



Tests diagnostiques de l'infection à Coronavirus (COVID-19) : des atouts et des limites

Diagnosis testing for Coronavirus infection disease (COVID 19): Assets and limits

Murielle Mashe Longokolo¹, Innocent Murhula Kashongwe², GuyGuy Kamwiziku³, Madone Ndonga Mandina¹, Hypollyte Nani Tuma Situakibanza¹, François Bompeka Lepira², Nsengi Ntamabyaliro⁴, Ben Izizag Bepouka¹, Ossam Odio¹, Marcel Mambimbi Mbula¹

Correspondance

Murielle Mashi Longokolo MD,
Courriel: muriellelongokolo@gmail.com

Summary

The world is going through a serious health crisis due to the COVID 19 pandemic.

Although little is known about COVID-19, we have observed an increased interhuman transmission of etiological agent SARS-Cov-2 and we assume that each new cases of COVID-19 get at least two or three news persons infected. Therefore, the test for detection of the infection should be much implemented as an efficient strategy to fight against the COVID 19 pandemic. The COVID-19 diagnostic tests are an essential tool for assessing the pandemic. This review paper will discuss the advantages and limitations of the diagnosis tests for COVID 19. There are 2 categories of tests: those that directly detect the virus or its component, and those that search for the antibodies generated by the virus infection. The *real time Reverse transcriptase Polymerase chain reaction (test rt-RT-PCR)* remains the gold standard for the diagnosis of COVID-19. Its sensitivity on the nasopharynx swab seems high, though false negative cases can occur, with an average of 30% of cases. Serological test detect specific antibodies against SARS-COV-2. They help identify individuals that have been infected by the virus, those healed and that have acquired immunity against the virus. They are diagnosis orientation tests of COVID-19. Until now, none of these tests are 100% reliable, but they are used by a qualified collaborating medical staff. They can help identify the majority of the infected and immunized individuals.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, diagnosis, assets, limits

Received: May 7th, 2020

Accepted: May 11th, 2020

1 Médecine tropicale, CUK, RD Congo

2 Médecine interne, CUK, RD Congo

3 Biologie médicale, CUK, RD Congo

4 Sciences de Base, Faculté de Médecine, UNIKIN, RD Congo

Résumé

Le monde entier fait face à une crise sanitaire sans précédent due à la pandémie de maladie à virus SARS-COV-2 alias COVID-19. Malgré les connaissances très incomplètes sur la COVID-19, on a constaté une contagiosité interhumaine élevée au début de la pandémie actuelle, et on estime que chaque nouveau cas de COVID-19 infecte en moyenne deux à trois personnes. En conséquence, la stratégie de lutte contre la pandémie à COVID-19 qui ébranle nos sociétés passe nécessairement par une intensification des tests de détection de l'infection. Ces tests diagnostiques de la COVID-19 sont un outil essentiel pour suivre la propagation de la pandémie. Ainsi, l'objectif de la présente revue de la littérature est d'aborder le diagnostic de l'infection à Coronavirus (COVID-19) en s'attardant sur les tests de diagnostic, leurs atouts et leurs limites. Il y a deux catégories de test : ceux qui recherchent la présence directe du virus ou de ses fragments, et ceux qui recherchent les anticorps résultant de l'infection par le virus du COVID-19. Le test *real time –Reverse Transcriptase –Polymerase chain reaction (rt-RT-PCR)* reste le gold standard pour le diagnostic de la COVID-19. Sa sensibilité sur les écouvillons nasopharyngés semble élevée, mais des faux négatifs peuvent se produire, avec une fréquence incertaine (environ 30% des cas). Les tests sérologiques détectent les anticorps spécifiques du SARS-CoV-2. Ils permettent l'identification des individus qui ont été infectés par le virus, se sont rétablis, et ont développé, en théorie, une réponse immunitaire efficace contre le virus. Ils constituent des tests d'orientation diagnostique de la COVID-19. A ce jour, aucun de ces tests n'est fiable à 100 %, mais, utilisés par un personnel médical qualifié et en combinaison, ils permettent l'identification de la majorité des individus infectés et immunisés.

