



Bruno Pozzetto<sup>1,2</sup>, Issam Bechri<sup>1\*</sup>,  
Marine Delolme<sup>1\*</sup>, Manon Vogrig<sup>1\*</sup>,  
Josselin Rigai<sup>1,2</sup>, Paul Verhoeven<sup>1,2</sup>,  
Thomas Bourlet<sup>1,2</sup>, Sylvie Pillet<sup>1,2</sup>

1. Service des Agents infectieux  
et d'Hygiène, CHU de Saint-Etienne.

2. Groupe Immunité des Muqueuses et  
Agents Pathogènes (GIMAP, EA 3064),  
Faculté de Médecine Jacques Lisfranc,  
Université Jean Monnet de Saint-Étienne,  
membre de l'Université de Lyon.

bruno.pozzetto@univ-st-etienne.fr

exercer 2020;163:215-20.

Issam Bechri, Marine Delolme et Manon Vogrig  
ont contribué de façon équivalente à la rédaction  
de ce travail.

# État des lieux du diagnostic virologique de l'infection à SARS-CoV-2

## State-of-the-art of virological diagnosis of SARS-CoV-2 infection

### INTRODUCTION

L'épidémie de pneumonie qui a frappé la ville de Wuhan en Chine en décembre 2019 a été à l'origine d'un séisme épidémiologique qui a pris une dimension mondiale en quelques semaines<sup>1,2</sup>. Le 7 janvier 2020, les scientifiques chinois ont identifié l'agent pathogène de la maladie ; il s'agit d'un nouveau coronavirus qui a été nommé SARS-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale<sup>3,4</sup>. En effet cet agent présentait environ 82 % d'homologie de séquence avec le virus SARS-CoV, lui-même responsable d'une épidémie de pneumonies dont l'épicentre avait été l'Asie du Sud-Est. Elle avait débuté en novembre 2002 et s'était éteinte en juillet 2003 suite à un confinement strict des cas.

Le 30 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'épidémie de SARS-CoV-2 « urgence de santé publique de portée internationale ». Elle a proposé le terme de Covid-19 (*Coronavirus disease 2019*) pour désigner l'ensemble des pathologies associées au SARS-CoV-2. Le 12 mars 2020, elle a franchi un nouveau seuil en utilisant le terme de pandémie. Au 4 mai 2020, 3 529 408 cas ont été confirmés dans 187 pays ou territoires, dont 248 025 décès (7,0 %). La France a été sévèrement touchée avec, à cette même date, 131 863 cas confirmés et 25 201 décès (19,1 %)⁵.

Le diagnostic virologique de l'infection à SARS-CoV-2 repose, comme pour toute infection virale, sur la combinaison de deux types de techniques :

- le diagnostic direct qui consiste en la détection du virus ou de ses composants dans différents échan-

tillons biologiques : dans le cas du SARS-CoV-2, ce sont principalement les techniques de RT-PCR (*real time reverse transcriptase polymerase chain reaction*) quantitatives qui sont utilisées pour identifier la présence du génome viral, notamment au niveau des prélèvements respiratoires, mais aussi dans le sang et les selles ;

- le diagnostic indirect qui consiste en la recherche d'une réponse humorale (anticorps) générée par l'hôte au cours de l'infection par SARS-CoV-2.

En plus du rappel de quelques données virologiques, l'objet de cette revue est de présenter succinctement ces deux versants du diagnostic virologique de l'infection par le SARS-CoV-2.

### DONNÉES VIROLOGIQUES

Le virus SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN positif qui appartient à la famille des *Coronaviridae*, à la sous-famille des *Coronavirinae*, au genre *Betacoronavirus* et au sous-genre *Sarbecovirus*⁵. Comme le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 est un virus de chauve-souris qui s'est adapté à l'homme⁶. L'ARN viral, d'une longueur d'environ 30 000 bases, code notamment une volumineuse ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp pour *RNA-dependant RNA polymerase*) et plusieurs protéines structurales dont une glycoprotéine de surface (S pour *Spike protein* ou protéine de spicule) responsable de l'aspect en couronne du virus en microscopie électronique, une glycoprotéine d'enveloppe E, une protéine de membrane M et une protéine de nucléocapside N qui entoure l'ARN viral selon une structure héli-



