

MISSION AFIB 2021 : CONFÉRENCE EN LIGNE IFCC « LE RÔLE ESSENTIEL DES LABORATOIRES DE BIOLOGIE MÉDICALE DANS LA PANDÉMIE DE COVID-19 »



M. BLANCHARD (INGÉNIEURE BIOMÉDICALE)^a S. ROUSSEL INGÉNIEURE BIOMÉDICALE, PHD ET HDR^{b*}

^aService biomédical, CH de Vienne, France

^bService biomédical, Direction du Patrimoine, des Investissements Médicaux et de la Sécurité (DPIMS), CHRU de Besançon, 3 boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France

*Auteur correspondant. Mail : s1rousseau@chu-besancon.fr

La « maladie du Coronavirus 2019 », abrégée COVID-19, est une virose due au coronavirus SARS-Cov-2 qui a contaminé en une année plus de 115 millions de personnes et fait plus de 2,5 millions de victimes dans le monde (données de mars 2021). Comme dans toute prise en charge de maladies infectieuses, les analyses de biologie médicale sont des examens indispensables à la gestion de l'épidémie car elles apportent la preuve biologique de la présence de l'agent infectieux, permettant ainsi d'établir avec certitude le diagnostic. Les laboratoires de biologie médicale de par le monde ont joué un rôle essentiel dans le dépistage, la surveillance et l'épidémiologie de la COVID-19.

La Fédération internationale de chimie clinique et de médecine de laboratoire (IFCC) a organisé une conférence virtuelle de trois jours sur le rôle des laboratoires de biologie médicale dans la pandémie de COVID-19 (« Critical role of clinical laboratories in the COVID-19 pandemic », du 15 au 17 février 2021). L'Association française des ingénieurs biomédicaux (AFIB) a souhaité profiter de cet événement pour missionner deux ingénieurs biomédicales pour suivre ces trois jours de conférences télétransmises et rapporter à leurs collègues, par le biais de cette publication, l'état de l'art en biologie médicale en ce début d'année 2021 (figure 1). Le propre de cette pandémie étant une évolution rapide et mondiale

des outils disponibles et des applications, l'exercice peut s'avérer périlleux. Nous nous sommes appliquées, dans une première partie, à poser les fondements biologiques des principaux tests actuellement utilisés et à présenter brièvement les solutions techniques visibles dans l'espace exposant de ce congrès virtuel. Dans une seconde partie, nous avons rapporté quelques éléments relevés lors des présentations des scientifiques des différents pays avant de conclure, dans une troisième partie, sur les innovations technologiques et un premier bilan des enseignements de la pandémie sur le fonctionnement des laboratoires d'analyses médicales.

Ces trois journées de conférences ont réuni plus de 116 intervenants de 34 nationalités différentes, 18 exposants dans un espace virtuel d'exposition. Plus de 2700 personnes de 118 nationalités différentes ont suivi ces journées transmises en direct. Depuis la page d'accueil du congrès, nous avons accès aux conférences (2 salles), aux posters numériques, à l'espace virtuel d'exposition et au « chat » pour échanger avec les conférenciers ou les fournisseurs (figure 1).

BIOLOGIE DU SRAS-COV-2 ET POSITIONNEMENT DES TESTS BIOLOGIQUES

La plupart des données de ce chapitre sont issues du document d'information « IFCC Information Guide on COVID-

19 », disponible sur le site internet de la Fédération et régulièrement mis à jour. Ce document de référence est le fruit d'une veille technologique rigoureuse et fréquente.

■ Structure du coronavirus SRAS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 (syndrome respiratoire aigu sévère au coronavirus 2) ou SARS-CoV-2 en anglais (*severe acute respiratory coronavirus 2*) est un virus à ARN de la famille des coronavirus. Les virus à ARN sont des micro-organismes de structure assez simple qui ne possèdent pas le matériel biologique pour se multiplier par eux-mêmes. Ils vont donc détourner la machinerie cellulaire d'autres organismes pour se reproduire. Le virus va s'accrocher à une cellule, y introduire ses gènes et c'est la cellule infectée qui va décoder le génome du virus, puis fabriquer et assembler les composants des nouveaux virus. C'est sur le même principe qu'ont été conçus les vaccins à ARN messager (vaccins des sociétés Moderna et Pfizer pour les premiers disponibles en France) : injecter le support du code génétique dans les cellules vivantes du corps humain afin que celles-ci produisent une partie des constituants viraux que l'organisme va apprendre à repérer et à éliminer.