Mots-clés : Coronavirus, COVID-19, diagnostic, atouts, limites

Reçu le 7 mai 2020

Accepté le 11 mai 2020

Introduction

Le monde entier fait face à une crise sanitaire sans précédent due à la pandémie de l'infection à Coronavirus (COVID-19). En décembre 2019, l'apparition de la COVID-19 attribuable à un nouveau coronavirus et la propagation qui s'en est suivie dans le monde ont incité l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à déclarer une pandémie le 11 mars 2020, la première à être causée par un coronavirus, le SARS-CoV-2 (Severe acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2) (1-2). C'est un virus à ARN enveloppé appartenant à la famille des Coronaviridae, genre betacoronavirus identifié pour la première fois en début janvier 2020 dans la ville de Wuhan en Chine (1-4). Ce virus semble provenir de la chauve-souris et avoir ensuite été transmis aux humains par l'intermédiaire d'un mammifère (5). Il se transmet via les gouttelettes respiratoires projetées en toussant ou en éternuant et par extension par manu portage par l'intermédiaire de surfaces souillées (1-4).

Malgré les connaissances très incomplètes sur la COVID-19, on a constaté toute l'efficacité de la propagation entre personnes au début de la pandémie actuelle, et on estime que chaque nouveau cas de COVID-19 infecte en moyenne deux à trois personnes (6).

Au 30 avril, le virus SARS-CoV-2 a touché 3,2 Millions des personnes avec un diagnostic de confirmation et a entraîné au total 228.057 décès dans le monde (7). Parmi ces cas confirmés, 986.062 sont guéris (7). Ce nombre de cas diagnostiqués ne reflète toutefois qu'une fraction du nombre réel de contaminations ; la plupart des pays ne testant que les cas nécessitant une prise en charge hospitalière (7).

Ce nouveau virus est associé à une mortalité de moins de 3% (7) probablement surestimée compte-tenu des incertitudes concernant le dénominateur (8). Au sein des patients identifiés, 15% des cas confirmés développeront des formes sévères et la mortalité en réanimation est estimée à 60 à 70% (9-10). L'Indice de reproduction (RO) semble de 2,7 (2,5 à 2,9% ; IC 95%) (8, 11). Il est à noter que les formes pédiatriques sont rares et que la mortalité touche

préférentiellement les patients âgés (9-10, 12). En date du 7 avril 2020, l'Europe et l'Amérique du Nord sont devenus les principaux foyers de l'épidémie (13).

On estime que près de 20% des individus infectés par le SARS-CoV-2 sont asymptomatiques mais peuvent propager la maladie. En conséquence, la stratégie de lutte contre la pandémie à COVID-19 qui ébranle nos sociétés passe nécessairement par une intensification des tests de détection de l'infection. Ces tests de diagnostic de la COVID-19 sont un outil essentiel pour suivre la propagation de la pandémie. D'où des dizaines de millions d'individus devront encore être testés pour contenir l'épidémie. Ainsi, l'objectif de la présente revue de la littérature est d'aborder le diagnostic de l'infection à Coronavirus (COVID-19) en s'attardant sur les tests de diagnostic, leurs atouts et leurs limites.

Diagnostic (14-20)

Tests de diagnostic

Il existe deux catégories de test : ceux qui recherchent la présence directe du virus ou de ses fragments : la RT-PCR, La culture cellulaire, le séquençage du génome viral (Virus whole genome sequencing) et les tests dits « antigène rapide », et ceux qui recherchent les anticorps résultant de l'infection par le virus SARS-CoV-2 : la sérologie.

Les tests détectant le génome du virus : La Polymerase Chain Reaction (PCR) ou réaction de polymérisation par chaîne et les tests dits « antigène rapide ».

