanane RADI<sup>a</sup>, Sofiane Samir SALAH<sup>a</sup>**<sup>a</sup>Service d'immunologie- CHU Mustapha

Article reçu le 14-06-2020 ; accepté le 15-06-2020

**MOTS CLÉS**Tests rapides ;  
SARS-CoV2 ;  
Tests sérologiques ;  
COVID 19 ;  
POCT.**Résumé**

Depuis l'avènement de la pandémie de la COVID 19 en décembre 2019, plusieurs chercheurs ont tenté de caractériser la structure moléculaire du SARS-CoV-2 afin de développer des moyens diagnostiques simples et rapides d'exécution pour mieux gérer la situation actuelle. Plusieurs centaines de tests sérologiques ont donc été mis sur le marché. Dans cette mise au point nous avons sélectionné quatre exemples de point-of-care immunodiagnostic tests (POCT) et les avons comparés à travers leurs particularités, sensibilités et spécificités. Compte tenu des limites observées il s'avère indispensable d'émettre des recommandations pour spécifier les modalités de leur usage.

**KEYWORDS**Rapid tests ;  
SARS-CoV2 ;  
Serological tests ;  
COVID 19 ;  
POCT.**Abstract**

Since the onset of COVID 19 outbreak in December 2019, several groups of scientists had tried to characterize the novel coronavirus's structure, to develop quick immunoassays that would be easy to use in order to control the current situation. Nowadays several hundreds of serological immunoassays are commercialized, in this focus we aim to compare four POCT through their particularities, sensitivity and specificity. However several limits had been observed. So, it is essential to establish strict recommendations for their indication of use.

\* Auteur correspondant : S. NAAMOUNE  
Adresse e-mail : s.naamoune@gmail.com

## Introduction :

Le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus-2 (SARS-CoV-2) a connu une large propagation depuis son émergence en décembre 2019 à Wuhan en Chine(1-4). L'OMS lui a attribué le nom de COVID-19 (coronavirus disease 2019) et l'a considéré comme urgence de santé publique à portée internationale (USPPI) dès janvier 2020. Le diagnostic est principalement basé sur le contexte clinique et épidémiologique ainsi que sur des examens complémentaires notamment la RT-qPCR et le scanner thoracique(1). En réponse à la flambée de l'épidémie, de nombreux tests immunologiques ont été mis en route. Il s'agit de l'ELISA, la chimiluminescence ainsi que des tests rapides (POCT : point-of care immunodiagnostic test)(1,2). Ils ont pour but la détection de l'antigène dans les prélèvements respiratoires ou la détection dans le sang ou le sérum, d'anticorps humains produits en réponse à l'infection par le SARS-Cov-2(5). Ces derniers peuvent être d'isotype IgG ou IgM.

Les tests sérologiques rapides peuvent être utilisés facilement en dehors des laboratoires spécialisés et leur exécution et interprétation n'exigent pas un personnel qualifié et permettent d'avoir un résultat dans un bref délai (Environ 30 minutes). Actuellement, on compte plusieurs centaines de tests commercialisés(6). Cependant, quelles sont les particularités de ces tests et quelle place occupent-ils réellement dans le diagnostic, le suivi et la gestion de cette nouvelle pandémie ?

## Particularités des différents tests sérologiques rapides:

La principale particularité d'un test sérologique rapide est comme son nom l'indique, la rapidité de son exécution et la facilité de son interprétation, ce qui permet un dépistage de masse rapide afin de casser la chaîne de transmission et de mettre en route une politique de contrôle efficace(7,8).

C'est ainsi que, la fabrication de kits commerciaux de tests rapides a été immédiatement entreprise dès la publication des premiers travaux scientifiques qui ont permis de caractériser la structure moléculaire du SARS-Cov-2. Les laboratoires ont relevé plusieurs challenges concernant la conception, la faisabilité et la validation de ces tests.

