



# ACTUALITES DE VOTRE LABORATOIRE

## GROUPEMENT DE LABORATOIRES DE BIOLOGIE MEDICALE

ROANNE - CHARLIEU - CHAUFFAILLES - LE COTEAU - THIZY - AMPLEPUIS - DAZEVEIEUX - ANNONAY - TOURNON

Avril 2020 – n°31

### Covid-19 : Etat des connaissances 14/04/2020

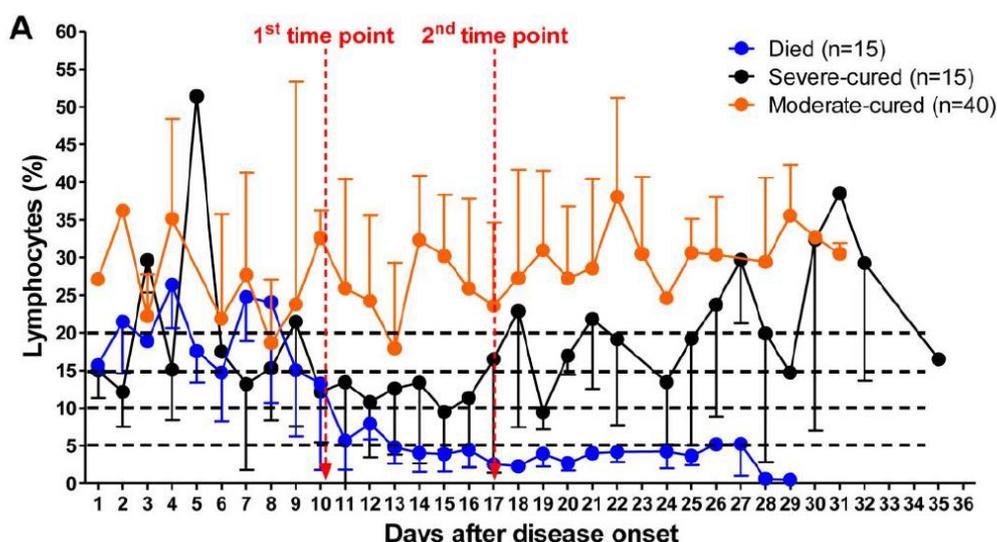
Depuis le début de cette épidémie, le monde scientifique a concentré tous ses efforts pour mieux comprendre ce virus. Le nombre de publications ne cesse d'augmenter de jours en jours à un rythme exponentiel.

Nous vous proposons un état des lieux des connaissances actuelles sur le plan du diagnostic biologique de la maladie.

#### DONNEES BIOLOGIQUES ET COVID-19

Les premières données rétrospectives asiatiques permettent de mettre en évidence des marqueurs pronostics de la maladie.

- **Taux de lymphocytes** : le pourcentage de lymphocytes semble bien corrélé avec la progression de la maladie. Les lymphocytes sont une cible du SARS-coV. Pour les infections par le MERS-coV, il avait été clairement démontré que la lymphopénie est un facteur pronostic péjoratif. Une équipe chinoise a proposé un algorithme prédictif qui tient compte de taux de lymphocytes et permet de classer les malades selon leur risque pronostic.

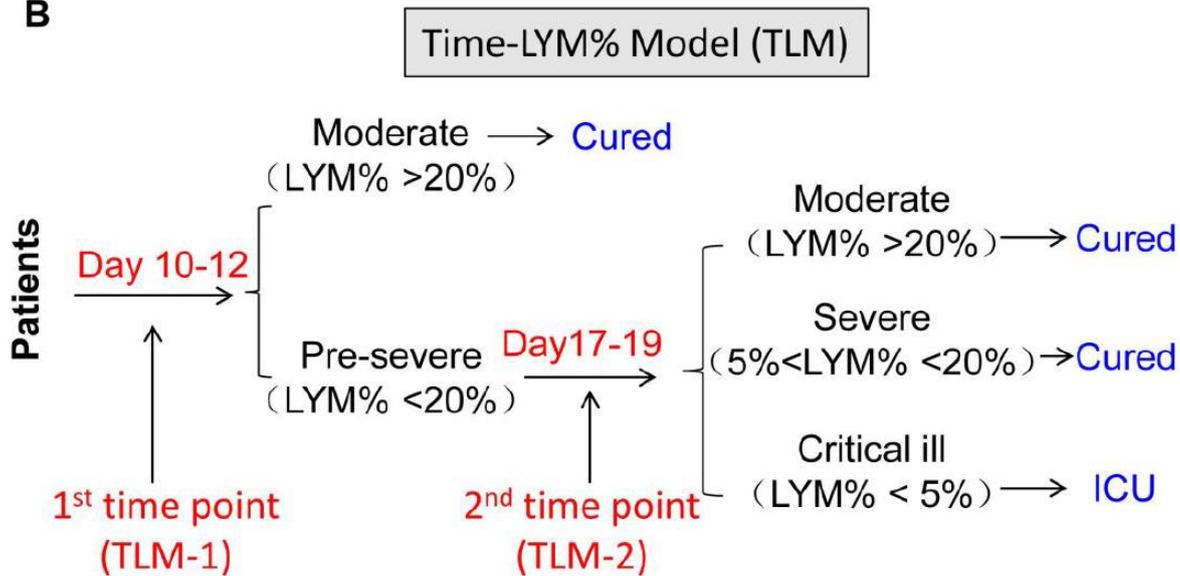


Cette figure décrit l'évolution du pourcentage de lymphocytes selon la sévérité clinique de la maladie :

- Les patients avec symptômes modérés (sans assistance respiratoire ou O2) ont un taux de lymphocytes > 20%
- Les patients évoluant vers les formes sévères présentent le plus souvent un taux de lymphocytes < 20%
- Chez les patients décédés, le taux de lymphocytes est < 5%

Les auteurs ont proposé un algorithme pronostic qui dépend du taux de lymphocytes des malades.

**B**



Plusieurs publications confirment la bonne valeur pronostic du taux de lymphocytes.

- **Taux de DDimères** : un taux de DDimères > 500 ng /ml semble associé à un risque de mortalité accru à 28 jours.  
L'infection Covid se traduit par la sécrétion systémique de cytokines pro-inflammatoires, médiateurs de l'athérosclérose et qui contribuent à la rupture de la plaque, induisant la production de facteurs pro-coagulant qui entraînent des changements hémodynamiques prédisposant au risque thrombotique.
- **Troponine** : la troponine reste logiquement un paramètre pronostic de complications cardiovasculaires.
- **BNP / Pro BNP** : l'augmentation du BNP est associée à la mortalité des SDRA. Cependant les taux de BNP ou NT-proBNP sont souvent augmentés dans les infections à covid-19, le mécanisme d'augmentation n'est pas clair. Aussi faut-il interpréter prudemment les valeurs en dehors des contextes cliniques évocateurs d'angor ou de défaillance cardiaque gauche
- **CRP** : la CRP semble bien proportionnellement augmentée à la gravité.
- **PCT** : le coronavirus est le seul virus à faire augmenter ce paramètre.
- **LDH / ASAT / ALAT** : l'augmentation de ces paramètres serait associée à un pronostic défavorable.
- **Créatinine** : la créatinine reste un paramètre diagnostique de l'apparition d'une insuffisance rénale.

D'autres paramètres semblent pouvoir être perturbés : hyperferritinémie, hypoalbuminémie, thrombopénie, hypertriglycéridémie.

**D'après ces données, un bilan sanguin type pourrait être proposé afin de suivre le risque d'évolution vers les cas graves :**

**NFP - CRP - PCT - FERRITINE - ALBUMINE -  
IONOGRAMME - CREATININE - BILAN HEPATIQUE - LDH -  
D-DIMERES - TROPONINE - PROBNP**

## TESTS DIAGNOSTIQUES

### RT-PCR

Depuis fin Mars, nous réalisons des tests de recherche du Covid-19 par PCR. Les performances de ces tests ne sont pas aussi bonnes que nous aurions pu espérer pour ce type de technique.

La sensibilité des tests PCR dépend notamment beaucoup des conditions pré-analytiques et des signes cliniques du patient. Ces recommandations pourraient évoluer.

- La qualité du prélèvement est primordiale. Il faut un prélèvement nasopharyngé profond en prenant soin de frotter la muqueuse (par mouvement de rotation de l'écouvillon) suffisamment longtemps pour récupérer un maximum de cellularité.
- Pour les patients avec des signes respiratoires, les expectorations permettent d'augmenter la sensibilité de l'examen, **notamment au-delà de J8**.
- La quantité de virus détectée semble proportionnelle à la gravité des signes cliniques.
- Dans la population âgée, sans tenir compte de la gravité clinique, la quantité de virus détectée est globalement plus forte probablement en lien avec un système immunitaire moins fonctionnel qui contient moins bien la multiplication virale.
- La sensibilité des tests PCR semblent optimum **entre J4 et J8** après le début de symptômes ; il peut donc être nécessaire de renouveler le test 48 à 72H en cas de signes cliniques évocateurs pour les patients à risque.  
Pour les patients peu symptomatiques, le virus n'est souvent plus détectable au niveau ORL à partir de J10.  
Chez les patients avec signes de gravité, la charge virale peut persister au-delà de J10 au niveau des voies ORL, au-delà de J21 au niveau pulmonaire.

### Sérologie

Depuis quelques jours les médias annoncent la disponibilité de tests sérologiques pour évaluer le statut immunitaire vis-à-vis de SARS Cov 2. Des tests rapides de type immunochromatographique détectant les IgM et IgG (TROD) ont été développés et des techniques automatisées sont en cours de déploiement chez la plupart de nos fournisseurs.

Cependant, de nombreuses raisons font qu'il est difficile de proposer ces tests actuellement :

- **Connaissance incomplète de la réaction immunitaire :**
  - La cinétique d'apparition des anticorps semble être de 5-10 jours pour les IgM et de 14-21j pour les IgG (variable selon les études)
  - En revanche, peu de données existent actuellement concernant la contagiosité d'un patient excréteur de virus (RT-PCR positive) en présence des IgG: la présence d'IgG n'exclut donc pas le risque de contamination.
  - Le délai d'apparition et le taux d'anticorps sont peut-être différents selon la sévérité des symptômes cliniques (apparition/détection plus tardive pour les formes peu symptomatiques)
  - Autre question fondamentale : les anticorps détectés sont-ils immunisants ? Une recontamination est-elle possible ?

- **Performances difficilement appréciables et probablement hétérogènes :**
  - Malgré des performances annoncées comme satisfaisantes par les fournisseurs, il est difficile d'évaluer les réelles performances de ces tests (peu d'études bibliographiques sur les tests commercialisés) :
    - Problème de sensibilité : risques de faux négatifs (sérologie réalisée trop tôt, taux faible, détermination du seuil)
    - Problème de spécificité : risques de faux positifs (réactions croisées peu documentées, notamment avec les autres coronavirus, et principalement sur les IgM)
    - VPN et VPP non fiables sans connaître la prévalence dans la population étudiée
  - Pas de comparaison de performances disponible entre test rapide et technique automatisée mais d'après notre expérience, une technique automatisée présenterait certains avantages : meilleure sensibilité, évaluation de la cinétique, contrôle de qualité, traçabilité des résultats, cadence, praticabilité pour de gros volumes.
  - Des études réalisées par les CNR et autres sociétés savantes (SFM) sont en cours d'évaluation afin de déterminer les performances de ces tests.
  
- **Stratégie d'utilisation de ces tests non validée :**
  - Il n'existe encore aucune recommandation officielle sur la stratégie de mise en œuvre de ces tests : recherche d'immunité individuelle, aide au diagnostic, valeur épidémiologique...

**A ce stade et pour toutes ces raisons, nous considérons qu'il n'est actuellement pas raisonnable de proposer un test sérologique avec un positionnement et une interprétation fiable.**

Bien conscients de l'attente que ce type de test suscite, nous étudions, dans le cadre des directives nationales différentes solutions ; ainsi nous espérons prochainement proposer dans certains contextes l'utilisation de tests sérologiques rapides puis, un peu plus tard, une technique automatisée, en fonction de la disponibilité des fournisseurs et de l'état d'évaluation des performances pourrait être également proposée fin avril, début mai.

Enfin nous rappelons que **la RT-PCR reste la technique de dépistage recommandée**. Depuis le 18 mars, les laboratoires Oriade Noviale GLBM réalisent ces tests RT-PCR. Notre capacité de tests est en augmentation et doit permettre de répondre dans l'indication d'un diagnostic de maladie à Covid 19 et de répondre à vos questions.

#### BIBLIOGRAPHIE:

- Li Tan et al. *Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study*, <https://www.researchgate.net/publication/339683415>
- Xiaobo Yang\* 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 , Published Online February 21, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Fei Zhou, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*, *The Lancet*, VOLUME 395, ISSUE 10229, P1054-1062, MARCH 28, 2020
- COVID-19 Diagnostic et Prise en charge thérapeutique, Le nouveau chapitre du Méga-guide pratique des urgences, Par Monique R 9 04 2020
- *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention*, Author: Kenneth McIntosh, MD
- *Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19)*, <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa310/5810754> by guest on 25 March 2020
- Michael J. Loeffelholz & Yi-Wei Tang (2020): *Laboratory Diagnosis of Emerging Human Coronavirus Infections — The State of the Art*, *Emerging Microbes & Infections*, DOI: 10.1080/22221751.2020.1745095, <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
- *Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection*, <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029025>.
- Wei Zhang, Rong-Hui Du, Bei Li, Xiao-Shuang Zheng, Xing-Lou Yang, Ben Hu, Yan-Yi Wang, Geng-Fu Xiao, Bing Yan, Zheng-Li Shi & Peng Zhou (2020) *Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes*, *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 386-389, DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071, <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
- *A serologic al assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans*, <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713>.