Les coronavirus sont constitués de quatre protéines structurales : les pro-

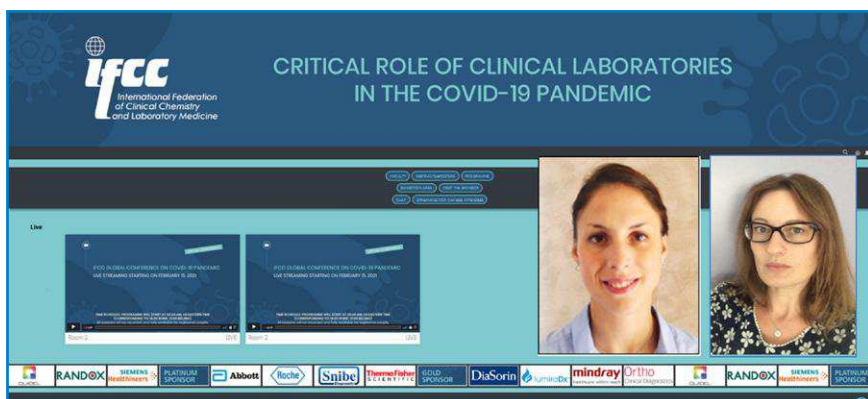


Figure 1. Duo AFIB et page d'accueil du congrès.

téines S, E, M et N, cette dernière étant la plus abondante, et d'un génome à ARN (Schéma 1). Les principaux tests réalisés aujourd'hui pour le diagnostic de la COVID-19 utilisent les méthodes de biologie moléculaire ciblant l'ARN viral (séquençage et RT-PCR), les tests antigéniques dont l'objectif est de reconnaître et révéler la présence des protéines virales, et les tests sérologiques recherchant dans le sang du patient la preuve de la réponse immunitaire via la production d'anticorps reconnaissant spécifiquement le SRAS-CoV-2. Chaque test a ses spécificités et sa place dans le diagnostic (Tableau 1).

■ Les tests de biologie moléculaire RT-PCR

La RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) cible l'ARN

viral. C'est la méthode de référence pour prouver la présence du virus. Le choix des technologies s'est porté sur la PCR quantitative (=PCR temps réel) qui est plus spécifique que la PCR classique. Après transcription inverse de l'ARN viral en ADN (RT : *reverse transcription*), les amorces vont encadrer le gène à amplifier et la sonde va émettre de la fluorescence à chaque cycle d'amplification, permettant ainsi de visualiser en temps réel la progression de l'amplification. Le but est d'être spécifique, c'est-à-dire que les sondes et l'amorce ne reconnaissent que l'ARN du SRAS-CoV-2 et pas celui d'autres organismes. Quatre régions de l'ARN viral sont ciblées dans les tests de RT-PCR commercialisés, régions situées sur les gènes N, E, S et RdRp. Pour conclure à la présence

de SRAS-CoV-2, l'IFCC recommande au moins une cible positive parmi les quatre spécifiques dans les zones de circulation active du virus.

Les méthodes de RT-PCR présentées dans l'espace exposants du congrès sont résumées dans le Tableau 2. Elles sont validées par chaque fournisseur sur son équipement de PCR temps réel ou sur ceux de marques partenaires. Elles peuvent néanmoins être adaptées sur d'autres thermocycleurs. L'important est que le nombre de canaux de fluorescence du thermocycleur soit en adéquation avec le nombre de fluorochromes dans le kit. En effet, si un kit contient en multiplexage trois fluorochromes pour la détection simultanée de trois gènes et que le thermocycleur ne possède que deux canaux de lecture de la fluorescence, une partie de l'information sera perdue lors de l'analyse.

Les kits proposés ciblent pour la plupart les gènes recommandés par l'IFCC. Les méthodes sont qualitatives, concluant en la présence ou en l'absence du virus, ou quantitatives, permettant l'approximation de la quantité de virus par le nombre de copies du gène par unité de volume. Les prélèvements sont analysés par série (souvent des plaques de 96 puits) ou à l'unité. Pour certains fournisseurs, les kits permettent de rechercher simultanément le virus de la grippe saisonnière, pour un diagnostic différentiel. Le choix des kits est motivé par les thermocycleurs déjà présents dans le laboratoire, le nombre et la spécificité des cibles et le nombre de prélèvements par jour que le laboratoire doit analyser.

Bien que ce soit la méthode de référence, des personnes atteintes de COVID-19 peuvent s'avérer négatives à l'analyse par RT-PCR. Ces « faux négatifs » peuvent être dus aux performances de la méthode (limite de détection par exemple) mais aussi à d'autres facteurs comme la mauvaise qualité du prélèvement, un prélèvement trop précoce ou trop tardif, un problème de transport, la présence d'une mutation génétique à l'emplacement ciblé par une sonde ou amorce, la présence d'inhibiteurs de PCR ou l'administration d'antiviraux. D'où l'attention particulière accordée

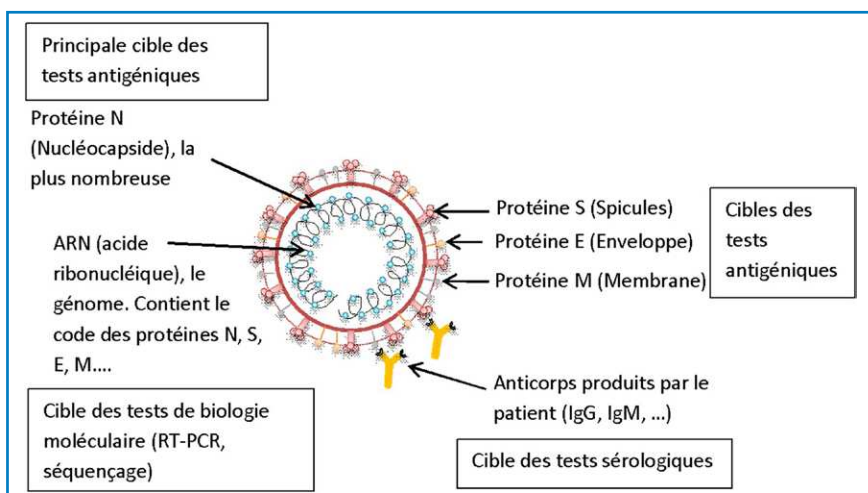


Schéma 1. Structure du SRAS-CoV-2 et éléments ciblés par les principaux tests biologiques.