- La PCR (le gold standard pour le diagnostic) : Actuellement, le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 se fonde uniquement sur le recours à un test PCR (réaction de polymérisation en chaîne), qui met en évidence ou non de l'ARN (acide ribonucléique = assemblage de ribonucléotides) viral dans un prélèvement nasopharyngé obtenu par écouvillonnage. Il est désigné par le sigle RT-PCR. Figure 1. (14-15).



Figure 1. Nasopharyngeal Swab Collection (14-15)

La PCR est une méthode de duplication (ou amplification) d'une séquence d'ADN en un très grand nombre grâce à une enzyme, la polymérase. On peut alors analyser l'ADN. Cependant, le génome du coronavirus étant sous forme d'ARN, on doit d'abord le transformer en ADN, ce que fait une autre enzyme, la transcriptase inverse (RT= reverse transcriptase). Des crachats ou d'autres sécrétions des voies respiratoires telles que le liquide bronchoalvéolaire peuvent également être prélevés par un médecin, un biologiste médical ou un infirmier protégé par un équipement approprié. Après le prélèvement, le virus peut alors être recherché au moyen de la technique de transcription inverse et d'amplification aussi appelée RT-PCR.

- Les tests dits « antigène rapide » permettent la détection des protéines du virus chez un individu en quelques minutes. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ces tests permettent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë. Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont à ce jour pas recommandés en usage clinique dans le cadre de la COVID-19, comme l'a souligné l'OMS dans sa position du 8 avril 2020 (21-22). La présence des protéines virales est mise en évidence à l'aide d'anticorps spécifiques de ces protéines couplés à une enzyme permettant une réaction colorimétrique sur une languette, comme pour un test de

grossesse disponible en pharmacie. Quand ce test est positif, l'individu est déclaré COVID+. Alors que la négativité doit être confirmée par le test RT-PCR (21-22).

Les tests détectant les anticorps

Il en existe plusieurs mais le plus courant consiste à fixer des anticorps anti-IgG et IgM humaines sur la surface de la cassette et de coupler un antigène du virus avec des particules d'or colloïdal. Ces tests détectent la présence d'anticorps générés par le patient contre le SARS-CoV-2, le virus qui cause la COVID-19. Si l'échantillon du patient contient des anticorps anti-SARS-CoV-2 alors ces anticorps se fixeront à l'antigène présent dans la zone de conjugaison de la cassette et le complexe formé migrera jusqu'à l'anti-IgG et/ou IgM humaines fixés sur la membrane. On verra alors apparaître une bande colorée. Figure 2 (voir les différents résultats possibles plus bas).

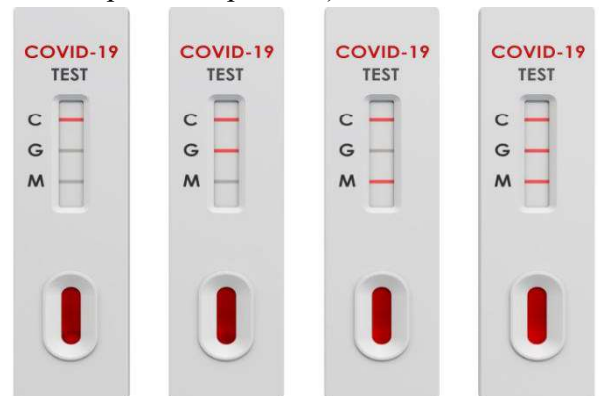


Figure 2. Tests rapides COVID-19(23)

Pour être validé, ce test doit présenter une ligne positive pour le contrôle (C).