coïdale. L'entrée du virus dans les cellules-hôtes se fait *via* la fixation d'une portion de la région S1 du spike, appelée domaine de fixation au récepteur (*receptor binding domain* ou RBD), au récepteur cellulaire qui est, comme pour le SARS-CoV, l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (*Angiotensin Conversion Enzyme-2* ou ACE-2). Cependant il est important de souligner que le RBD du SARS-CoV-2 utilise des acides aminés qui sont presque tous différents de ceux du SARS-CoV. L'affinité bien plus importante du RBD du SARS-CoV-2 par rapport à celui du SARS-CoV pour l'ACE-2 des cellules épithéliales du nasopharynx explique la contagiosité beaucoup plus forte de ce virus, notamment au cours de la phase asymptomatique de l'infection<sup>7,8</sup>.

### DIAGNOSTIC DIRECT DE L'INFECTION À SARS-COV-2

#### Techniques moléculaires basées sur la RT-PCR

Suite à la publication de la séquence complète du génome du SARS-CoV-2 par les virologues chinois dès le 12 janvier 2020 sur le web, des tests moléculaires ciblant différentes régions du génome viral (principalement l'ARN polymérase ARN-dépendante et les protéines de structure S, M, E et N) ont été développés afin de permettre la détection du génome viral dans les prélèvements pathologiques. Ces techniques sont principalement basées sur le principe de la RT-PCR en temps réel qui comporte 3 étapes : la *reverse transcription* des ARN de l'échantillon en ADN grâce à l'utilisation d'une *reverse transcriptase* (RT), l'extraction des acides nucléiques de l'échantillon, et l'amplification du génome viral grâce à des amorces spécifiques de certains gènes de ce virus par technique de PCR en temps réel (qPCR) permettant d'apprécier la charge virale de l'échantillon exprimée habituellement en Ct (*cycle threshold*) qui correspond au nombre de cycles

de PCR à partir duquel un signal fluorescent est détecté en PCR : plus le Ct est faible, plus le signal apparaît précocement et plus la charge virale est élevée. À ce stade, il est important de préciser que cette détection correspond à la présence de génome viral dans l'échantillon, mais ne préjuge pas de son caractère infectieux. Il est admis habituellement que les charges virales élevées (Ct inférieur à 30) peuvent correspondre à du virus infectieux, mais cette notion est très relative et dépend en grande partie de la cinétique de l'excrétion virale dans les différents prélèvements au cours du temps. Ce sont en général les charges virales élevées détectées à la phase précoce de l'infection qui correspondent à la phase de plus grande infectiosité et donc à un risque de transmission élevée à d'autres individus.

En termes pratiques, la réaction de RT-PCR quantitative comprenant les 3 étapes mentionnées ci-dessus nécessite 3 à 4 heures à partir de l'arrivée de l'échantillon au laboratoire, ce qui constitue pour le moment un délai de réponse incompressible de la technique. Il existe des techniques dites « maison » qui sont propres à chaque laboratoire (la technique la plus utilisée en France est dérivée de celle mise au point par le centre de référence des virus respiratoires de l'Institut Pasteur de Paris ; elle utilise des cibles situées dans l'ARN polymérase virale) et des techniques commerciales développées par différentes firmes (Abbott, Altona, Becton Dickinson, Biomérieux, Cepheid, Diagenode, Diasorin Molecular, Hologic, GenMark, Luminex, PerkinElmer, R-Biopharm, QIAGEN, Roche, Thermo Fisher Scientific ...). En France, le test est à la nomenclature des actes de biologie médicale de la sécurité sociale et est coté B200 (54 euros). Un contrôle de la qualité du prélèvement peut être détecté en parallèle sous forme d'un gène cellulaire permettant de s'assurer que l'échantillon contenait des cellules humaines en quantité suffisante pour valider la réaction.

