



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

# 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)<sup>a</sup> S. ROUSSEL INGÉNIEURE BIOMÉDICALE, PHD ET HDR<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup>Service biomédical, CH de Vienne, France

<sup>b</sup>Service 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 : s1roussel@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 ingénieures 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 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-



**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<br>Utile pour le diagnostic de COVID-19 et la recherche de porteurs sains<br>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<br>Utile pour le dépistage de masse sur personnes asymptomatiques<br>Détection des 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)<br>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<br>Utile pour rechercher et suivre l'immunité individuelle et collective<br>Confirme une infection passée<br>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 séquenceurs

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).



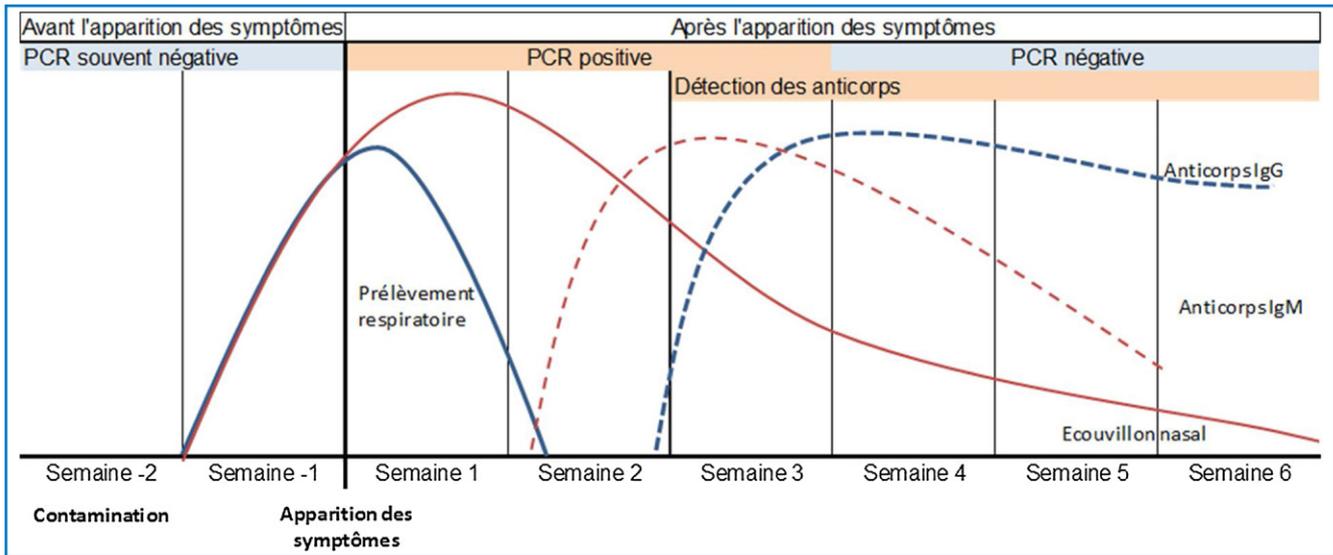


Schéma 2. Estimation de l'évolution des marqueurs biologiques suite à une infection par SRAS-CoV-2.

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 <sup>a</sup>                  | 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       | Écouv. nasopharyngés          | 15min                                    |

<sup>a</sup>Méthode 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.



**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 <sup>a</sup>                           | 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                                      |

<sup>a</sup>Méthode qualitative : résultats positifs ou négatifs ; méthode quantitative : résultats quantitatifs et interprétés par rapport à un seuil de positivité.