Résultats : Interprétation

IgM+ / IgG+ : Infection récente au SARS-CoV-2

IgM+ / IgG- : Infection récente au SARS-CoV-2

IgM- / IgG+ : Infection antérieure au SARS-CoV-2

IgM- / IgG- : Pas d'infection ou pas d'anticorps détectables pendant le début de l'infection

Étant donné qu'il y a augmentation rapide du nombre de cas confirmés de COVID-19 associée à la pénurie de kits de test pour répondre à la demande croissante, plusieurs tests sérologiques sont utilisés pour caractériser les réponses des anticorps aux coronavirus. A savoir les tests liés aux enzymes (ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), les tests immuno-

chromatographiques, les tests d'immunofluorescence (IFA), le Western blots, l'inhibition de l'hémagglutination (HAI), la fixation du complément (CF) et les tests de seroneutralisation (24). Les tests sérologiques de type ELISA sont réalisés en laboratoire sur un prélèvement sanguin (veineux) classique. Dans le cas de l'ELISA, la réaction colorimétrique est mesurée de manière quantitative avec un spectrophotomètre, ce qui permet un dosage précis des anticorps (24-25). Mais le plus courant est test immunochromatographique dit Lateral Flow Assay (LFA) qui est une autre alternative pour faciliter le diagnostic du SRAS-CoV-2 (24).

Les tests virologiques sont les tests de référence pour le diagnostic précoce d'infection à COVID-19. Les tests sérologiques ne s'y substituent pas d'autant que leurs résultats ne sont pas pertinents dans la semaine suivant l'apparition des symptômes, la production d'anticorps intervenant plusieurs jours après l'entrée du virus dans l'organisme. En revanche il est possible d'y recourir en complément, à partir du 7ème jour ou 14ème après l'apparition des symptômes, notamment pour servir de « rattrapage » si un test virologique n'a pas pu être réalisé avant, ou pour poser le diagnostic chez des patients présentant des signes évocateurs de COVID-19, mais dont le test virologique est négatif (26).

Des études ont montré que les anticorps SARS-CoV-2-IgM et d'IgG augmentent progressivement avec les phases de l'infection, les IgM sont détectés dès le 3ème jour, et culmine entre deux à trois semaines (27). Une autre étude a rapporté que des IgM spécifiques au SARS-CoV-2 sont toujours présentes dans le sérum après 1 mois. Aussi, les anticorps IgG spécifiques du SARS-CoV-2 peuvent être présents dès le 4ème jour et culminer après 17 jours (28). Mais la réponse immunitaire n'est pas systématiquement synonyme d'immunisation protectrice contre une nouvelle infection par ce même virus (29). Pour que l'immunisation soit protectrice, il faut notamment que l'organisme produise des titres importants d'anticorps empêchant l'action du virus (et notamment son entrée dans les cellules cibles). On parle alors d'anticorps neutralisants (22, 30-31). De plus, il

faut que ces titres importants d'anticorps neutralisants soient produits sur une longue période afin de pouvoir garantir une protection durable. Or, à ce jour, les épitopes cibles des anticorps neutralisants n'ont pas encore été répertoriés (22, 30-31). De plus, comme récemment souligné par l'OMS, il n'existe pas de preuve démontrant une immunité protectrice contre la COVID-19 induite par des anticorps produits contre le SARS-CoV-2 (14). Le titre d'anticorps neutralisant nécessaire pour assurer une protection ainsi que la durée de production d'anticorps neutralisants sont inconnus (14, 22, 30-31).

Seuls les tests ELISA peuvent être qualitatifs ou semi quantitatifs, les tests unitaires étant uniquement qualitatifs (22).

La Haute Autorité de Santé (HAS) en France a identifié aujourd'hui sept indications pour les tests sérologiques, sur prescription médicale (21) :

- En diagnostic initial pour les patients symptomatiques graves hospitalisés, dont la RT-PCR est négative mais chez qui les symptômes cliniques ou le scanner sont évocateurs d'une COVID-19.
- En diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais qui n'ont pas eu un test RT-PCR dans les sept premiers jours.
- En diagnostic initial de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ambulatoire dont le test RT-PCR est négatif mais dont le tableau clinique est évocateur.
- En diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ambulatoire mais chez qui un test RT-PCR n'a pu être réalisé avant 7 jours.
- En diagnostic différé des patients symptomatiques sans signes 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 du 2 mars 2020).
- En détection d'anticorps chez les professionnels soignants non symptomatiques, en complément du dépistage et de la détection de personne-contact par RT-PCR selon les

recommandations en vigueur, si la RT-PCR est négative.

- En détection d'anticorps chez les personnels d'hébergement collectif (établissements sociaux et médico-sociaux, prisons, casernes, résidences universitaires, internats, ...) non symptomatiques en complément du dépistage et de la détection de personne-contact par RT-PCR selon les recommandations en vigueur, si la RT-PCR est négative.

Pour la HAS, il est primordial que ces tests ne soient utilisés qu'à des fins médicales, dans le cadre d'une prise en charge individuelle. Des utilisations à des fins collectives, telles que l'organisation du travail au sein d'une entreprise ou l'aide au déconfinement, ne sont pas envisageables.

Tableau résumant les conclusions des tests (27)

Test Antigènes	Test Anticorps	Conclusion
+	-	La personne est récemment contaminée et est contaminante
+	+	La personne est contaminée depuis une semaine au moins. Elle est contaminante
-	+	La personne a été contaminée (On ne connaît pas l'intensité ni la durée de l'immunisation). Elle n'est pas contaminante

Des atouts et des limites

- Le test PCR est très fiable au niveau biologique, car il recherche une séquence nucléotidique. Ce qui permet de savoir si le virus est toujours présent dans l'organisme. Sa sensibilité sur les écouvillons nasopharyngés semble être élevée, mais des faux négatifs peuvent se produire, avec une fréquence incertaine (environ 30% des cas) (14-15). Sa fiabilité dépend de nombreux facteurs entre autre l'écouvillonnage pauvre en cellules virales, un prélèvement réalisé tard ou très précoce et un transport inadéquat (14). La qualité du prélèvement est critique. Celui-ci doit être réalisé assez profondément dans les cavités nasales du patient à l'aide d'un grand coton-tige,

ce qui nécessite une bonne maîtrise (14-15). Il a aussi été observé que le virus pouvait être indétectable dans les voies respiratoires supérieures, mais présent dans les poumons. En conséquence, on estime que la fiabilité du test RT-PCR, malgré sa très haute spécificité ($\approx 100\%$) et sensibilité, n'est que de 60 à 80% pour identifier un individu infecté. Cette fiabilité décroît avec le temps car le virus est éliminé par la réponse immunitaire. Elle n'est plus que de 40 à 50% entre 15 et 39 jours post-infection. Ce pourcentage peut sembler faible, mais il est similaire à celui des tests de détection par RT-PCR du virus influenza (19, 21, 27).

Le test doit être réalisé en laboratoire et nécessite un matériel sophistiqué, hélas disponible en quantité limitée. En fonction de son automatisation, il prend entre trois et six heures (déballage et étiquetage des échantillons, inactivation du virus, extraction de l'ARN, RT-PCR, validation). Un résultat n'est donc souvent disponible qu'endéans 24 heures (19).

- Les tests antigène rapide donnent un résultat en 30 minutes, et sont basés sur la recherche d'antigènes du virus (27). Ils ont une sensibilité de l'ordre de 60,2% (risque important de faux négatifs) et une très bonne spécificité de 99,2% (27). Ces tests rapides, en cas de réponse positive, permettent de gagner un temps précieux dans la prise en charge thérapeutique du malade et l'application des mesures relatives à son environnement humain et matériel (désinfection des locaux et autres). Ces tests sont considérés comme des tests rapides d'orientation de diagnostic (TROD). En cas de résultat négatif, il est prudent de confirmer le test antigène rapide par un test RT-PCR (21-22, 27).

- Les tests sérologiques détectent les anticorps spécifiques du SARS-CoV-2. Ils nécessitent deux prélèvements (en phase aigüe et en convalescence). Ils permettent l'identification des individus qui ont été infectés par le virus, se sont rétablis, et ont développé, en théorie, une réponse immunitaire efficace contre le virus (27). Ils ont une très bonne spécificité (100%), mais une sensibilité maximale de 70% (après la période d'incubation de 10 jours) (27). Les résultats sont rapides en 10 à 15 minutes, ils

possèdent une haute efficacité de détection (surveillance simultanée des IgM et des IgG), la détection se fait sans équipement de test, ils sont facile à utiliser, compatibles avec le sérum, le sang total ou le plasma et ils sont stockés à température ambiante.