Tableau 1. Les quatre types d'analyses biologiques réalisés par les laboratoires de biologie médical pour la prise en charge des patients COVID-19.

Type d'analyse	Cible	Cible (détail)	Principales méthodes	Délai d'obtention des résultats	Origine du prélèvement	Meilleure période pour le prélèvement	Ce que révèlent les tests
RT-PCR	ARN viral	Gènes codant pour les protéines S, N, E, RdPp, Orf1-ab	PCR temps réel	20min à 7h (extraction comprise)	Nasopharyngé (principalement), oropharyngé, aspirations nasales, lavage broncho-alvéolaire, salive	7 à 25jours après la contamination	Présence ou absence du virus dans le prélèvement Utile pour le diagnostic de COVID-19 et la recherche de porteurs sains Tendance : validation sur les prélèvements salivaires
Tests antigéniques	Protéines virales	Protéines N	Immunochimiluminescence ou immunochromatographie (TROD) ou autres méthodes rapides spécifiques	5 à 20min	Nasopharyngé (principalement), oropharyngé	7 à 25jours après la contamination	Présence ou absence du virus dans le prélèvement Utile pour le dépistage de masse sur personnes asymptomatiques Détecte les personnes les plus contaminées (moins sensible que la RT-PCR)
Séquençage	ARN viral	ARN total ou partiel	NGS ou méthode de Sanger	48h (hors analyse bioinformatique)	Prélèvement positif par RT-PCR	–	Les modifications dans le génome viral (mutations) Utile pour le suivi de la circulation des lignées au regard de la virulence, de l'efficacité des tests diagnostiques et de l'efficacité vaccinale
Tests sérologiques	Anticorps du patient	IgG ou IgM	Chimiluminescence ou ELISA	10 min à 2 h	Sang centrifugé (sérum ou plasma)	Deux semaines après l'apparition des symptômes	Présence et quantité d'anticorps circulant dans le sang Utile pour rechercher et suivre l'immunité individuelle et collective Confirme une infection passée Tendance : place dans la stratégie vaccinale

par les biologistes aux étapes préanalytiques.

Tous les kits sont actuellement validés pour une utilisation à partir des prélèvements nasopharyngés et sont en cours de validation pour les prélèvements salivaires (appelés tests RT-PCR salivaires) qui ont l'avantage d'être moins douloureux, moins chers à réaliser, plus faciles à obtenir, utilisables pour les enfants et les personnes en situation de handicap.

■ Séquençage de l'ARN viral

Le but du séquençage est de déterminer l'enchaînement des nucléotides constituant l'ARN du SRAS-Cov-2. On obtient un code génétique de 30 000 bases qui sera comparé à ceux précédemment publiés.

Il existe deux types d'équipements appelés séquenceurs qui diffèrent par la technique utilisée pour définir la séquence des nucléotides : les séquen-

ceurs de nouvelle génération (NGS) et les séquenceurs de type Sanger. Les premiers permettent de séquencer plus rapidement de plus gros génomes mais la taille du génome viral est modeste. Ainsi, les séquenceurs de type Sanger sont tout à fait adaptés.

Le séquençage est coûteux en équipements, fonctionnement, expertise et ressources humaines, plutôt réservé aux CHU et aux plateformes de recherche. Pratiqué sur des prélèvements positifs, les objectifs sont de suivre les mutations du génome viral et l'apparition de variants, surveiller l'efficacité des tests (si les mutations touchent les gènes ciblés par une RT-PCR), veiller à l'efficacité des vaccins (si les mutations touchent les gènes produisant les protéines utilisées pour les vaccins), déceler des profils de circulation virale, de pathogénicité.

Les chercheurs du monde entier publient les séquences obtenues sur

une plateforme en libre accès : la plateforme GISAID. Les séquences déposées avec quelques informations concernant l'âge du patient, le prélèvement et des données cliniques, permettent de surveiller l'apparition de variants à l'échelle mondiale. Pour le moment, la France n'apparaît pas parmi les contributeurs les plus efficaces.

■ La détection des antigènes viraux

Les méthodes antigéniques ont pour but de détecter la présence des protéines spécifiques du SRAS-CoV-2 (Schéma 1). En général, elles se focalisent sur la protéine N, la plus répandue dans la composition de ce virus. Les deux grands types de méthodes sont le dosage des protéines automatisé par CLIA (*chemiluminescent immunoassay*) et les tests antigéniques rapides ou tests immunochromatographiques (TROD).

Tableau 2. Méthodes de RT-PCR, présentées par les fournisseurs lors des journées IFCC 2021.

