

AVIS

relatif à la conduite à tenir en fonction du statut virologique SARS-CoV-2 chez une personne testée dans le cadre du dépistage ou du *contact-tracing*

8 juillet 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) par courriel daté du 23 juin 2020 (annexe 1).

La DGS souhaite obtenir une expertise relative aux questions suivantes dans le cadre du dépistage systématique ou du *contact tracing* (traçage de contacts) :

- Conduite à tenir devant un résultat positif d'une sérologie SARS-CoV-2 selon les éléments de contexte (date de la sérologie, résultat de la PCR, type d'immunoglobulines recherchées présence et date de début des symptômes...).
- Conduite à tenir devant un résultat de RT-PCR SARS-CoV-2 positive associé à une sérologie positive.
- Durée de l'isolement préconisée pour les cas asymptomatiques, dans le cas d'une première RT-PCR positive ou d'une première sérologie positive avec les éléments de contexte.
- Dans la perspective de leur autorisation, interprétation des résultats des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD).

Contexte :

Le 31 décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée par les autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonies dont tous les cas initialement confirmés semblaient liés avec un marché d'animaux vivants dans la ville de Wuhan (région du Hubei), en Chine.

Le 9 janvier 2020, un nouveau virus émergent a été signalé par l'OMS comme étant responsable de ces cas groupés de pneumopathies en Chine. Il s'agit d'un coronavirus, temporairement désigné par les auteurs chinois virus 2019-nCoV (novel coronavirus 2019), puis officiellement désigné par l'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) SARS-CoV-2 du fait de sa proximité génétique avec le virus SARS-CoV responsable de l'épidémie de 2002-2003. Le 11 février 2020, l'OMS a désigné la pathologie induite par cet agent Covid 19 (*Coronavirus disease*).

L'importation de cas de Covid-19 depuis la Chine dans d'autres pays a été observée dès le mois de janvier 2020. L'ensemble des continents a été progressivement touché, conduisant l'OMS à déclarer l'état d'urgence de santé publique internationale (USPPI) le 30 janvier 2020. Le 11 mars 2020, l'OMS déclarait la pandémie de Covid-19 et le 15 mars, la France était au stade 3 de l'épidémie.

A partir de la 2^e semaine d'avril (S15), les différents indicateurs épidémiologiques ont suivi une évolution à la baisse, pour atteindre de faibles niveaux d'intensité au moment de la levée progressive des mesures de confinement au cours de la 2^e semaine de mai

Au 6 juillet 2020 :

- 11 471 225 malades étaient infectés par le SARS-CoV-2 dans le monde dont 534 825 décès.
- En France 168 335 cas ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 29 920 décès. 548 patients sont hospitalisés en réanimation pour formes graves. En outre 324 clusters¹ ont été identifiés depuis le 9 mai 2020 dont 82 sont en cours d'investigation.

Si en France métropolitaine, l'ensemble des indicateurs épidémiologiques indique que la situation continue globalement de s'améliorer et qu'aucun indicateur n'est actuellement en faveur d'une reprise de l'épidémie, le virus continue toutefois de circuler comme en témoignent le nombre de nouveaux cas confirmés et l'identification de clusters. Cette situation épidémiologique est également rencontrée dans plusieurs pays européens (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-resurgence-reported-cases-covid-19-en-date-du-02/07/2020>).

Afin de répondre à la saisine de la DGS en lien avec l'épidémie en cours, le HCSP a réactivé le groupe de travail « Grippe, coronavirus, infections respiratoires émergentes » composé d'experts membres ou non du HCSP. Un sous-groupe dédié aux questions plus spécifiquement relatives à la prise en charge et aux aspects thérapeutiques du Covid-19, piloté par Christian Chidiac, président de la Commission spécialisée « Maladies Infectieuses et Maladies Émergentes » (composition du groupe de travail en annexe 2).

Sur le plan méthodologique le groupe de travail a été réuni à 3 reprises et une recherche bibliographique a été faite suivant :

- Les mots clés : *serology , Covid-19/ SARS-CoV-2 Virological markers, Asymptomatic, paucisymptomatic, severity ,Immunity, neutralising antibodies, humoral response*
- Les bases de données REACTing, LitCOVID
- Les liens vers les agences sanitaires nationales et internationales

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

1. Histoire naturelle de l'infection

Plusieurs notions doivent être rappelées :

- La durée d'incubation qui est en moyenne de 5,1 jours et inférieure à 11,5 jours dans 97,5% des cas [1].

¹ Un cluster est défini par la survenue d'au moins 3 cas confirmés ou probables, dans une période de 7 jours, et qui appartiennent à une même communauté ou ont participé à un même rassemblement de personnes, qu'ils se connaissent ou non.

