



Comment interpréter la sérologie Covid ?

Stéphanie Boukobza-Haïm
Robert Cohen



Au fait ...on va voir si vous savez



Demandez vous une sérologie COVID (TROD ou laboratoire) avant de vacciner un adolescent ?

- Oui
- Non
- Parfois
- J'sais pas





Au fait ...on va voir si vous savez

3



Demandez vous une sérologie COVID (TROD ou laboratoire) avant de vacciner un adolescent ?



Oui



Non

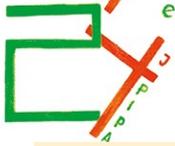


Parfois



J'sais pas





Au fait ...on va voir si vous savez



Un patient de 14 ans dans un contexte d'épidémie familiale, a présenté une toux et une rhinorrhée pendant quelques jours en janvier 2021: la PCR était positive. Une sérologie a été demandée avant vaccination en septembre : elle est négative. Quelles hypothèses ?

-  Il n'a jamais fait la COVID: c'était un faux + de la PCR
-  Il a fait la COVID et c'est la sérologie qui est fausse
-  Il a fait la COVID mais il n'a plus d'anticorps (peut être il n'en a jamais eu ?)
-  De toutes façons, il n'est pas immunisé





Au fait ...on va voir si vous savez

5

Un patient de 14 ans dans un contexte d'épidémie familiale, a présenté une toux et une rhinorrhée pendant quelques jours en janvier 2021: la PCR était positive. Une sérologie a été demandée avant vaccination en septembre : elle est négative. Quelles hypothèses ?



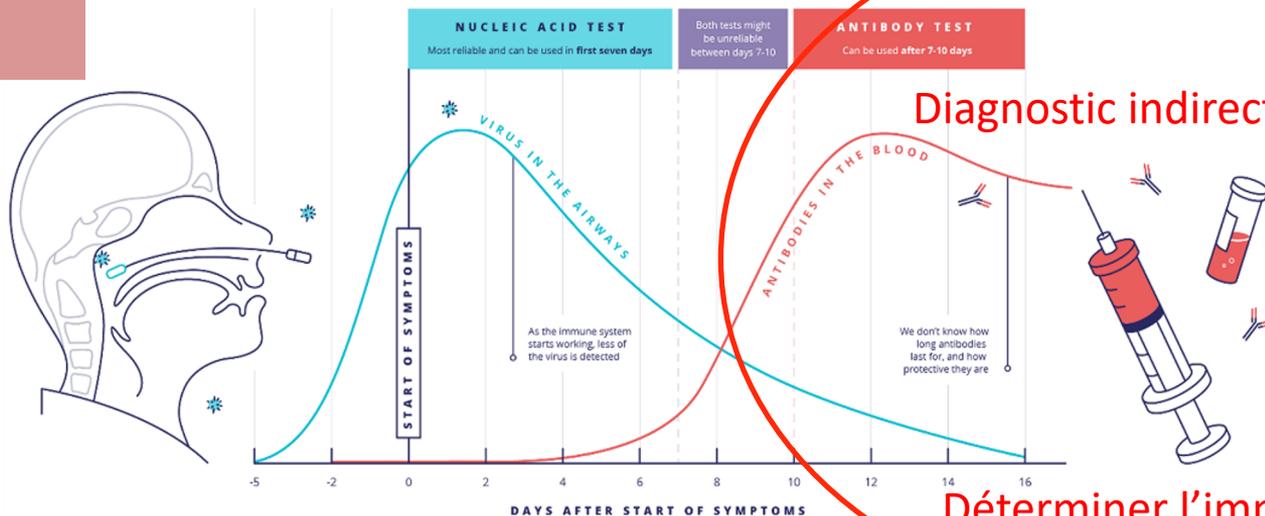
-  Il n'a jamais fait la COVID: c'était un faux + de la PCR
-  Il a fait la COVID et c'est la sérologie qui est fausse
-  Il a fait la COVID mais il n'a plus d'anticorps (peut être il n'en a jamais eu ?)
-  De toutes façons, il n'est pas immunisé