Fournisseur	Nom du kit	Équipement recommandé	Cibles	Type de méthode*	Prélèvements validés	Délai d'obtention du résultat	Combiné avec un test grippe ?
ABBOTT	RealTime SARS-CoV-2	M2000	Gènes RdRp et N	Quantitative	Nasopharyngés et oropharyngés	7h (extraction comprise), par séries	Non
ABBOTT	SARS-CoV-2 AMP kit	Alinity M	Gènes RdRp et N	Qualitative	Nasopharyngés et oropharyngés	115min, en continu	Oui (Resp-4-Plex AMP kit)
DIASORIN	Simplexa™ COVID-19 Direct Kit	Liaison MDX	Gènes Orf-1 ab et S	Qualitative	Nasopharyngés, oropharyngés, salive, LBA	82min	Non
QUIDEL	Lyra SARS-CoV-2 Assay	Validé avec de nombreux thermocycleurs	Gène pp1-AB	Qualitative	Nasopharyngés et oropharyngés	75min	Non
RANDOX	Randox covid-19 qPCR assay	Applied biosystems quantstudio 5 ou biosystems 7500	Gènes Orf1-ab et E	Qualitative	Nasopharyngés et oropharyngés	40min, par séries	Non
ROCHE	Lab PCR SARS-CoV-2 test	Cobas 6800 ou Cobas 8800	RdRp et N	Qualitative	Nasopharyngés et oropharyngés	Non précisé	Oui
ROCHE	SARS-CoV-2 & influenza A/B for cobas [®] Liat [®]	Liat [®] (point of care)	Non précisé	Qualitative	Nasopharyngés	20min, tests unitaires	Oui
THERMO-FISHER SCIENTIFIC	TaqPath COVID-10 Combo kit	Applied Biosystems et QuantStudio	Gènes Orf1-ab, S et N	Quantitative	Nasopharyngés, oropharyngés, aspirations nasales, LBA	3 H, en série	Oui (TaqPath COVID-10, FluA, FluB combo kit ou FluA/B RSV kit)
SIEMENS	FTD SARS-COV-2 assay	Applied Biosystems 7500 et équipements ThermoFisher scientific	Gènes Orf1-ab et N	Qualitative	Nasopharyngés et oropharyngés	Non précisé	Oui
SIEMENS	FTD SARS-COV-2 assay	Applied Biosystems 7500 et équipements ThermoFisher scientific	Gènes Orf1-ab et N	Qualitative	Nasopharyngés et oropharyngés	Non précisé	Oui
SNIBE	Molecison SARS-CoV-2 RT-PCR Assay	Ouvré à tous les thermocycleurs	Gènes Orf1--ab et N	Quantitative	Nasopharyngés, oropharyngés, LBA	Non précisé	Non

LBA : lavage broncho-alvéolaire.

*Méthode qualitative : résultats positifs ou négatifs ; méthode quantitative : résultats quantitatifs et interprétés par rapport à un seuil de positivité.

Il s'agit de méthodes strictement qualitatives (présence/absence). Le dosage par CLIA est plus sensible que les tests antigéniques rapides et permet des cadences plus élevées.

Les tests antigéniques rapides sont faciles d'utilisation et permettent un résultat en 20 minutes sans environnement de laboratoire. Ils sont largement utilisés dans les campagnes de dépistage de masse. Ils sont toutefois moins sensibles que les tests de RT-PCR. Cette perte de sensibilité est estimée à 8 % par les fournisseurs. Les méthodes de détection d'antigènes présentées dans l'espace expositifs du congrès sont relevées dans le [Tableau 3](#). Elles ciblent toutes la protéine N, la plus répandue donc dans la composition du virus. Tous les kits sont validés sur prélèvement nasopharyngé. Le temps

d'obtention des résultats est bien plus court que pour les tests de RT-PCR.

En résumé, les tests antigéniques détectent les protéines du virus SARS-CoV-2 (généralement la protéine de nucléocapside N) à partir d'un prélèvement nasopharyngé. Ils sont moins sensibles que les tests par RT-PCR mais tout aussi spécifiques. Ils permettent d'obtenir un résultat rapide et, pour les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), ils sont facilement utilisables en dehors du laboratoire. Ainsi, ces tests ont été positionnés sur les campagnes de dépistage de masse.

■ Les tests sérologiques pour la recherche d'anticorps IgG et IgM

Les tests sérologiques permettent de détecter et de doser dans le sang des

patients (dans le sérum ou le plasma), les anticorps produits en réponse à une exposition au SRAS-CoV-2, à un épisode symptomatique ou à la vaccination. L'utilité de ces tests dans la stratégie vaccinale n'est pas encore parfaitement établie car tous les individus ne réagissent pas de façon identique. Les présentations vues lors des conférences alertent sur une surestimation de la sensibilité des méthodes par les fournisseurs et soulignent le manque de données pertinentes pour définir aujourd'hui une stratégie. Cependant, la séquence de production des anticorps, appelée séroconversion, commence à être mieux connue ([Schéma 2](#)) : les premiers anticorps produits sont les immunoglobulines M (IgM), 10 à 13 jours après les premiers