Les prélèvements respiratoires utilisés pour le diagnostic d'infection COVID-19 dépendent du stade de l'infection :

- à la phase précoce, les prélèvements naso- ou oro-pharyngés obtenus par écouvillonnage profond du nez ou de la gorge (luette) sont les plus utilisés et les plus sensibles ; ils nécessitent une technique parfaitement maîtrisée disponible en vidéo ; le préleveur doit se protéger correctement (masque FFP2, lunettes ou visière de protection, double gantage, surblouse, hygiène des mains avant et après le geste) pour éviter les contaminations nosocomiales ; le prélèvement peut être un peu douloureux ou pour le moins désagréable pour le patient<sup>9</sup> ;

- à cette même phase, ce prélèvement peut être remplacé par un prélèvement de salive au niveau de la gorge ; il doit être recueilli après toux, en se gargarisant la gorge et sans avoir bu ni mangé depuis au moins 30 minutes ; ce type de prélèvement, si il est effectué correctement, pourrait être bien adapté à un dépistage de masse<sup>10-12</sup> ;

- au stade de pneumonie virale, il faut avoir recours à des prélèvements plus profonds : crachats induits (et non salivaires) chez les patients non intubés, aspirations trachéales ou lavage broncho-alvéolaire chez les patients en réanimation ; dans un certain nombre de cas, évalué à 30 % environ, l'ARN viral a été détecté dans les échantillons respiratoires profonds sans être amplifié dans les prélèvements oro- ou naso-pharyngés<sup>13</sup> ; dans les formes très inflammatoires, le virus n'est même plus présent au niveau pulmonaire ;

- le virus peut également être recherché dans le sang et dans les selles ; toutefois, le caractère infectieux du virus détecté dans ces prélèvements n'est pas avéré, même quand les charges virales sont élevées, et le risque de transmission du virus SARS-CoV-2 par le sang ou les fèces n'a pas été documenté ; l'excrétion du virus a pu être mise en évidence chez certains patients après la disparition des symptômes<sup>14-17</sup>.

En termes de cinétique, le virus SARS-CoV-2 est présent dans les échantillons oro- ou naso-pharyngés, 1 à 2 jours avant le début des signes cliniques et peut persister jusqu'à 8 jours dans les formes modérées de COVID-19. Dans les formes plus sévères, l'excrétion virale est prolongée de 2 à 4 semaines après le début des signes cliniques<sup>7,14,18,19</sup>.

En termes de charge virale, l'excrétion est maximale entre J7 et J10 après le début des signes cliniques, pour décroître ensuite<sup>20</sup>. Cinq jours après le début des signes cliniques, la charge virale a été évaluée à environ 105 copies, avec un maximum

de 108 copies par échantillon oro- ou naso-pharyngé<sup>13</sup>. Dans le LBA, la quantification virale a été évaluée à 107 copies/mL, avec un maximum de 109 copies/mL. Par ailleurs, il a été montré que l'âge et la gravité de la maladie COVID-19 sont corrélés à la charge virale, avec une valeur environ 60 fois plus élevée dans les formes graves<sup>14,18</sup>. Chez les personnes asymptomatiques détectées le plus souvent au cours de cas groupés, la charge virale dans les échantillons naso-pharyngés est comparable à celle des personnes symptomatiques<sup>21</sup>.

### Techniques moléculaires « rapides »

Certains tests moléculaires, véritables bijoux de technologie, permettent d'obtenir un résultat en environ une heure. Il s'agit de tests commerciaux comme Abbott ID Now® (Abbott Laboratories), BioFire® (BioMérieux), Cobas LIAT® (Roche Diagnostics) ou GeneXpert® (Cepheid) ou QIAstat Respiratory Panel-A® (QIAGEN). Ils sont faciles à mettre en œuvre, ne nécessitent pas de personnel spécialisé et peuvent être installés en dehors de laboratoires d'analyses. Ces tests commencent à apparaître sur le marché pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2. Hormis leur coût, leur principale limite reste la difficulté à les utiliser dans le cadre de grandes séries, ce qui les réserve plutôt à des situations d'urgence.

### Tests antigéniques rapides

À l'instar de ce qui existe pour d'autres virus respiratoires (virus grip-paux, virus respiratoire syncytial, etc.), des tests rapides destinés à détecter des antigènes de SARS-CoV-2 pourraient être imaginés<sup>22</sup>. Le principal écueil de ces tests est leur manque cruel de sensibilité par rapport aux tests moléculaires. Cependant, dans le cadre du SARS-CoV-2, ce type de test pourrait permettre d'identifier rapidement des sujets présentant des charges virales élevées que l'on désigne sous le terme de « super-contamineurs », notamment dans les services d'urgence ou parmi les personnels soignants afin de prévenir les départs d'épidémie. À ce jour, ces tests antigéniques rapides n'ont pas encore fait leur apparition sur le marché.

### Techniques de culture cellulaire

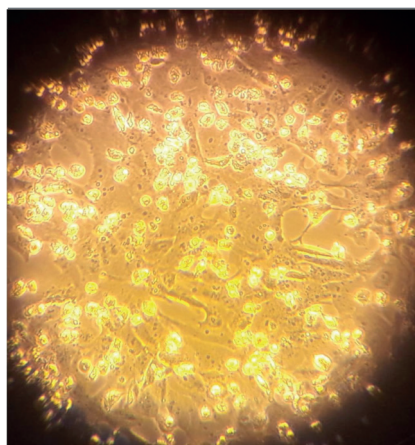
Contrairement à la plupart des virus émergents (virus Zika, virus Ebola, virus Chikungunya ...), le SARS-CoV-2 est un virus relativement facile à cultiver sur lignées cellulaires. Parmi celles-ci, la lignée continue Vero E6 issue de reins de singe vert<sup>23</sup> est particulièrement utilisée (figure 1). Compte tenu de la dangerosité de ce virus, sa culture doit impérativement se faire en niveau de confinement L3. Ce test est réalisé essentiellement à des fins de recherche et n'a pas sa place dans l'arsenal diagnostique courant.

## TESTS SÉROLOGIQUES DE DIAGNOSTIC INDIRECT

### Méthodes utilisées

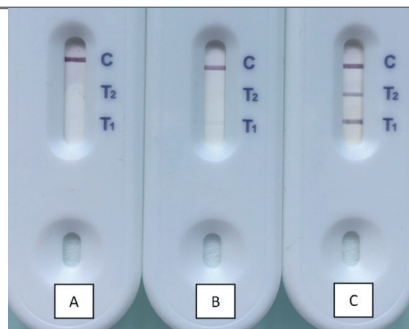
Les techniques sérologiques sont d'apparition plus récente. Elles sont encore au stade de développement, même si de nombreuses trousse commerciales sont disponibles sur le marché. Elles détectent généralement les anticorps dirigés contre la protéine S et/ou la protéine N. Sont distingués trois types de tests :

- les tests sérologiques basés sur la méthode ELISA qui permettent de tester des quantités importantes de



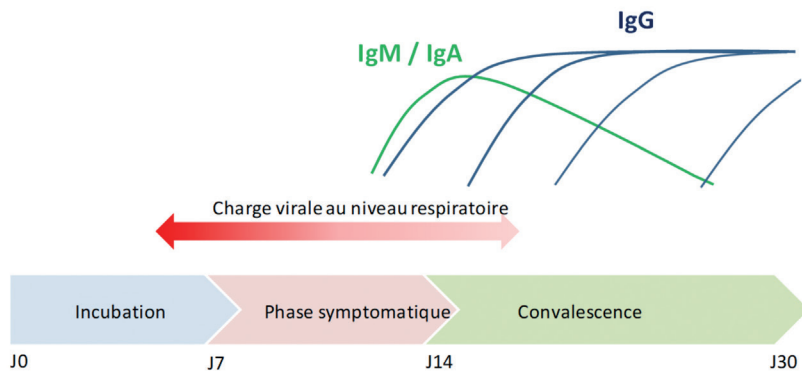
**Figure 1** - Effet cytopathique du virus SARS-CoV-2 sur cellules VERO E6 à 24 heures post-infection (grossissement 200x)

Les cellules réfringentes correspondent aux cellules en voie de lyse sous l'effet de l'infection virale.



**Figure 2** - Illustration de la cinétique des anticorps IgM et IgG au cours d'une infection sévère à SARS-CoV-2 chez une patiente de 87 ans hospitalisée dans un service de gériatrie et positive en RT-PCR sur écouvillon naso-pharyngé

Le sérum précoce prélevé à J1 après le début des symptômes (A) montre une absence d'anticorps. Le deuxième sérum prélevé à J10 après le début des symptômes (B) montre la présence débutante d'anticorps de classe IgM sans IgG, sous forme d'une faible bande (ligne T1). Le troisième sérum prélevé à J14 après le début des symptômes (C) montre la franche positivité des anticorps de classes IgM (ligne T1) et IgG (ligne T2). La bande Contrôle (ligne C) positive permet de valider le bon fonctionnement du test. Le test immunochromatographique utilisé (COVID-19 SeroSpeed IgM/IgG) est celui de la Société Biospeedia.