Le principe de la plus part de ces kits commerciaux est basé sur la méthode d'immunochromatographie avec marquage par

l'or colloïdal afin de détecter les anticorps dirigés contre la sous unité S1 du SARS-CoV2(9,10).

En effet au cours de la COVID 19 les anticorps détectés par les différentes méthodes peuvent être dirigés contre la Nucléocapside (N), l'antigène Spike (S) entier (Fig. 1)(11) ou la sous unité S2 de la protéine Spike qui est commune à tous les coronavirus ou bien la sous unité S1 qui, quant à elle, est spécifique de chaque souche de coronavirus(12), cette dernière présente une forte immunogénicité et affinité à l'ACE2(13).

De ce fait l'utilisation de la sous unité S1 est privilégiée au cours des tests sérologiques rapides car elle augmente considérablement leur spécificité et sensibilité.

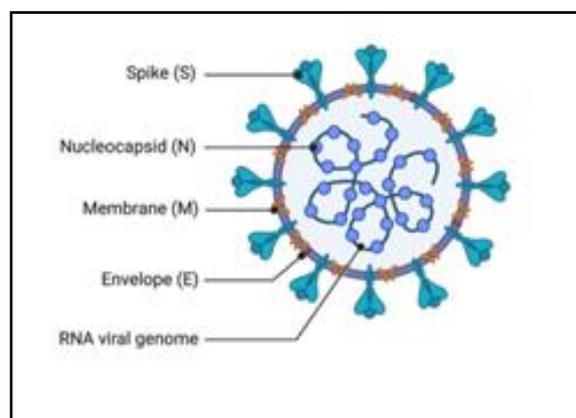


Figure1: Structure de coronavirus (11).

Selon l'isotype de l'anticorps recherché, des fabricants proposent un screening d'IgM /IgG confondus, ou une mise en évidence des IgM et des IgG séparément, tandis que certains proposent un screening d'IgM seul. Ces anticorps sont recherchés selon les recommandations de la firme, soit sur sang total ce qui permet leur utilisation même à domicile, soit, sur du sérum ou du plasma. Cependant, il est impératif de respecter la nature des échantillons, leur condition d'acheminement et de conservation.

## Exemple de 04 tests sérologiques rapides :

Dans cette mise au point, nous avons pris l'exemple de 4 kits de tests rapides produits par quatre firmes différentes, le principe des 04 kits est basé sur la méthode d'immunochromatographie marquée par l'or colloïdal avec des variantes différentes de la technique.

Dans le puits réactionnel, l'échantillon à tester interagit avec le « Sample diluent » contenant

des composants différents d'une firme à une autre (Fig2).

#### **Firme 1 : Détection IgM/IgG en simultané**

- « Sample diluent » : contient des anticorps de chèvre anti Ig $\gamma$  de poule marqués par l'or colloïdal ainsi que l'antigène SARS-CoV2 recombinant marqué par l'or colloïdal.
- Ligne T : coatée par un anticorps de souris anti IgG/IgM humaines.
- Ligne Control : coatée par Ig $\gamma$  de poule

#### **Firme 2 : Détection IgM/IgG en simultané**

- « Sample diluent » : contient un antigène CoV2 recombinant marqué par l'or colloïdal.
- Ligne T est coatée par l'antigène SARS-CoV-2 recombinant.
- Ligne C est coatée par IgG polyclonale de chèvre anti-SARS-Cov-2

#### **Firme 3 : Détection IgM seule**

- « Sample diluent » : contient l'antigène CoV2 recombinant marqué par l'or colloïdal et un anticorps de chèvre anti-IgG de lapin marqué par l'or colloïdal.
- Ligne T : coatée par un anticorps monoclonal de souris anti-IgM humain
- Ligne C : coatée par un anticorps de lapin anti-IgG de chèvre.

#### **Firme 4 : Détection IgM et IgG séparément**

- « Sample diluent » : contient un antigène SARS CoV2 recombinant marqué par l'or colloïdal et une DNP couplé à l'Or colloïdal.
- Ligne IgG : coatée par un anticorps monoclonal anti-IgG humaine.
- Ligne IgM : coatée par un anticorps monoclonal anti IgM humaine.
- Ligne C : coatée par des anticorps de lapin anti-IgG de chèvre.

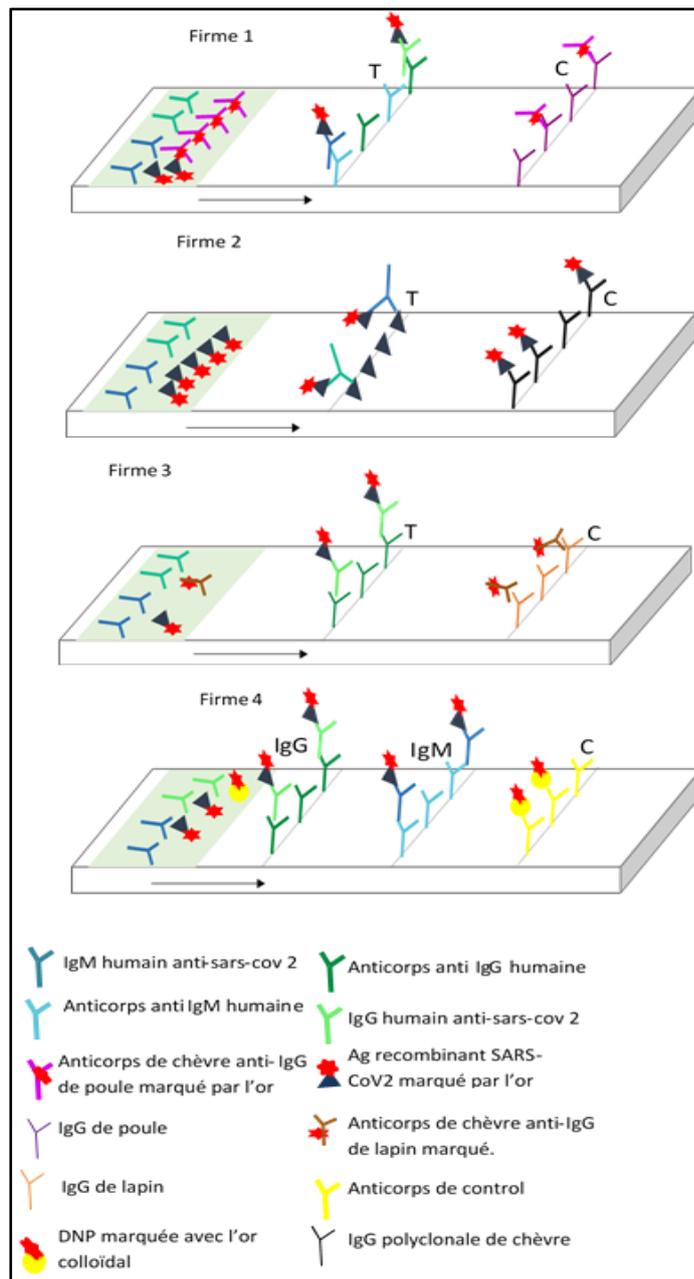
#### **NB :**

Ligne C : liaison de l'or colloïdal couplée à la DNP avec un anticorps de control de qualité coaté sur la membrane.

Pour les quatre firmes l'échantillon sanguin, sérique ou plasmatique est déposé au niveau du puits réactionnel représenté en bleu clair sur la figure 2.

Mis à part, les différences minimales dans la composition des kits cités ci-dessus, plusieurs éléments varient d'un fabricant à un autre, tel

que : la nature biologique de l'échantillon à tester, les interférences avec les protéines sériques et les cross réactions avec d'autres virus (Tableau 1).



**Figure2. Variantes de l'immunochromatographie marquées par l'or colloïdal utilisées par les 04 firmes. (18,19,20,21)**

Dans la même optique, l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité des différents kits commercialisés doit être similaire et répondre à des recommandations standardisées et rigoureuses. Ce qui n'est malheureusement toujours pas le cas (Tableau2)

<b>Tableau 1. Caractéristiques des 04 kits</b>				
	<b>Firme 1(14)</b>	<b>Firme 2(15)</b>	<b>Firme 3(16)</b>	<b>Firme 4(17)</b>
<b>Anticorps détectés</b>	IgM / IgG	IgM/ IgG	IgM	IgM et IgG
<b>Nature de l'échantillon</b>	-Sérum - Plasma -Sang total	-Sérum -Plasma	-Sérum -Plasma Sang total	Sérum Plasma Sang total
<b>Interférences</b>				
Hémoglobine	5g/l	0.5g/dl	10 g/l	20 g/dl
Bilirubine	342 µM	20 mg/dl	1000 µmol/L	15mg/Dl
Triglycérides	/	1.5g/dl	6mmol/L	400mg/Dl
Héparine Na	3000U/l	/	/	/
Héparine 2Na	3.4 µM	/	/	/
Acide urique	1.4 mM	/	/	/
Intra-lipide	1g/dl	/	/	/
IgG	20g/l	16 g/l	/	/
IgM	5g/l	1 mg/ml	/	/
HAMA	5000 ng/L	/	/	/
Facteur rhumatoïde	80 UI/ml	1500UI/ml	/	3250 IU /MI
Anticorps antinucléaires	/	1/320	/	/
AC Anti-mitochondrie	/	450AU/ml	/	/
Médicaments	ATB/ATV/histamine	ATB/ATV/histamine/Anti-inf-2b/	/	/
<b>Cross réaction</b>	Non mentionné	-H1N1, H3N2-H5N1 H7N9 - influenza B - virus syncytiale respiratoire- adénovirus (type 1/2/3/4/5/7) - rhinovirus C- entérovirus A/B/C/D-EBV- CMV- rotavirus- mumps virus -VZV- SARS virus- Mycoplasma pneumoniae.	- Mycoplasma pneumoniae IgM Ab - Influenza A IgM Ab - Influenza B IgM Ab - Parainfluenza IgM Ab - Respiratory Syncytial virus IgM Ab - Adenovirus IgM Ab - Chlamydia pneumoniae IgM Ab	Infections respiratoires communes : -Pneumonia Mycoplasma chlamydia D'autres coronavirus : -HKUI, OC43, NL63 et 229E NB : test clinique sur >5 échantillons

**Tableau 2. Sensibilité et spécificité des 04 kits**

	<b>Firme 1</b>	<b>Firme 2</b>	<b>Firme 3</b>	<b>Firme 4</b>
<b>Echantillonnage référent</b>	320 sujets : 240 non atteints 60 atteints et actifs 20 atteints et guéris.	Référents internes de l'entreprise.	1300 sujets : 300 RT-qPCR positive 1000 RT-qPCR négative.	Référents internes de l'entreprise.
<b>Sensibilité</b>	Sang total 95 %	Non fait	86,76 %	Sang total IgM: 64,3 % IgG : 96,4% IgM+IgG : 96,4%
	Sérum et plasma 96.3%			Sérum IgM : 81,7% IgG : 95,8% IgM+IgG : 96 ,3%
				Plasma IgM :67,9% IgG : 96,4% IgM+IgG : 96,4%
<b>Spécificité</b>	Sang total 99.2%	Non fait	96,15 %	Sang total IgM : 100% IgG : 98,7% IgM+IgG : 98,7%
	Sérum et Plasma 99.6%			Sérum IgM : 98,3% IgG : 95% IgM+IgG : 95%
				Plasma IgM : 96,7% IgG : 93,5% IgM+IgG : 93,5%

Outre, la sensibilité et la spécificité, la cross réactivité demeure un défi majeur à relever lors de la conception des tests sérologiques notamment dans le cadre du SARS-CoV2 qui présente des similarités structurales avec d'autres coronavirus ainsi qu'avec d'autres virus touchant les voies respiratoires(18,19). De ce fait il est indispensable d'éviter cette dernière, et on note clairement que cette condition n'a pas été respectée par Le premier et troisième fabricant. (Tableau 1).

### Intérêts et avantages de l'utilisation de tests sérologiques rapides.

Depuis Décembre 2019, le nombre de cas de COVID19 n'a cessé d'augmenter et la sonnette d'alarme a donc été tirée. Afin de gérer cette pandémie, certains pays ont décidé d'opter pour la surveillance intensive; Et c'est là où les tests rapides ont trouvé leur place, et jouent un rôle crucial dans le domaine de la santé publique(13) puisqu'ils permettent :

- L'estimation de différentes variables épidémiologiques(8).
- L'évaluation du risque de transmission dans la communauté et la

détermination du statut immunitaire collectif (dépistage de masse)(5).

- La réduction du risque de contamination du personnel soignant étant donné que la probabilité de réinfection est théoriquement plus basse si les IgG sont présentes et que la RT-qPCR est négative(13).

La sérothérapie a été envisagée puis approuvée par la FDA le 25 avril 2020, les tests sérologiques permettent dans ce cas-là d'identifier les sujets ayant développé une bonne réponse immunitaire humorale dont les anticorps peuvent être isolés et utilisés pour traiter les patients(20).

Les tests sérologiques jouent également un rôle déterminant dans le développement de vaccins et le suivi de leur efficacité(5).

Plusieurs gouvernements ont mis en route un 'Return-to-work protocol' et les tests rapides peuvent intervenir dans les stratégies à suivre afin de mieux gérer la reprise du travail et le déconfinement(13).

### Limites des tests sérologiques rapides

Bien qu'ils présentent de multiples avantages, l'OMS ne préconise pas l'utilisation des « POCT » dans la prise de décision clinique et estime qu'un nombre plus important d'études sur des cohortes plus larges est nécessaire afin de poser cette indication (OMS 7/4/2020).

Ces réserves peuvent être expliquées par les limites que présentent ces tests. D'une part, la positivité du test dépend de la séroconversion. En effet, les IgM peuvent être détectable au plus tôt 3 jours après le début de l'infection et atteignent leur maximum 2 à 3 semaines après, alors que le début de détection des IgG est variable, il peut être synchrone avec celui des IgM ou se produire plus tardivement avec un pic survenant dans les alentours du dix-septième jour à compter du début de l'infection(9,12,21).

Notons que, Le moment de survenue de la séroconversion est tributaire de plusieurs facteurs : l'âge, le sexe, le statut nutritionnel, la sévérité de la maladie, la prise médicamenteuse et le statut immunitaire(5).

De surcroît, un taux bas d'anticorps n'atteignant pas le seuil de détection du kit utilisé, constitue une entrave à prendre en considération. En effet un test négatif ne permet pas d'exclure l'infection(5).

D'autres part, on pourrait conclure à tort qu'un test positif indique que le sujet a été préalablement infecté par le SARS-CoV-2 si l'on ne tient pas compte d'une éventuelle cross-réaction (12). Afin de pallier à ce biais, certains laboratoires

utilisent les sous unités S1 SARS-CoV-2 recombinantes comme antigène car elles présentent peu ou pas de cross-réactivité. Concernant les 04 kits cités dans cette revue, aucune précision n'a été apportée par les fabricants, quant à la nature de l'antigène utilisé pour leurs tests.

Puis, il existe un risque d'interférence non négligeable avec certains éléments présents dans le sang, tel que, l'hémoglobine, les immunoglobulines humaines, les triglycérides, les facteurs rhumatoïdes, la bilirubine et les « human anti-mouse antibodies » présents chez les patients ayant reçu une immunothérapie monoclonale. Beaucoup de kits commercialisés assurent des résultats fiables en dessous des seuils préconisés qu'il faut prendre en compte lors de l'interprétation de ces tests.

Enfin, les tests sérologiques rapides sont qualitatifs et ils ne peuvent donc pas quantifier le taux d'anticorps.

### Conclusion et recommandations

Face à l'actuelle pandémie COVID 19, l'usage de tests sérologiques rapides, peu coûteux et simples d'emploi peut être envisagé comme une alternative facilitant le diagnostic, mais selon les données actuelles, ils ne peuvent en aucun cas substituer la RT-qPCR, et toute utilisation inappropriée ou interprétation erronée peut être à l'origine de conséquences dévastatrices pour la santé publique, d'où l'importance de souligner les limites de ces tests et la nécessité de les interpréter avec prudence en complémentarité avec les signes cliniques, les signes radiologiques et les méthodes de détection d'acides nucléiques, et prohiber leur pratique à domicile par le large public. Néanmoins, l'OMS encourage les experts de s'en servir dans un contexte de recherche épidémiologique et de surveillance clinique.

### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

### Références bibliographiques

1. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020;10(2):102-8.
2. Nuccetelli M, Pieri M, Grelli S, Ciotti M, Miano R, Andreoni M, et al. SARS-CoV-2 infection serology: a useful tool to overcome lockdown? *Cell Death Discovery*. 26 mai 2020;6(1):38.

3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 15 févr 2020;395(10223):507- 13.
4. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature Medicine* [Internet]. 12 mai 2020;
5. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief [Internet]. 2020 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19-scientific-brief>
6. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat Biotechnol*. mai 2020;38(5):515- 8.
7. Prod'homme G, Bille J. Diagnostic des maladies infectieuses : place des «point of care tests» (POCT). *Revue Médicale Suisse*. 2008;4. 908-913.
8. Winter AK, Hegde ST. The important role of serology for COVID-19 control. *The Lancet Infectious Diseases* 2020.
9. Lee CY-P, Lin RTP, Renia L, Ng LFP. Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:879.
10. Torres R, Rinder HM. Double-Edged Spike—Are SARS-CoV-2 Serologic Tests Safe Right Now? *Laboratory Medicine*. 2020;51(3):236- 8.
11. King J, Kosinski-Collins M, Sundberg E. Coronavirus Structure, Vaccine and Therapy Development. *MIT Faculty Newsletter*. avr 2020;XXXII(4).
12. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 1 mars 2019;17(3):181- 92.
13. Jalali Nadoushan M, Ahmadi S, Jalali Nadoushan P. Serology Testing for SARS-CoV-2: Benefits and Challenges. *Iranian Journal of Pathology*. 2020;15(3):154- 5.
14. Sinocare®. Instruction of use, SARS-COV-2 Antibody Test Strip (Colloidal Gold Method),. 2020.
15. Hotgen®. Instruction of use, Corona disease (COVID-19) IgM/IgG Antibody Rapid Test (Colloidal Gold). 2020.
16. HIGHTOP®. . Instruction of use, SARS-COV-2 IgM Rapid (Immunochromatography). 2020.
17. BIOTIME®. Instruction of use, SARS-COV-2 IgG/IgM Rapid Qualitative Test. 2020.
18. OKBA NMA, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv*. 1 janv 2020;2020.03.18.20038059.
19. Lv H, Wu NC, Tsang OT-Y, Yuan M, Perera RAPM, Leung WS, et al. Cross-reactive Antibody Response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV Infections. *Cell Reports*. 2020;31(9):107725.
20. Commissioner O of the Coronavirus (COVID-19) Update: Serological Test Validation and Education Efforts [Internet]. FDA. FDA; 2020. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-serological-test-validation-and-education-efforts>
21. Long Q, Deng H, Chen J, Hu J, Liu B, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice . *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 mars.