Différents types de tests

Diagnostic direct

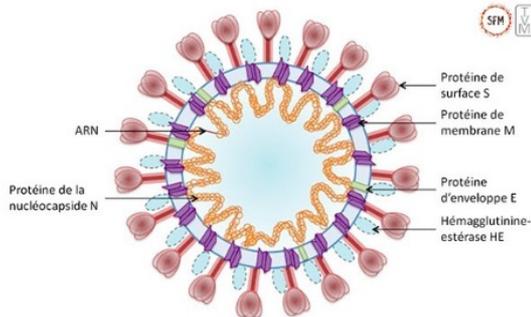


Déterminer l'excrétion virale

Déterminer l'immunité anti-COVID



Immunité humorale anti SARS-CoV-2



Nom de vaccin ou du fabricant (en gras les vaccins disponibles en France)*			
 Vaccin à ARNm • Pfizer-BioNTech™ • Moderna™ • Curevac™	 Vaccin à vecteur viral • Astra-Zeneca™ • Janssens™ • Sputnik V™ • CanSino Biologics™ • AdCOVID™ • COH04S1™	 Vaccin utilisant une protéine virale • Novavax™ , • Covid Sanofi-GSK Recombinant™	 Vaccin à virus entier inactivé • Sinopharm™ • Sonovac™ • Covaxin™ • CoronaVac™