**Figure 3** - Représentation schématique du diagnostic virologique de l'infection à SARS-CoV-2 en fonction du stade de l'infection

Ces données sont fournies à titre purement indicatif. À noter que la charge virale au niveau rhino-pharyngé est maximale au cours des 2-3 jours précédant l'apparition des symptômes, avec une décroissance progressive au cours du temps. Les anticorps de classe IgG représentés par les courbes bleues apparaissent à des délais variables au cours de l'infection, notamment selon la gravité des symptômes, avec une positivité volontiers retardée dans les formes pauci-symptomatiques.

sérums ; certains d'entre eux sont capables de mettre en évidence différents isotypes d'anticorps (IgM, IgA, IgG) alors que d'autres ne testent que les IgG ; ils peuvent être adaptables sur des chaînes automatisées ;

- les tests rapides basés sur des méthodes immunochromatographiques, qui sont réalisés de façon unitaire en moins de 15 minutes ; certains détectent séparément les IgM et les IgG (figure 2) alors que d'autres ne testent que les IgG ; ces tests, de type TROD (test rapide d'orientation diagnostique), peuvent être effectués en dehors d'un laboratoire d'analyse médicale ;

- les tests de séroneutralisation en culture cellulaire qui utilisent soit du virus infectieux en laboratoire L3, soit des pseudoparticules virales capables d'entrer dans des cellules sensibles sans les infecter<sup>24</sup> ; ces tests sont principalement dédiés à la recherche, notamment dans la perspective d'étudier les réponses humores aux candidats vaccins.

### Cinétique de la réponse humorale

La figure 3 illustre de façon schématique la cinétique de la réponse humorale au cours de l'infection naturelle à

SARS-CoV-2 (voir aussi la référence<sup>25</sup>).

Les anticorps spécifiques de classe IgM ou IgA apparaissent relativement précocement, 7 à 9 jours après le début des symptômes. Ils sont présents de façon assez constante au cours des infections sévères chez les patients hospitalisés, notamment ceux admis en réanimation. Leur détection s'étale sur une dizaine de jours.

Les anticorps spécifiques de classe IgG apparaissent de façon plus retardée. De façon assez paradoxale, leur apparition est beaucoup plus précoce chez les patients les plus sévères. Au contraire, dans les formes pauci-asymptomatiques ou asymptomatiques, leur apparition est volontiers retardée au-delà du quatorzième jour et jusqu'à 30 jours après le début des signes cliniques. Environ deux tiers des patients présentant une forme bénigne ou asymptomatique ne développent pas de réponse humorale<sup>24</sup>.

### Interprétation des données sérologiques et indications de ces tests

Pour le moment, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est montrée très prudente sur l'utilisation des données

sérologiques à titre individuel<sup>26</sup>. La présence d'anticorps de classe IgG anti-SARS-CoV-2 est indicative d'un contact antérieur avec ce virus ; à l'inverse, la négativité de cette réponse ne permet pas d'exclure cette éventualité. Chez les sujets présentant une forme grave, la présence d'anticorps spécifiques de classe IgM ou IgA est en faveur d'une infection récente par cet agent ; dans les formes un peu tardives où le virus n'est plus présent dans les voies respiratoires supérieures, ce profil sérologique pourrait permettre de rattraper certains faux négatifs du diagnostic direct, à hauteur de 20 % des cas selon l'étude de Guo et al<sup>27</sup>.

De nombreuses incertitudes pèsent encore sur l'interprétation des tests sérologiques :

- il est possible d'observer des réactions faussement positives du fait de réactions croisées avec d'autres coronavirus<sup>14</sup> ;

- la signification de la détection d'anticorps neutralisants, qui peuvent être dirigés contre la protéine S ou la protéine N, reste difficile à interpréter et il n'est pas possible d'affirmer, dans l'état actuel des connaissances, si ces anticorps sont protecteurs à moyen-long terme contre une réinfection<sup>24</sup> ;

- l'absence de réponse humorale au-delà de 30 jours chez certains individus ayant fait une infection bénigne à SARS-CoV-2 mérite d'être explorée de façon plus approfondie, notamment par une étude de l'immunité cellulaire encore balbutiante ;

- la très forte réponse humorale au cours des formes sévères, souvent contemporaine de l'aggravation de la symptomatologie clinique aux 7<sup>e</sup> – 9<sup>e</sup> jours, a fait discuter la possibilité d'anticorps facilitants qui participeraient à l'exacerbation de la réponse inflammatoire – le fameux orage cytokinique – responsable en grande partie de l'aggravation des lésions pulmonaires<sup>28</sup>.