- La durée de contagiosité d'une dizaine de jours après le début des signes cliniques [2]
- La présence d'anticorps (Ac) chez une personne signifie que celle-ci a été en contact avec le SARS-CoV-2

2. Confirmation de l'infection par SARS-CoV-2

- Le diagnostic de l'infection par SARS CoV-2 repose sur la détection du génome viral sur des échantillons provenant des voies respiratoires hautes (prélèvement naso-pharyngé) ou basses ou sur la détection des Ac anti SARS CoV-2 dans certaines indications définies par la HAS dans son rapport du 1^{er} mai 2020, notamment le cadre du diagnostic de rattrapage [3].
- La détection de l'ARN du SARS-CoV-2 par RT-PCR est aujourd'hui recommandée pour le diagnostic lors de la phase aiguë du Covid-19.

3. Cinétique des marqueurs virologiques

Le virus SARS-CoV-2 est présent dans les échantillons oro- ou naso-pharyngés, 1 à 2 jours avant le début des signes cliniques [4] et peut persister jusqu'à 8 jours dans les formes modérées de Covid-19 [5] voire de 2 à 4 semaines après le début des signes cliniques dans les formes plus sévères [6,7]. Bien que la détection de l'ARN viral par RT-PCR ne préjuge pas de son caractère infectieux, on admet habituellement que les charges virales élevées (nombre de cycles de RT-PCR à partir duquel un signal est détecté en RT-PCR et qui permet d'apprécier la charge virale de l'échantillon testé) peuvent correspondre à du virus infectieux. Cette notion est très relative et dépend en grande partie de la cinétique de l'excrétion virale dans les différents échantillons au cours du temps. Cependant, la capacité d'isolement du virus en culture à partir des prélèvements respiratoires diminue à partir de la première semaine parallèlement à la séroconversion [5].

Excrétion virale prolongée

Il a pu être observé une re-positivation de la RT-PCR au niveau des échantillons des voies respiratoires quelques jours voire plusieurs semaines après négativation, parfois accompagnée de réapparition de signes cliniques respiratoires alors que ces personnes avaient été considérées comme guéries [8,9,10].

Il a été également rapporté la persistance de la détection de l'ARN viral dans les échantillons respiratoires au-delà de 30 jours après le début des signes cliniques chez des patients asymptomatiques alors que la réponse en Ac de type IgG était présente avec un titre élevé [11].

Plusieurs hypothèses sont avancées lors de la re-positivation de la PCR : (i) il pourrait s'agir d'un résultat interprété faussement positif (à la limite du seuil de détection), dans ce cas, il est recommandé de re-tester les mêmes échantillons ou des échantillons prélevés 2 à 3 jours plus tard en prenant en compte la valeur du nombre de cycles de PCR à partir duquel un signal est détecté en RT-PCR (Ct) ; (ii) cette situation peut également correspondre à une détection intermittente de l'ARN de SARS-CoV-2 (ARN ou virus entier) avec une alternance de détection de l'ARN viral à un niveau faible (valeur de Ct élevée). La présence d'Ac (y compris les Ac neutralisants) concomitante à la détection prolongée de l'ARN viral détecté par RT-PCR dans les échantillons des voies respiratoires peut traduire une réponse immune défaillante ou insuffisante pour le contrôle de l'infection, comme cela a pu être observé dans les formes les plus sévères de l'infection [12].

4. Principe des tests sérologiques pour la détection des AC anti SARS CoV-2

La majorité des tests sérologiques est basée sur la détection des Ac vis-à-vis de protéines hautement immunogènes du SARS-CoV-2 : la protéine externe Spike (S) ou la sous-unité S1

et la fraction de celle-ci ciblant le récepteur (RBD) ; la protéine interne N (nucleoprotéine). Les trousse sérologiques se répartissent en des tests unitaires immunochromatographiques de diagnostic rapide (nommés également LIFA (*Lateral Flow immunoassays*)) dont la réponse est qualitative (positive ou négative) et des tests immunométriques automatisables (ELISA, CLIA), dont le résultat est exprimé de manière qualitative (positif ou négatif) ou semi-quantitative en fonction de l'index de réactivité de l'échantillon testé par rapport à une valeur seuil. Ces tests automatisables permettent de traiter un grand nombre d'échantillons. Les tests tels que LIPS (*Luciferase Immunoprecipitation assay*), *S-Flow assay*, *microarray*, luminex ou les tests de pseudoneutralisation ou de neutralisation sont plutôt utilisés en recherche clinique.

Les tests sérologiques sont des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, à ce titre ils sont marqués CE selon les exigences de la directive européenne 98/79/CE avant leur mise sur le marché. Les tests de détection des Ac du SARS-CoV-2 doivent de plus faire l'objet d'une évaluation de leurs performances par le CNR (arrêté du 20 mai 2020).

En pratique biologique, les tests de type ELISA et les tests rapides immunochromatographiques (tests de diagnostic rapide) sont des examens de biologie médicale. Certains tests rapides pourraient devenir des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), réalisés en dehors du laboratoire de biologie par certains professionnels de santé. La liste actuelle de ces TROD et les professionnels de santé concernés par leur réalisation sont définis par arrêté. