

Sujets Immunisés contre le Sars-CoV-2 et Sérologie

1^{er} Juin 2020

Robert COHEN & Emmanuelle VARON, CHI Créteil

Pour stopper l'épidémie de COVID-19, du fait de la transmissibilité du SARS-CoV-2 (R0 entre 2 et 3), il semble nécessaire que 60 à 70 % de la population soit immunisée. Les premières données disponibles en France montrent que seulement 10% de la population présente une sérologie positive. En l'absence de vaccin, le moyen d'être immunisé est d'avoir été infecté par le Sars-CoV-2, soit en ayant présenté la maladie COVID-19 (allant de formes pauci-symptomatiques aux pneumopathies les plus graves) soit sans signe clinique (sujets asymptomatiques). Cependant depuis quelques semaines, des études suggèrent que l'immunité croisée contre d'autres coronavirus « habituels » pourrait entraîner un certain degré de protection, de même que l'immunité « entraînée ». Il faut souligner que les manifestations cliniques de la Covid-19 sont très variables et n'ont le plus souvent aucune particularité clinique, à l'exception :

- des pneumopathies graves survenant dans la deuxième semaine de la maladie pour lesquelles les images scannographiques sont caractéristiques
- d'anosmie et/ou d'agueusie brutales, gênantes, sans rhinopharyngite
- de lésions cutanées à type d'acrosyndrome
- ou chez l'enfant et l'adolescent, de syndrome de Kawasaki « atypique »

De ce fait, de nombreuses personnes ayant présenté de la fièvre et/ou des signes ORL et respiratoires en période pandémique, sans avoir été testées, considèrent souvent à tort qu'elles ont été infectées par le Sars-Cov-2. Aujourd'hui, les seuls sujets qui peuvent être potentiellement immunisés, sont ceux qui ont eu un test PCR positif ou un scanner typique et qui ont guéri, ou ceux qui ont présenté des signes cliniques au contact direct, familial ou prolongé d'une personne testée positive et enfin ceux qui ont une sérologie positive.

La **mise à disposition d'un test sérologique fiable et disponible en quantité suffisante** constitue un **tournant dans l'épidémie**. Les personnes infectées activent des lymphocytes T et B spécifiques du virus et produisent des anticorps. Après une contamination, le SARS-CoV-2 se multiplie dans le rhinopharynx et, à ce stade précoce, son ARN est détectable par la PCR spécifique en quantités élevées. Quand la réponse immunitaire apparaît (traduite par la montée des anticorps), la quantité de virus diminue progressivement pour devenir, chez la majorité des patients, non détectable au bout de quelques jours.

Un résultat sérologique positif témoigne de l'**exposition** au virus SARS-Cov-2. On ignore encore si les anticorps détectés par des tests rapides (Immuno-chromatographie) ou ELISA ont un rôle protecteur, mais puisque la majorité des patients malades guérissent de cette infection, une **présomption de protection peut être raisonnablement envisagée**.

En effet, si des patients guérissent « naturellement » d'une maladie infectieuse, c'est que leur système immunitaire a réussi à contrôler l'infection. Un test sérologique permet de détecter des anticorps, qui peuvent être de 2 types : directement neutralisants du virus, ou seulement des témoins d'un mécanisme d'une immunité cellulaire spécifique. Des doutes ont été émis sur la qualité de la protection : quelques études rapportent quelques cas de ré-excrétion de l'ARN viral, voire la présence de quelques symptômes cliniques, sans description de forme grave. Néanmoins, l'hypothèse principale est que la maladie est **immunisante** pour l'immense majorité des patients. La question essentielle est celle de la durée de cette protection : mois, années (comme les coronavirus habituels ou le Sars-CoV-1) voire plus longue, mais on ne dispose aujourd'hui d'aucune donnée.

L'utilisation de sérologies fiables permet ainsi :

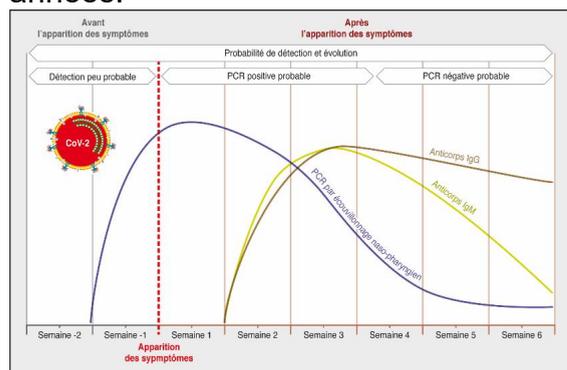
- De réaliser des études de séro-prévalence pour d'une part mieux décrire la « pyramide » des infections dues au Sars- CoV-2, et d'autre part, évaluer le risque épidémique dans une région donnée, donc les risques encourus lors du déconfinement.
- De mobiliser plus facilement médecins et infirmières dont la sérologie sera positive (malgré parfois des PCR négatives), et donc avec une immunité probable, qui risqueront moins d'être contaminés lors des soins.

- En population générale, de lever les mesures de confinement, d'assouplir les mesures d'hygiène et de pouvoir reprendre le travail avec un risque minimal en présence d'une sérologie positive.

Le fait que d'une part, un test sérologique positif ne permette pas d'éliminer que le patient puisse avoir une PCR positive secondairement et d'autre part les incertitudes sur la durée de protection expliquent que l'OMS se soit prononcée contre la délivrance de passeport « sérologique ».

Sérologie COVID-19

Les tests sérologiques permettent de déterminer si une personne a produit des anticorps en réponse à une infection par le virus SARS-CoV-2. En effet, au décours d'une infection immunisante, les patients produisent des anticorps contre les antigènes (souvent des protéines) spécifiques de l'agent pathogène. Les premiers à apparaître (moins d'une semaine) sont les IgM qui persistent quelques semaines ou mois, puis les IgG qui apparaissent très peu de jours après mais qui vont persister des années.



Courtoisie de Laccourreye et al *Annales d'ORL* Juin 2020 (Adapté de Sethuraman N JAMA May 6, 2020)

Pour le Sars-CoV-2, certaines protéines virales sont communes avec d'autres coronavirus et avec le Sars-CoV-1. L'enjeu est d'éviter les « faux positifs » liés à des réactions croisées avec d'autres coronavirus.

La détermination des antigènes-cibles les plus performants et l'expression de la protéine dans la bonne structure sont souvent les étapes les plus difficiles pour la mise au point des tests. Deux protéines sont utilisées : la protéine de surface (spike) permettant au virus de se fixer sur les récepteurs cellulaires (ACE) et la nucléocapside qui est la protéine virale la plus abondante, probablement plus facile à détecter.

Deux types de test sont déjà disponibles : des tests sérologiques classiques (ELISA) réalisés au laboratoire à partir de sérum et des tests de diagnostic rapide à partir de quelques gouttes de sang total (Immuno-chromatographie), similaires à ceux utilisés pour les tests de grossesse ou d'autres TDR, réalisés directement par les soignants voire par les patients eux-mêmes et dont le résultat est obtenu en moins de 20 minutes. Des tests de séro-neutralisation sont aussi utilisés dans des laboratoires spécialisés : ces tests témoignent mieux de la protection que les deux techniques précédentes.

Depuis quelques jours la liste des tests validés par les centres de références en France est disponible sur le site <https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>

Interprétation des résultats des sérologies

	Résultats de la sérologie		
IgM	-	+	+
IgG	-	-	+
Interprétation	Non immunisé ou test réalisé trop précoce	Infection très récente	Infection récente

Après le pic épidémique et en l'absence de nouvelles vagues, le risque d'avoir une PCR positive pourrait être plus important chez les sujets dont la sérologie est positive. En effet, 10 à 20 % des patients infectés par le SARS-CoV-2 gardent une PCR positive quelques semaines voire mois après la guérison. Ces patients ne sont, pour l'immense majorité d'entre eux, pas contagieux. L'interprétation d'une PCR positive dans ce contexte est améliorée par la connaissance de la sérologie.

Pour en savoir plus

- 1) Beeching N : <https://www.bmj.com/lookup/pmidlookup?view=long&pmid=32269032>
- 2) Petherick A : [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30788-1.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30788-1.pdf)
- 3) Woelfel R : https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x_reference.pdf
- 4) Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020.
- 5) La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; **39**(6): 1059-61.
- 6) Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020
- 7) Avis HAS sur la sérologie : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/cahier_des_charges_test_serologique_covid19.pdf
- 8) <https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>