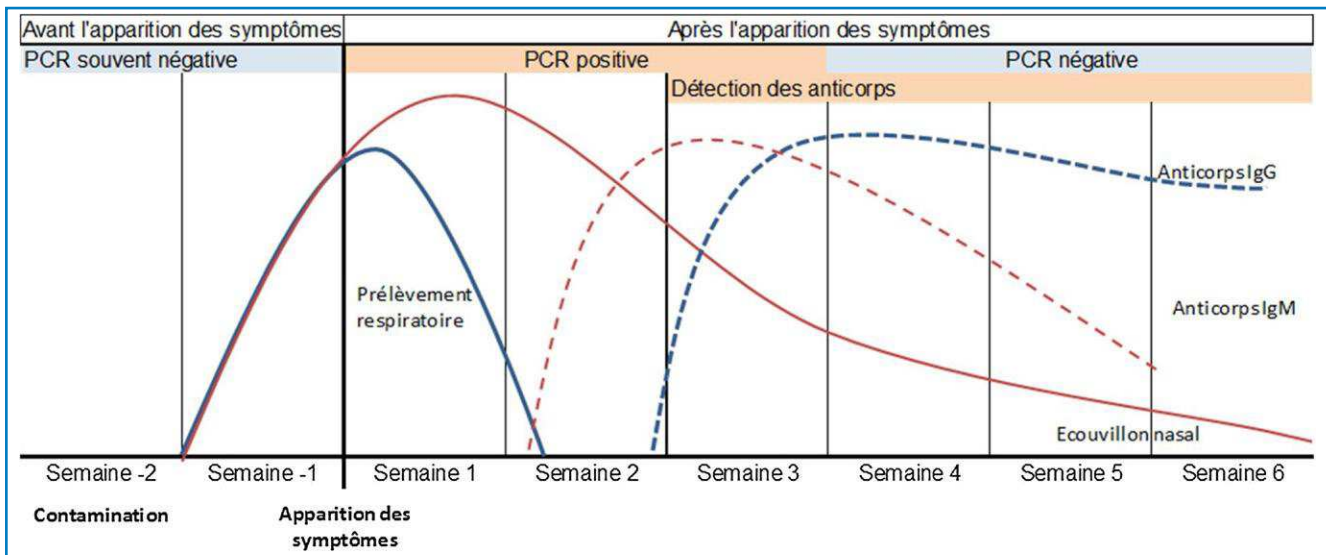


Schéma 2. Estimation de l'évolution des marqueurs biologiques suite à une infection par SRAS-CoV-2.

Tableau 3. Méthodes de détection des antigènes de SRAS-CoV-2, présentées par les fournisseurs lors des journées IFCC 2021.

Fournisseur	Nom du kit	Équipement recommandé	Cibles	Méthode et type ^a	Prélèvements validés	Cadence ou délai d'obtention du résultat
ABBOTT	PANBIO™ CO-VID-19 Ag	Aucun (TROD)	Non précisé	Immuno-chromatographie, qualitatif	Nasopharyngés	15min
DIASORIN	LIAISON® SARS-CoV-2 Ag assay	LIAISON® XL	Protéines N	Immuno-chimiluminescence (CLIA), quantitative	Nasopharyngés	136 tests/h
LUMIRA DX	LuminaDx SRAS-CoV-2 Ag	Lumira Dx (cassettes unitaires)	Protéines N	Immuno-chimiluminescence, qualitative	Nasopharyngés	12min
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	VITROS® SARS-CoV-2 Antigen Test	VITROS® XT 7600, XT 5600, 3600	Protéines N	Immuno-chimiluminescence, qualitative	Nasopharyngés	130 tests/h
QUIDEL	Sofia SARS Antigen FIA	SOPHIA (tests unitaires)	Protéines N	Immuno-chimie fluorescence, qualitative	Nasopharyngés	15min
ROCHE	SARS-CoV-2 Rapid Antigens Test	Aucun (TROD)	Non précisé	Immuno-chromatographie, qualitative	Nasopharyngés ou oropharyngés	15 à 30min
ROCHE	Elecsys® SARS-CoV-2 Antigen	Cobas e411, e601, e602, e801	Protéines N	Immuno-chimiluminescence (ECLIA), qualitative	Nasopharyngés ou oropharyngés	18min
SIEMENS	CLINITEST Rapid Covid-19 Antigen test	Aucun (TROD)	Non précisé	Immuno-chromatographie, qualitative	Nasopharyngés	15min
YHLO	UNICELL-2019-nCoV Ag	UNICELL-S	Protéines N	Immuno-chimiluminescence, qualitative	Nasopharyngés	15min
YHLO	iFlash-2019-nCoV antigen	iFlash 1800	Protéines N	Immuno-chimiluminescence (CLIA), qualitative	Nasopharyngés	300 tests/h
YHLO	GLINE-2019-nCoV Ag	Aucun (TROD)	Protéines N	Immunoessai à flux latéral, qualitative	Ecouv. nasopharyngés	15min

^aMéthode qualitative : résultats positifs ou négatifs ; méthode quantitative : résultats quantitatifs et interprétés par rapport à un seuil de positivité. TROD : test rapide d'orientation diagnostique.

symptômes. Le maximum est atteint en 2 à 3 semaines puis le taux d'IgM décroît rapidement en 6 à 7 semaines. Les immunoglobulines G (IgG) apparaissent plus tard mais sont présentes

plus longtemps : elles sont détectées 12 à 14 jours après les premiers symptômes, atteignent leur maximum en 3 à 6 semaines puis persistent plusieurs mois après l'infection. On ne

sait pas si la présence de ces anticorps protège efficacement contre une nouvelle infection, ni s'il existe des réactions croisées avec les coronavirus des autres saisons.