*Liste non exhaustive mise à jour : le 12/04/2021 **

Anticorps anti-N
Anticorps anti-S

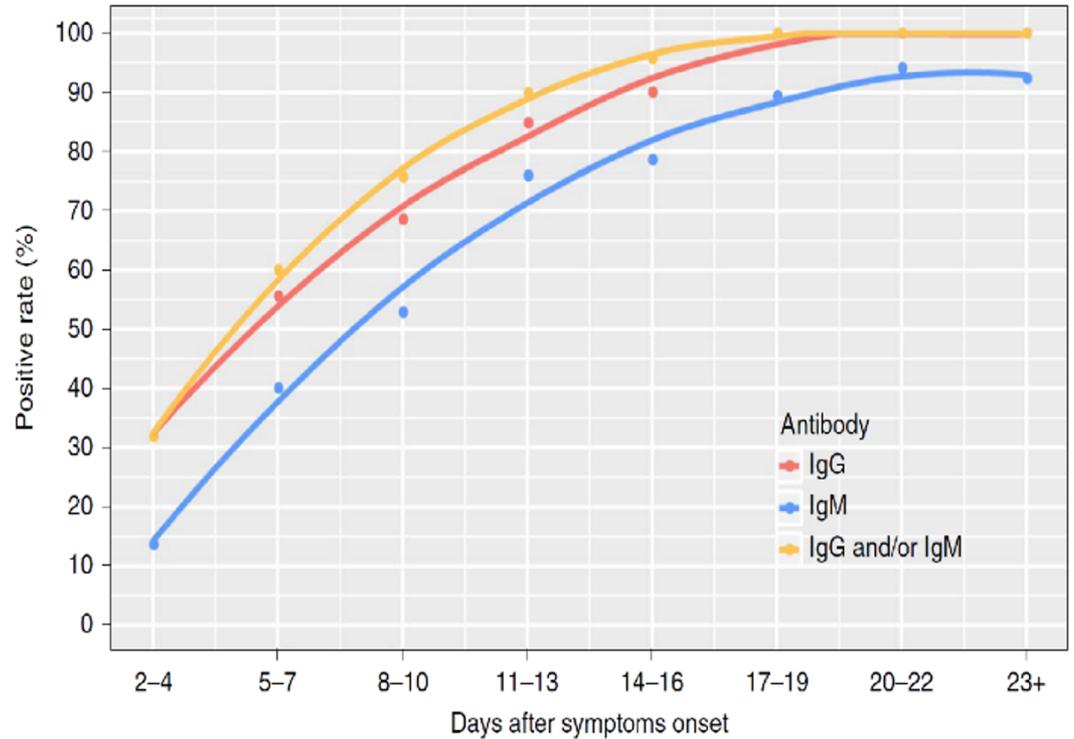
Anticorps anti-S

Anticorps anti-N
+
Anticorps anti-S



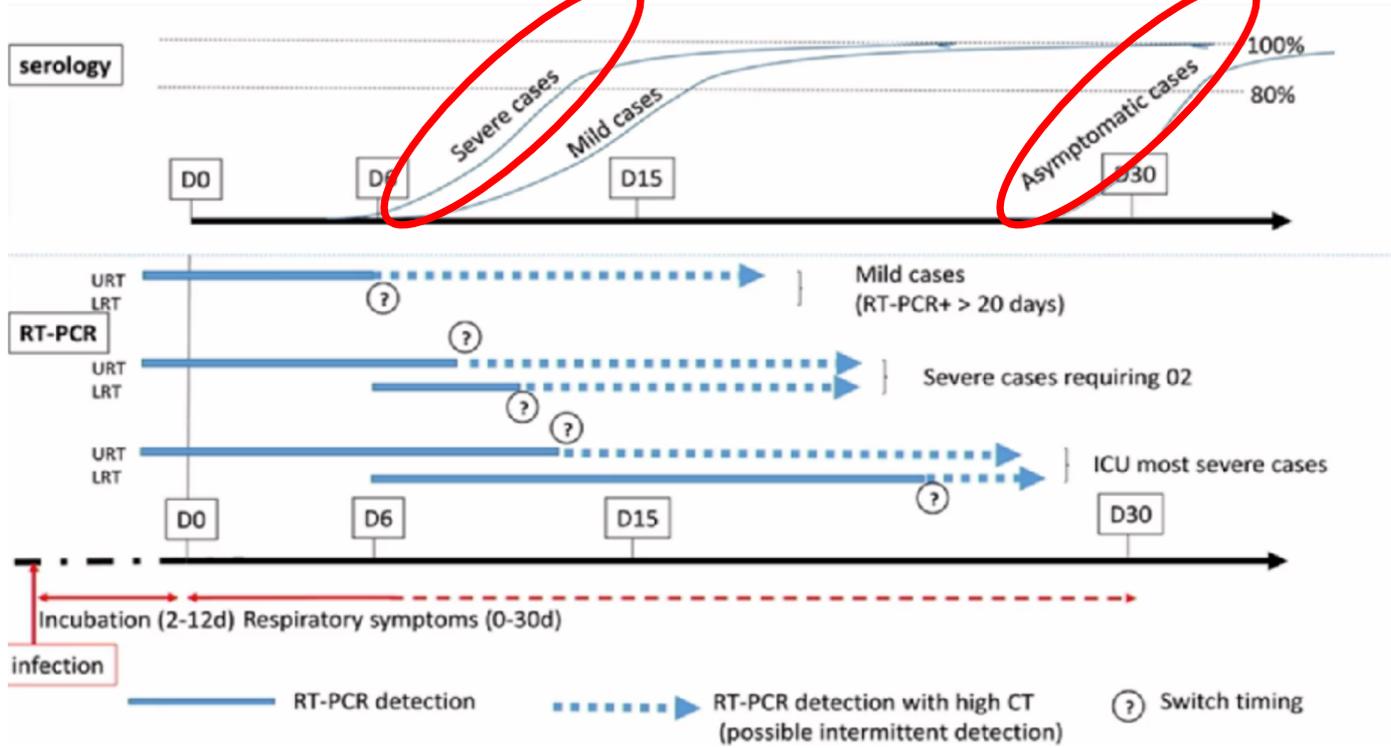
Sérologie anti-N: en théorie...

- 285 patients
- 100% IgG at D19
- IgG plateau 6 days after seroconversion





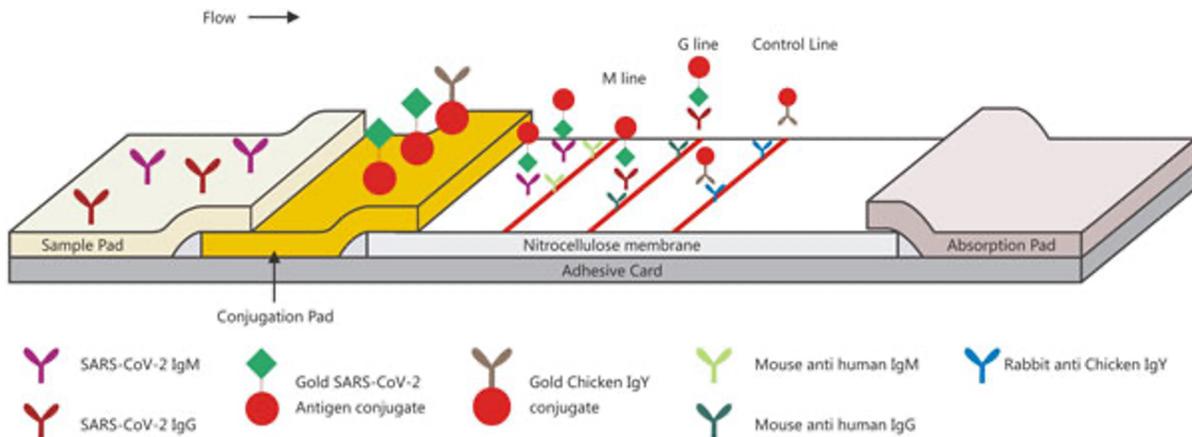
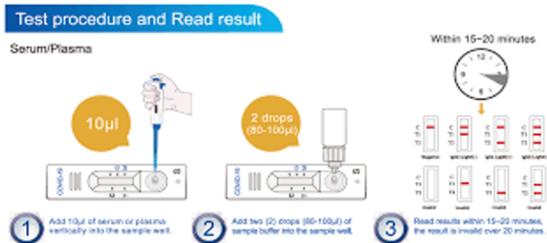
... Sérologie anti-N: en pratique