Compte tenu de ces incertitudes, la place de la sérologie dans le diagnostic virologique de l'infection à SARS-CoV-2



reste encore à préciser. À ce jour, deux indications peuvent néanmoins être retenues :

- intérêt de la présence d'anticorps de classes IgM ou IgA à la phase précoce d'une infection sévère, notamment en cas de négativité de la présence du virus par RT-PCR au niveau rhino-pharyngé ;

- intérêt de la sérologie IgG pour documenter une infection passée, même si cette réponse ne préjuge pas à titre individuel de son caractère protecteur et sans qu'il soit possible d'exclure formellement un contact antérieur avec cet agent en cas de réponse humorale négative.

## CONCLUSIONS

Le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 repose principalement sur la détection du génome viral au niveau des prélèvements respiratoires (sécrétions naso- ou oro-pharyngées au stade précoce de l'infection et sécrétions pulmonaires profondes dans les formes graves). Quand elle est positive, la sérologie est indicative d'un contact antérieur avec le virus sans qu'il soit possible d'affirmer le caractère protecteur de cette immunité humorale. L'infection à SARS-CoV-2 reste une maladie émergente qui continue à défier nos connaissances

virologiques malgré la masse considérable d'informations recueillies en quelques mois. Les études doivent se poursuivre, notamment par le suivi de cohortes de sujets infectés, afin de mieux définir la place des tests sérologiques dans le suivi à moyen-long terme des patients infectés. Elles contribueront à mieux comprendre la physiopathologie de l'infection, ce qui reste une étape préalable indispensable au développement de vaccins réellement protecteurs. ♦

Remerciements : nous remercions Yves Germani, Évelyne Bégau et Cyrille Haddad de nous avoir permis d'évaluer le test immunochromatographique rapide COVID-19 SeroSpeed® IgM/IgG de la Société Biospeedia.

## Résumé

L'infection COVID-19 a émergé de façon soudaine en Chine, en décembre 2019 et est devenue rapidement pandémique. Le virus responsable a été identifié comme un nouveau coronavirus probablement issu d'un virus de chauve-souris, dénommé SARS-CoV-2, ce qui a permis de mettre au point des tests diagnostiques permettant l'identification de son ARN par techniques moléculaires. En plus du rappel de quelques données virologiques, l'objet de cette revue est de présenter les tests moléculaires de diagnostic direct et les tests sérologiques actuellement disponibles pour identifier cette infection. Le diagnostic repose principalement sur la détection du génome viral par RT-PCR en temps réel dans les sécrétions respiratoires (prélèvements nasopharyngés à la phase précoce et prélèvements respiratoires profonds au stade de pneumonie) ; les résultats sont disponibles dans un délai d'environ 4 heures. Le pic de l'inféctiosité se situe entre le 3<sup>e</sup> jour avant et le 3<sup>e</sup> après le début des symptômes. Le virus peut également être détecté dans le sang et dans les selles, même si, à ce jour, l'inféctiosité du virus dans ces prélèvements n'est pas avérée. À un stade plus tardif de l'infection, une réponse humorale anti-SARS-CoV-2 peut être mise en évidence, avec des anticorps de classes IgM et IgA à partir du 8 ou 9<sup>e</sup> jour après le début des symptômes, puis des anticorps de classe IgG qui signent un contact antérieur avec cet agent. L'apparition des anticorps peut se faire très tardivement dans les formes pauci- ou asymptomatiques. De nombreuses questions sont encore non résolues, notamment en ce qui concerne le caractère protecteur de cette réponse humorale et sa durée, ainsi que son rôle dans la physiopathologie des formes sévères.

→ Mots-clés : SARS-CoV-2 ; COVID-19 ; diagnostic direct ; RT-PCR quantitative ; réponse humorale ; cinétique des anticorps ; sérologie anti-SARS-CoV-2.