Il y a fort à parier que, lorsque les données seront suffisantes et que les scientifiques se seront accordés sur une stratégie commune, les tests sérologiques occuperont une place de choix dans la stratégie vaccinale et dans le suivi épidémiologique des populations.

L'avantage des tests sérologiques est la rapidité d'obtention des résultats, en flux continu, à l'aide d'automates présents dans la plupart des laboratoires de biologie médicale, voire sans automate en ce qui concerne les kits ELISA (Tableau 4).

■ Biochimie

Les tests biochimiques préconisés ne sont pas spécifiques et sont ceux habituellement pratiqués pour la recherche des comorbidités et la détermination de la gravité dans les maladies infectieuses. Ces examens sont néanmoins indispensables pour évaluer la sévérité de la COVID-19 et surveiller la progression de la maladie. Certains paramètres fournissent des informations sur le pronostic vital du patient. Les plus utilisés sont les suivants : la numération formule sanguine (pour détecter les co-infections bactériennes, la décroissance de la réponse immunitaire, les coagulopathies), les gaz du sang (évaluation de la gravité), l'albumine, ALT, AST, bilirubine (complications hépatiques), LDH (complications pulmonaire), créatinine, urée (complications rénales), troponine cardiaque (complications cardiaques), D-Dimer, TP (coagulation), procalcitonine, protéine C réactive (co-infection bactérienne), ferritine et cytokines (IL-6).

■ Importance du préanalytique et du postanalytique

Les conditions préanalytiques ont un impact fort sur le résultat des analyses : l'efficacité du prélèvement, le moment du recueil par rapport à la date d'infection, la charge virale recueillie, le stockage et les conditions de transport des prélèvements ainsi que la connaissance des facteurs de risques (âge du patient, immunodépression, diabète...). La connaissance et la maîtrise de ses conditions préanalytiques sont au moins aussi importantes, sinon plus, que les performances intrinsèques des tests.

Les prélèvements les plus répandus sont les prélèvements nasopharyngés. L'écouvillon est introduit par la narine jusqu'au nasopharynx et permet de ramener par grattage des cellules superficielles susceptibles de contenir du virus SRAS-Cov-2. Dans le prélèvement oropharyngé, l'écouvillon est introduit par la bouche jusqu'à l'arrière-gorge (oropharynx). Le guide de l'IFCC rapporte les taux de positivité des tests en fonction du lieu de prélèvement. Le meilleur taux de positivité est obtenu à partir de lavage bronchoalvéolaire (93 % de positivité), puis des expectorations (72 %), des écouvillons nasaux (63 %), de la biopsie bronchique (46 %), des écouvillons pharyngés (32 %) et enfin, des selles (29 %). Le SRAS-Cov-2 est absent ou presque du sang et des urines. Ainsi les écouvillonnages nasopharyngés sont le meilleur compromis entre la sensibilité et le caractère non invasif du prélèvement. Des évaluations sont en cours pour définir la sensibilité des tests RT-PCR sur prélèvements salivaires afin de faciliter la logistique et l'acceptation.

Les prélèvements efficaces pour la recherche du SRAS-Cov-2 sont également les plus contaminants pour le personnel de laboratoire. Ainsi, dans la gestion de la pandémie, il ne faut pas négliger la protection de ce personnel, qui passe par un circuit spécifique des prélèvements et leur inactivation virale, l'utilisation d'équipements de protection individuelle adaptés, l'installation de postes de sécurité microbiologique et du petit matériel de laboratoire dédié (pipettes, centrifugeuses, bains marie...). Le processus postanalytique est également important. La transmission rapide des résultats aux individus et aux instances de santé a été un enjeu fort de gestion dans tous les pays. Les résultats négatifs ont autant d'importance que les résultats positifs pour la mise en place d'actions efficaces et adaptées.

RÉPONSE DE SIX CONTINENTS À LA PANDEMIÉ DE COVID-19

Des scientifiques et des responsables de laboratoire de plusieurs pays sont intervenus lors des journées pour pré-

senter la gestion de crise dans leur ville ou leur pays. Il en ressort globalement que, sur tous les continents, la même politique de confinement, de dépistage, d'isolement et de recherche des cas contacts a été appliquée. Tous ont eu les mêmes besoins en équipements (thermocycleurs, extracteurs, séquenceurs...), les mêmes problèmes d'approvisionnements (kits, consommables plastiques de base, milieux de transport, écouvillons...), de mise en place rapide de solutions informatiques pour la communication des résultats et de gestion des ressources humaines. Nous relatons ici les grandes lignes de quelques présentations choisies pour l'éclairage particulier sur la gestion de la pandémie.

Tous, aujourd'hui, se posent la même question de la place des prélèvements salivaires, moins douloureux, moins chers et mieux acceptés, et de la place des tests sérologiques dans la gestion de l'épidémie.

En Afrique, la mortalité a été moindre que dans le reste du monde (excepté en Afrique du Nord). Les scientifiques africains se défendent de l'idée d'un défaut de tests ou d'enregistrement de la mortalité. Ils avancent plutôt les hypothèses d'une population plus jeune, de moins d'obésité, d'une densité de population moindre, d'un climat plus chaud et d'une immunité plus performante liée à l'exposition à de nombreux pathogènes et aux campagnes vaccinales. Un effort important a été fait pour acquérir des équipements de biologie moléculaire et augmenter l'automatisation. Les instituts de recherche ont joué un rôle important dans l'accès aux technologies, comme pour le séquençage et la surveillance de l'émergence de variants.