Complexity of interpretation according to degree and date of on-set symptoms



Anti N ou
Anti-S ou
Anti N+S



Avantages

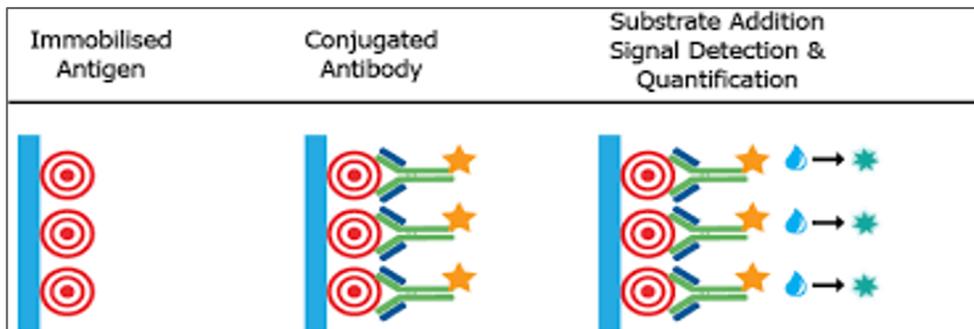
- ✓ 15 min
- ✓ Sans automate
- ✓ Tout terrain

Inconvénients

- ✓ Bas débit
- ✓ Sensibilité
- ✓ Pas de traçabilité
- ✓ Pas de cinétique d'anticorps possible



Anti N ou Anti S



Avantages

- ✓ Spécificité et sensibilité
- ✓ Résultat quantitatif
- ✓ Traçabilité
- ✓ Cinétique d'anticorps possible

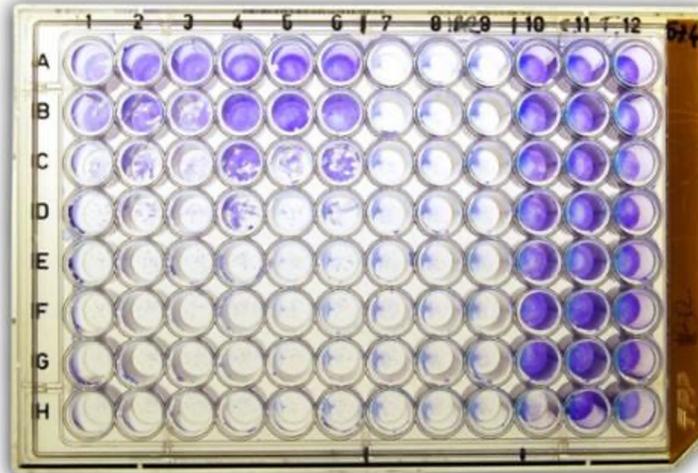
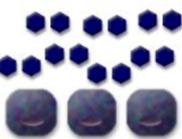
Inconvénients

- ✓ Automatisation nécessaire
- ✓ Moins rapide
- ✓ Débit moyen
- ✓ Absence de caractérisation des Ac neutralisants



Serum with
positive antibodies

Serum with
negative antibodies



Avantages

- ✓ Spécifique
- ✓ Résultat quantitatif
- ✓ Cinétique possible

Inconvénients

- ✓ Bas débit
- ✓ Laboratoires de référence
- ✓ Très long (jours)
- ✓ Pas de traçabilité



INDICATIONS

- Diagnostic initial (clinique ou scanner évocateur et RT-PCR négative).
- Diagnostic de rattrapage de patient (symptomatologie évocatrice ou présentation grave) sans RT-PCR <7j.
- UNIQUEMENT par TROD: détection d'anticorps lors du premier rendez-vous vaccinal (immunocompétent)
 - => 1 dose (si le résultat est positif) ou
 - => 2 doses (si le résultat est négatif).