## Summary

The COVID-19 infection has emerged suddenly in China, in December 2019, and spread rapidly worldwide. The virus responsible for this dramatic outbreak was soon identified as a new coronavirus derived from a bat virus that was named SARS-CoV-2, which allowed the design of molecular tests able to detect the viral RNA in clinical specimens. In addition to a few data on this new virus, the aim of this review is to present the molecular tests that are used for the direct detection of the viral genome and the serological tests that are available to characterize this infection. The diagnosis lays mainly on the recognition of the viral RNA by real-time RT-PCR in the respiratory secretions (nasopharyngeal specimens at the early phase of infection and deep respiratory specimens at the stage of pneumonia); the results are available in approximately 4 hours of time. The peak of infectivity occurs between 3 days before and 3 days after the onset of symptoms. The viral RNA can also be detected in blood and stools but the infectivity of these samples has not been demonstrated yet. At a later stage of infection, an anti-SARS-CoV-2 humoral answer can be recorded, with IgM and IgA specific antibodies as soon as 8 or 9 days after the onset of symptoms; later, IgG specific antibodies sign an earlier contact with the virus. The detection of IgG antibodies may be delayed, notably in subjects who presented a mild or asymptomatic infection. Many unsolved questions are still pending, notably concerning the protective efficacy of this humoral answer and its duration, together with its role in the pathophysiology of severe infections.

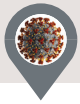
→ Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; direct diagnosis; quantitative RT-PCR; humoral answer; kinetics of antibodies; anti-SARS-CoV-2 serology.

## Références

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
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. Disponible sur : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130> [consulté le 6 mai 2020].

3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44.
5. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource center. Disponible sur : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [consulté le 6 mai 2020].

6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450-2.
7. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020;10.1038/s41591-020-0869-5.
8. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;10.1038/s41591-020-0868-6.



9. **New England Journal of Medicine.** Procedure: Collection of nasopharyngeal specimens with the swab technique. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=DVJNWefmHjE> [consulté le 6 mai 2020].
10. **To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, et al.** Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa149.
11. **Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, et al.** Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect* 2020;S0163-4453(20)30213-9.
12. **Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, Srikanth K, Saritha M.** A review of salivary diagnostics and its potential implication in detection of Covid-19. *Cureus* 2020;12:e7708.
13. **Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, et al.** Negative nasopharyngeal and oropharyngeal swabs do not rule out COVID-19. *J Clin Microbiol* 2020;58:e00297-20.
14. **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al.** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;10.1038/s41586-020-2196-x.
15. **Abbott S, Hellewell J, Munday J, Funk S.** The transmissibility of novel Coronavirus in the early stages of the 2019-20 outbreak in Wuhan: exploring initial point-source exposure sizes and durations using scenario analysis. *Wellcome Open Res* 2020 3;5:17. Disponible sur : doi: 10.12688/wellcomeopenres.15718.1 [consulté le 6 mai 2020].
16. **Zhang W, Du RH, Li B, et al.** Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:386-9.
17. **Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, Xu H.** Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA* 2020;323:1502-3.
18. **Liu Y, Yan LM, Wan L, et al.** Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;S1473-3099-30232-2.
19. **Yongchen Z, Shen H, Wang X, et al.** Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:833-6.
20. **To KK, Tsang OT, Leung WS, et al.** Temporal profiles 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;20:565-4.
21. **European Center for Disease Prevention and Control.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update. Stockholm : ECDC, 2020. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRASEventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf> [consulté le 6 mai 2020].
22. **Sheridan C.** Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat Biotechnol* 2020;10.1038/d41587-020-00010-2.
23. **Harcourt J, Tamin A, Lu X, et al.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from patient with 2019 novel coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis* 2020;26:10.3201/eid2606.200516.
24. **Grzelak L, Temmam S, Planchais C, et al.** SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *medRxiv* 2020. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.20068858v1> [consulté le 6 mai 2020].
25. **Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A.** Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.8259.
26. **Haute Autorité de santé.** Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. Saint-Denis : HAS, 2020. Disponible sur : [https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport\\_indications\\_tests\\_serologiques\\_covid-19.pdf](https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf) [consulté le 6 mai 2020].
27. **Guo L, Ren L, Yang S, et al.** Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020;ciaa310.
28. **Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, 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. *medRxiv* 2020. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20065771v1> [consulté le 6 mai 2020].