Les pays d'Amérique du Sud ont dû faire face en mars à une augmentation soudaine des tests à réaliser liée à la politique du « *track and trace* ». Des expériences de mutualisation des moyens et de transformation d'instituts de recherche en laboratoires de diagnostic ont été rapportées.

En Amérique du Nord, l'AACC (American Association for Clinical Chemistry) a centralisé les recommandations à destination

Tableau 4. Méthodes de sérologie pour la détection d'anticorps anti-SRAS-CoV-2, présentées par les fournisseurs lors des journées IFCC 2021.

Fournisseur	Nom du kit	Équipements recommandés	Anticorps ciblés	Méthode, type ^a	Matrices validés	Délai d'obtention du premier résultat ou cadence
ABBOTT	SARS-CoV-2 IgM	Alinity i et ARCHITECT i	IgM	Chimiluminescence (CMIA), quantitative	Sérum et plasma	29min
ABBOTT	SARS-CoV-2 IgG	Alinity i et ARCHITECT i	IgG	Chimiluminescence (CMIA), quantitative, qualitative	Sérum et plasma	29min
ABBOTT	SARS-CoV-2 IgG II QUANT	Alinity i et ARCHITECT i	IgG	Chimiluminescence (CMIA), quantitative, quantitative	Sérum et plasma	29min
ABBOTT	Panbio™ SARS-CoV-2 IgG ELISA	Traitement manuel ou systèmes automatisés ouverts	IgG	ELISA, type non précisé	Sérum et plasma	2h pour 90 patients
BINDING SITE	SARS-Cov-2 IgG/A/M	Traitement manuel ou systèmes automatisés ouverts	IgG, IgA, IgM	ELISA, type non précisé	sérum et gouttes de sang séché	96 patients/plaque
DIASORIN	LIAISON SARS-COV-2 S1/S2 IgG	LIAISON XL	IgG	Chimiluminescence (CLIA), quantitative	Sérum et plasma	170 tests/h
DIASORIN	LIAISON SARS-COV-2 solution IgG et IgM	LIAISON XL	IgG et IgM	Chimiluminescence (CLIA), quantitative	Sérum et plasma	170 tests/h
LUMIRA DX	SARS-CoV-2 antibody test	LUMIRA DX	Anticorps totaux (dont IgG, IgM, IgA)	Immunofluorescence sur microvolume, qualitative	Sang total, sérum et plasma	11min
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	VITROS® COVID-19 IgG Antibody Test	VITROS® XT 7600, XT 5600, VITROS® 3600	IgG	Chimiluminescence, quantitative	Sérum	48min
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	VITROS® COVID-19 Total Antibody Test	VITROS® XT 7600, XT 5600, VITROS® 3600	Anticorps totaux (Dont IgG, IgM, IgA)	Chimiluminescence, quantitative	Sérum et plasma	48min
QUINTEL	Sofia 2 SARS-CoV-2 Antibody IgG FIA (en développement)	SOFIA	IgG	Fluorescence	Sérum, plasma et sang total	15min
MINDRAY	SARS-CoV-2 IgG	Analyseurs de la gamme CL-series	IgG	Chimiluminescence (CLIA), quantitative	Sérum et plasma	Non précisé
MINDRAY	SARS-CoV-2 IgM	Analyseurs de la gamme CL-series	IgM	Chimiluminescence (CLIA), quantitative	Sérum et plasma	Non précisé
ROCHE	Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S	Cobas e411, e601/602, e801	Plusieurs anticorps dont les IgG	Chimiluminescence (ELIA), quantitative	Sérum et plasma	18min
ROCHE	Elecsys® Anti-SARS-CoV-2	Cobas e411, e601/602, e801	IgG	Chimiluminescence (ELIA), qualitative	Sérum et plasma	18min
SNIBE	2019_nCov IgG/IgM	Analyseurs de la gamme MAGLUMI	IgG et IgM (séparément)	Chimiluminescence, qualitative	Sérum	Non précisé
SNIBE	SARS-CoV-2 S-RBD IgG	MAGLUMI® X8	IgG	Chimiluminescence (CLIA), quantitatif	Sérum	30min
RANDOX	SARS-CoV-2 igG (RBD & NP)	Evidence investigator et Evidence+	IgG	Technologie Biochip Array, qualitative	sérum	Non précisé
SIEMENS	SARS-CoV-2 Total (Cov2T)	Atellica IM et Advia centaur XP/XPT, gamme Dimension	IgG et IgM	Qualitative	sérum et plasma	10min (Atellica) à 18min (Advia)
SIEMENS	SARS-CoV 2 igG (Cov2G)	Atellica IM, Advia centaur XP/XPT, dimension EXL et vista	IgG	Qualitative	sérum et plasma	16min (dimension) à 25min (Atellica)
YHLO	SARS-CoV-2 Total (Cov2T)	Traitement manuel ou systèmes automatisés ouverts	IgM, IgG	Immunochromatographie, qualitative	Sang total, sérum et plasma	15min
YHLO	SARS-CoV-2 IgM/IgG	Série iFlash	IgM et IgG	Chimiluminescence (CLIA), qualitative	sérum et plasma	1200 tests/h
YHLO	iFlash-2019-nCoV NAb	Série iFlash	Anticorps neutralisant	Chimiluminescence (CLIA), qualitative	sérum et plasma	Non précisé

^aMéthode qualitative : résultats positifs ou négatifs ; méthode quantitative : résultats quantitatifs et interprétés par rapport à un seuil de positivité.

des laboratoires, ainsi que des études par exemple sur la durée des anticorps suite à l'infection. On constate partout cette même volonté de partage des informations par les associations professionnelles (exemple du Canada).