NON-INDICATIONS

- Diagnostic initial d'un patient symptomatique pour lequel l'examen clinique et la RT-PCR ont été réalisés.
- Suivi des patients COVID-19.
- Entrée ou sortie hospitalière.
- Dépistage systématique des groupes professionnels.
- Dépistage chez les patients à risque de forme grave de COVID-19.
- Obtention du Pass-sanitaire suivi de la séropositivité (tests itératifs)

HAS, Mai 2020 et juin 2021



Cinétique des anticorps anti-N et anti-S

- Etude de cinétiques d'anticorps anti-N et anti-S, 393 HCW
- Forme légère de la COVID-19 jusqu'à 422 jours post symptômes.
- 1 an après l'infection
 - ⇒ 97 % ont gardé leurs anticorps anti-S,
 - ⇒ alors que seuls 20 % ont gardé leurs anticorps anti-N, montrant ainsi une meilleure persistance des anticorps anti-S que des anticorps N chez les patients symptomatiques.

EBioMedicine 71 (2021) 103261

Contents lists available at ScienceDirect

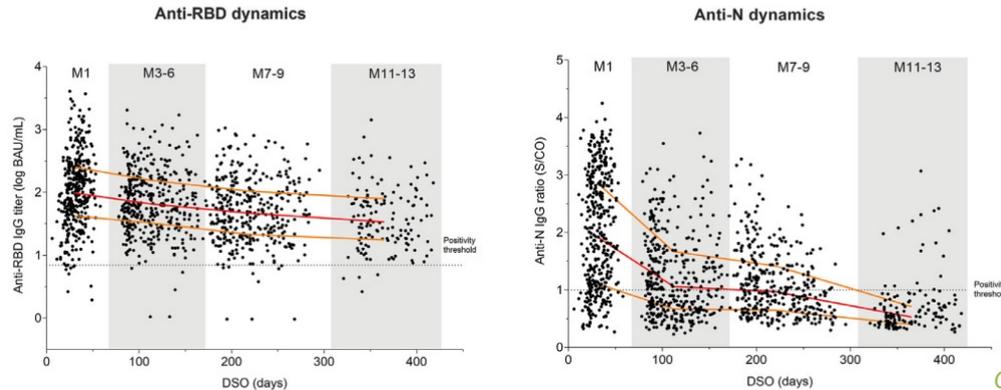
EBioMedicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ebiom

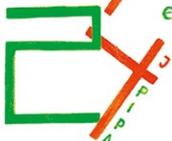
Research paper

Evolution of antibody responses up to 13 months after SARS-CoV-2 infection and risk of reinfection

Floriane Gallais^{a,b}, Pierre Gantner^{a,b}, Timothée Bruel^{c,d,e}, Aurélie Velay^{a,b}, Delphine Planas^{c,d,e}, Marie-Josée Wendling^f, Sophie Bayer^f, Morgane Solis^{a,b}, Elodie Laugel^{a,b}, Nathalie Reix^f, Amie Schneider^f, Ludovic Glady^f, Baptiste Panaget^{a,b}, Nicolas Collongues^{a,b}, Mariakisa Partamian^g, Jean-Marc Lessinger^h, Arnaud Fontanetⁱ, David Rey^j, Yves Hansmann^k, Laurence Kling-Pillitteri^l, Olivier Schwartz^{c,d,e}, Jérôme De Séze^o, Nicolas Meyer^l, Maria Gonzalez^m, Catherine Schmidt-Mutterⁿ, Samira Fafi-Kremer^{a,b,*}



Gallais et al. The Lancet 2021, étude SEROCov-HUS



ADOpte L'AVIS SUIVANT :

Dans le cadre de ses décisions et avis du 31 mai et du 17 juin 2021, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est prononcée en faveur de la détection des anticorps sériques anti-SARS-CoV-2 par TROD (recherche d'IgG ou d'Ig totales) lors du premier rendez-vous vaccinal, chez les personnes immunocompétentes et sans facteurs de risque de développer une forme grave de la maladie (jeunes adultes), sans antécédent prouvé (par examen biologique) d'infection au SARS-CoV-2 afin de déterminer si le schéma vaccinal ne comportera qu'une dose (si le résultat est positif) ou deux doses (si le résultat est négatif) conformément aux recommandations de la HAS.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

Avis n° 2021.0055/AC/SEAP du 26 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux tests de détection des anticorps sériques dirigés contre le coronavirus en contexte de dépistage pré-vaccinal

En conséquence, compte tenu de ces nouvelles données, la Haute Autorité de santé recommande, en contexte de dépistage pré-vaccinal, l'utilisation préférentielle des tests de détection des anticorps sériques anti-SARS-CoV-2 (recherche d'IgG ou d'Ig totales) utilisant comme cible virale de détection :

- soit la protéine virale S (ou ses composantes) ;
- soit les protéines virales S et N (détection combinée).

La HAS rappelle :

- qu'une positivité à un test sérologique anti-S atteste soit d'une infection (pouvant être ancienne), soit d'une vaccination ;
- qu'une positivité à un test sérologique anti-N atteste uniquement d'une infection datant de moins de 6 mois.



Intérêt de la sérologie post-vaccinale

Le taux d'anticorps mesuré

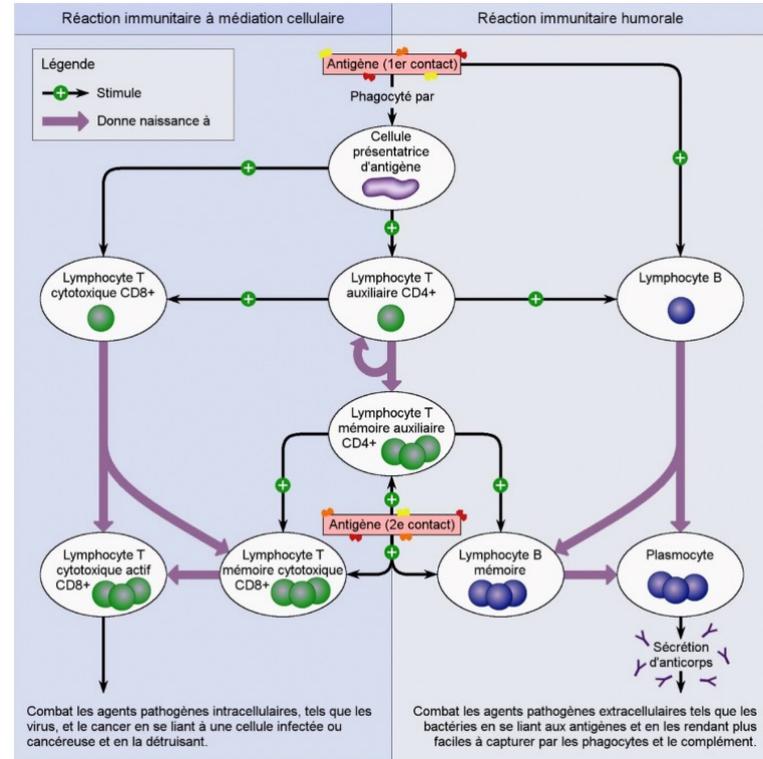
- est il responsable de la protection ?
- n'a pas d'effet protecteur ?
- est il juste le témoin de la mise en route du système immunitaire

Pour le SARS-CoV-2

- Les ac neutralisants protègent des formes graves, de la maladie, des formes mineures, de la contagion (si C° > aux C° inhibitrices)
- L'immunité cellulaire : des formes graves

Corrélat de protection anticorps anti-Spike ?

<https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>





Mesure du titre d'anticorps anti-Spike

Journal Pre-proofs

THE WHO INTERNATIONAL STANDARD FOR COVID-19 SEROLOGICAL TESTS: TOWARDS HARMONIZATION OF ANTI-SPIKE ASSAYS

Maria Infantino¹, Massimo Pieri^{3,4}, Marzia Nuccetelli³, Valentina Grossi¹, Barbara Lari¹, Flaminia Tomassetti⁴, Graziella Calugi⁴, Silvia Pancani¹, Maurizio Benucci⁵, Patrizia Casprini⁶, Mariangela Manfredi¹, Sergio Bernardini^{2,7}

¹ Immunology and Allergy Laboratory, S. Giovanni di Dio Hospital, Florence, Italy

² Department of Experimental Medicine, University of Tor Vergata, Rome, Italy

³ Department of Laboratory Medicine, Tor Vergata University Hospital, Rome, Italy