Pour rappel, le taux d'IgM augmente rapidement après l'apparition des premiers symptômes, et il culmine entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour, alors que les IgG apparaissent plus tardivement à partir de la 2^{ème} semaine de l'infection et reste présent assez longtemps (plusieurs semaines et durée totale non définie) (23, 27 ; Figure 3). Ce qui signifie que les IgG servent d'indicateur d'une infection antérieure. Les patients qui sont infectés par le SARS-CoV-2 peuvent être rapidement identifiés par la surveillance simultanée des IgM et des IgG. Ces tests sanguins ne répondent pas à la même question que les tests PCR, puisqu'ils recherchent la présence d'anticorps, témoin d'une infection récente (en cas de présence d'IgM) ou plus ancienne (en cas de présence d'Ig G) (26-27).

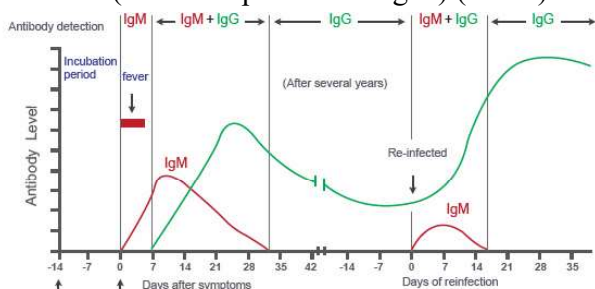


Figure 3. Détection des IgM et IgG dans le sang (26)

L'utilisation des tests sérologiques sont butés à plusieurs défis : l'évaluation leurs sensibilité et spécificité, la détection des réactions croisées donnant des faux positifs et enfin la différence entre la cinétique de la maladie et l'immunité (29).

Conclusion

A ce jour, le test RT-PCR reste le gold standard pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 (COVID-19). Les tests sérologiques ne permettent pas de statuer sur la contagiosité de la personne. Ils ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection à COVID-19 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes. Ils permettent

uniquement de déterminer si une personne a produit des anticorps en réponse à une infection par le virus SARS-CoV-2. Aucun de ces tests n'est fiable à 100%, mais, utilisés par un personnel médical qualifié et en combinaison, ils permettent l'identification de la majorité des individus infectés et immunisés. En effet, les individus asymptomatiques dont le test sérologique est positif peuvent toujours être temporairement porteurs du virus et sont donc susceptibles d'infecter d'autres personnes pendant un certain temps. Il est donc nécessaire de vérifier, par le test RT-PCR, que ces individus immunisés ne sont plus porteurs du virus. Les tests antigènes et sérologiques, rapides et peu coûteux, semblent particulièrement adaptés à un dépistage de masse. Ils pourraient se substituer partiellement aux tests de détection du virus par RT-PCR et aux tests sérologiques par ELISA réalisés en laboratoire.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contribution des auteurs

Conception, revue de la littérature, interprétation et rédaction du manuscrit : Murielle Longokolo, Innocent Kashongwe, Guyguy Kamwiziku

Revue de la littérature et rédaction du manuscrit : Madone Mandina, Hypollite Situakibanza, Nsengi Ntamabyaliro

Interprétation et rédaction : François Lepira, Ben Bpouka, Ossam Odio

Supervision, rédaction : Marcel Mbula

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale et révisée du manuscrit.

Références

1. Lu R, Zhao X, Li J. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; **395**: 556–574.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Li Q, Guan X, Wu P. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; **382**: 1199–1207.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; **382**: 727–733.

5. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; **579** (7798): 270-274.
 6. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; **27** (2): DOI:10.1093/jtm/taaa021.
 7. Nombre de personnes infectées par le coronavirus (COVID-19) disponible sur <http://fr.Statista.com/statistiques/1091585/mort-infections-coronavirus-monde/> consulté le 2 mai 2020.
 8. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet* 2020; **395** (1225): 689–697.
 9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu Y, Xia J, Liu H, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 475-481. Available on [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
 10. Ruan Q, Yang K, Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; **46** (5): 846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
 11. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; **27** (2):taaa021.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. Feb 28 : NEJMoa2002032. Published online 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032PMCID:PMC7092819
12. Répartition géographique des cas de COVID-19 dans le monde. Disponible sur <https://www.ecdc.europa.eu/en> consultation le 2 mai 2020.
 13. World Health Organization (WHO): Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance.2 March 2020. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329> consulté le 2 mai 2020.
 14. Alireza Tahamtan, Abdollah Ardebili. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn* 2020; **1-2**; DOI: 10.1080/14737159.2020.1757437.
 15. Aude Lecrubier, Michel van der Heuvel. COVID-19: des tests plus performants seront bientôt disponibles. *Medscape* 2020 sur <https://français.medscape.com/voirarticle/3605806> consulté le 2 mai 2020.
 16. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2, complémentaire de l'avis du 5 mars 2020. 23 mars 2020 disponible sur <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/PointSur/2> consulté le 2 mai 2020.
 17. « La France en a commandé 5 millions, la Belgique les utilise déjà : zoom sur les tests rapides », *Industrie-techno* 01/04/2020 sur www.industrie-techno.com consulté le 2 mai 2020.
 18. « Avec ses tests sérologiques rapides, le Français NG Biotech se démarque dans la course à la fiabilité », *industrie-techno* 8 avril 2020. Disponible sur www.industrie-techno.com consulté le 2 mai 2020.
 19. Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang, Wai-Shing Leung, Anthony Raymond Tam, Tak-Chiu Wu, David Christopher Lung, *et al.* Temporal profile of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020 ; **20** (5) :565-574.
 20. Haute Autorité de Santé. Premières indications pour les tests sérologiques du COVID-19. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/p_3182370/fr consulté le 2 mai 2020.
 21. Haute Autorité de Santé. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. 16 avril 2020 sur https://has-sante.fr/jcms/p_3179992/fr consulté le 02/05/2020.
 22. Eakachai Prompetchara, Chutitorn Ketloy, Tanapat Palaga. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020: DOI 10.12932/AP-200220-0772.
 23. Angkana T. Huang, Bernardo Garcia-Carreras, Matt D.T. Hitchings, Bingyi Yang, Leah C. Katzelnick, Susan M. Rattigan, *et al.* A Systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. Preprint 2020; DOI: 10.1101/2020.04.14.20065771.
 24. Isabelle HOPPENOT. COVID-19 : tests PCR et tests sérologiques sont complémentaires. *VIDAL* 15 Avril 2020. <https://vidal.fr/actualites/24747> consulté le 2 mai 2020.
 25. CliniSciences. Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic. [https://clinisciences.com/SARS-CoV-2\(Covid-19\)](https://clinisciences.com/SARS-CoV-2(Covid-19)) consulté le 27/04/2020.
 26. Abdelwahed EL ABASSI. Les tests de dépistage : une clef stratégique pour le contrôle du Covid-19. *Business News* 2020. Disponible sur <https://www.businessnews.com.tn> consulté le 2 mai 2020.
 27. Cheryl Yi-Pin Lee, Raymond TP Lin, Laurent Renia, Lisa FP Ng. Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on

- Surveillance and Control. *Front Immunol* 2020; **11**(879): DOI: 10.3389/fimmu.2020.00879.
28. Amy K Winter, Sonia T Hegde. The important role of serology for COVID-19 control .*Lancet Infect Dis* 2020; DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30322-4.
29. Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, Salinaro F, Sachs M, Perlini S, *et al.* Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. *J Med Virol* 2020; 1–4; DOI: 10.1002/jmv.25800.
30. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol* 2020; **41** (5): DOI: 10.1016/j.it.2020.03.007.