En Asie, la Chine a été le premier pays touché, et a réalisé le premier séquençage du virus. L'Indonésie a rendu la vaccination obligatoire et a lancé un travail sur les facteurs influençant la qualité des tests. L'Inde a quant à elle été considérée comme un pays très à risque de par la densité de sa population (gestes barrières et distanciation difficiles à faire respecter), très urbaine et ayant des facteurs de comorbidité importants (diabète, hypertension...), même si cette population est plutôt jeune (seule 6 % de la population a plus de 65 ans). Un confinement a été rapidement décrété ainsi qu'une réorganisation de la chaîne de tests.

En Australie s'est posé le problème de la distance (50 % des sites sont à plus de 10 heures de conduite ou à plusieurs heures d'avion dans le cas des îles) et donc de l'importance de la connectivité des équipements, ainsi que l'accès aux appareils de type Point-Of-Care. La communauté aborigène, considérée comme particulièrement vulnérable de par les facteurs socioéconomiques et culturels qui ont un impact sur l'accès aux soins et entraînent des problèmes de santé, a été confinée.

Concernant la réponse européenne, les présentations ont été assez variées.

Le biologiste espagnol a détaillé la mise en place d'un hôpital d'urgence dans un centre de congrès à Madrid, monté en un temps record afin de faire face à la première vague (avec notamment le montage d'une distribution centralisée d'oxygène de 30 km réalisée grâce à la contribution de 280 plombiers). La baisse de l'activité programmée à l'hôpital principal de la ville a permis de récupérer le personnel et les automates

(notamment en POC), le principal défi étant les connexions informatiques pour gérer au mieux le préanalytique et le traitement des résultats.

La Norvège a détaillé le plan de formation mis en place grâce à une collaboration entre le gouvernement et l'organisme chargé de la qualité. En effet, afin d'éviter le biais lié aux erreurs en préanalytique, il était important de toucher le maximum d'intervenants et de pouvoir fournir divers supports : vidéos, e-learning...

Le ministère de la santé en Turquie a souhaité pouvoir produire ses propres kits PCR avec une étape courte d'extraction.

Enfin, le contributeur du Royaume-Uni a présenté une étude réalisée sur les effets collatéraux de la pandémie sur les maladies pédiatriques, qui ont été constatés dans divers pays. Surtout durant la première vague, certains parents ont hésité à emmener leurs enfants consulter aux urgences. Les consultations en télé-médecine restent plus compliquées à mettre en place pour les enfants car ils sont moins à même de décrire précisément leurs symptômes. Des augmentations de complications dues au diabète de type 1, de troubles psychologiques, d'utilisation de drogues durant la grossesse pour les femmes à risque, de délai de diagnostic retardé pour les maladies de type appendicite (ayant entraîné des séjours allongés, des prises en charge plus complexes) ont été constatés. De plus, le confinement et la baisse d'activité physique associée jouent sur les facteurs de risque tels que l'obésité. En revanche, les admissions pour les maladies saisonnières (type bronchiolites) ont baissé grâce à l'application des mesures barrières.

INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES ET CONCLUSION

L'importance de la pandémie entraîne le développement rapide des nouvelles

technologies, notamment l'intelligence artificielle, la modélisation mathématique, la robotique, la télémédecine... On peut citer comme exemple le programme développé par la société Well AI, qui synthétise le contenu de 30 millions d'études médicales en *machine learning* et permet aux chercheurs d'avoir accès à l'information par mot clé, de façon efficace ; ou encore la solution de la société AI2 pour avoir facilement accès à des informations clés, qui travaille sur quoi, dans quel laboratoire, et ainsi favoriser l'échange d'informations.

Des sociétés ou des équipes de recherche universitaire développent encore des outils diagnostiques. Par exemple, des tests de PCR plus rapides utilisant les séquences répétées CRISPR, ou des projets de détection par des nez électroniques des composés organiques volatiles spécifiques de la COVID-19 qui seraient analysés dans des prélèvements d'air expiré.

En conclusion, les laboratoires de biologie médicale ont joué un rôle essentiel dans la gestion de la pandémie de Covid-19 en se mettant en ordre de marche pour tester rapidement, efficacement et diffuser rapidement les résultats des examens, permettant ainsi la mise en place efficace de mesures individuelles et collectives. Cette réorganisation a nécessité des investissements, de la souplesse dans les organisations, la mise en place de plateaux techniques, un partage rapide des informations et des recommandations, et elle a montré l'importance de l'humain, de pouvoir compter sur des personnes volontaires, capables d'apprendre vite et de faire face à des situations complexes.

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.