⁴ Lifebrain srl; Viale Roma 190/A, Guidonia Montecelio, Rome, Italy

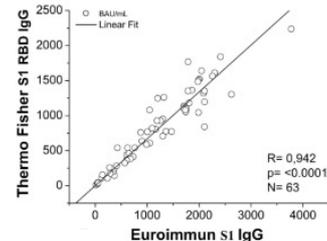
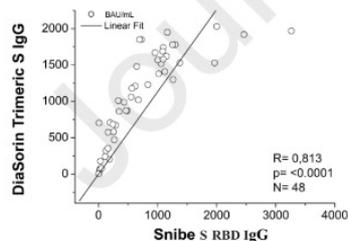
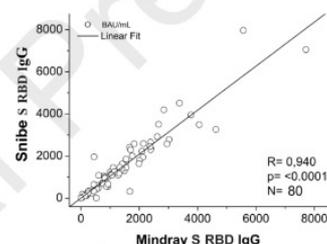
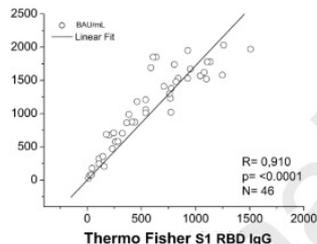
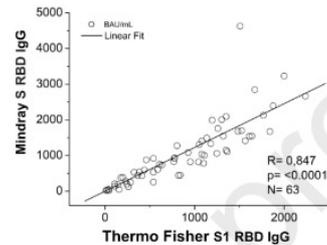
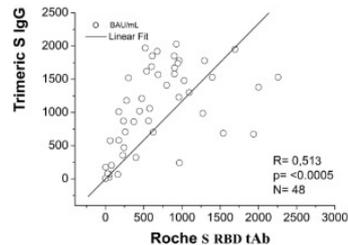
⁵ Rheumatology Department, S. Giovanni di Dio Hospital, Florence, Italy

⁶ Clinical Pathology Laboratory, S. Giovanni di Dio Hospital, Florence, Italy

⁷ Emerging Technologies Division, International Federation Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Milan, Italy

Rendu du résultat en « B.A.U »

Binding Antibody Unit = unités d'Ac de liaison de l'OMS





nature
medicine

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01540-1>

Check for updates

OPEN

Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection

Shuo Feng¹, Daniel J. Phillips¹, Thomas White², Homesh Sayal², Parvinder K. Aley¹, Sagida Bibi¹, Christina Dold¹, Michelle Fuskova³, Sarah C. Gilbert³, Ian Hirsch², Holly E. Humphries⁴, Brett Jepson^{5,6}, Elizabeth J. Kelly⁷, Emma Plested¹, Kathryn Shoemaker⁵, Kelly M. Thomas⁴, Johan Vekemans⁸, Tonya L. Villafana⁵, Teresa Lambe^{3,9,35}, Andrew J. Pollard^{1,10,35}, Merryn Voysey^{1,10,35} and the Oxford COVID Vaccine Trial Group*

Étude propose le **seuil de 260 BAU/mL** comme seuil protecteur contre des formes symptomatiques de Covid (80% d'efficacité vaccinale).

Dépend des variants ???
Variabilité des techniques+++

Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. medRxiv; 2021. DOI: 10.1101/2021.06.21.21258528.

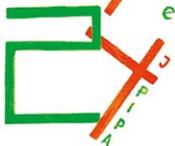


Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection

- 8758 HCW
- Vaccinés/non vaccinés après la 1^{ère} vague (juin-juil 2020)
- Mesure IgG BAU Wantai + Test neutralisation
- Suivi infections symptom/asymptomatiques
- Age median 40 ans; 80% femmes
- 1 dose (2244; 46.6%) ou 2 doses (2567; 53.4%) Janvier et Avril 2021. Suivi 275j en médiane.
 - ELISA <13 BAU => 12,1% infection
 - 13-141 BAU=> 10.6% infection (12,4% de protection)
 - > 141-1700 BAU/ml = 1,3% infection (89.3% de protection)
 - > 1700 BAU= 0 infections (100% de protection).
- 0% de vacc 2 doses n'avait de titre <141 BAU/ml, 1 mois après la 2^{ème} injection.
- 79.3% de titre > 141 BAU, 3 mois après infection naturelle.



Variant alpha ?



Intérêt de la sérologie post-vaccinale

5 octobre 2021

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 21 sur 136

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

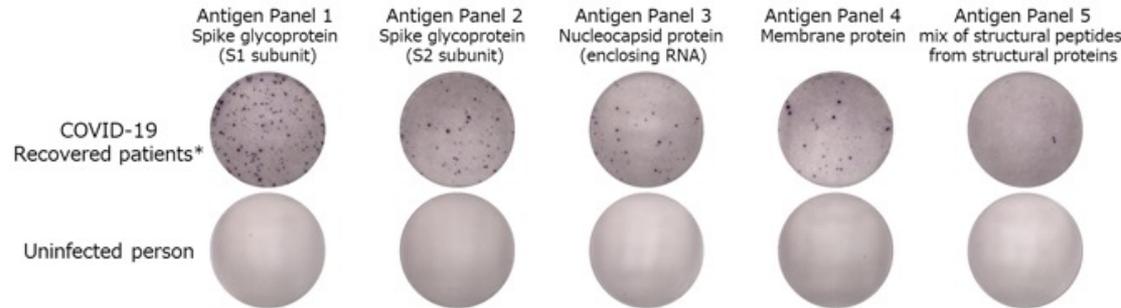
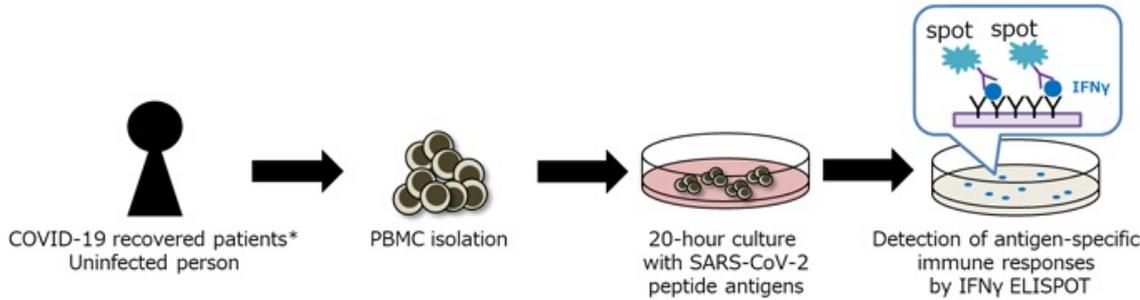
Arrêté du 4 octobre 2021 modifiant l'arrêté du 1^{er} juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire

2° L'article 24 est complété par un III ainsi rédigé :

« III. – Par dérogation aux articles L. 162-1-7 et L. 162-1-8 du code de la sécurité sociale, les patients sévèrement immunodéprimés bénéficient, sur prescription médicale, d'un examen de détection des anticorps sériques post-vaccinaux dirigés contre le coronavirus SARS-CoV-2 pris en charge par l'assurance maladie. Cet examen peut être réalisé à compter du quinzième jour suivant la dernière injection d'un vaccin contre la covid-19. »



Qu'est ce qu'un ELISpot ?



Pourrait présenter un intérêt :

- **Diagnostic rétrospectif** d'une infection par le SARS-CoV-2 sans RT-PCR et avec sérologie négative ou douteuse (patients avec forme pauci ou asymptomatique de l'infection).
- La sensibilité de l'ELISpot est chez ces patients infectés séronégatifs de 50% à 80%.
- **Diagnostic différentiel de l'infection patients immunodéprimés.**
- Dans le suivi de l'efficacité vaccinale, notamment chez les patients immunodéprimés.
- Dans l'étude de l'efficacité vaccinale contre les variants du SARS-CoV-2.

*COVID-19 recovered patients: Asymptomatic for >2 weeks after positive PCR result



Indications de la sérologie ?

- Avant vaccination: sérologie anti-N+S ou anti-S, afin de ne proposer qu'une dose à ceux qui ont déjà fait la maladie
- (Une sérologie ciblant la nucléocapside avant une 2^{ème} dose si la première a été faite sans sérologie ?)
- Pour les patients immunodéprimés (greffés CSH ou organes solides, sous corticoïdes, anti-TNF, immunosuppresseurs) => **question du corrélat de protection ?**
- **Suivi d'un « potentiel effet indésirable ».**
- Indications pour l'Elispot ? **Pour le moment, aucune reconnue par l'HAS.**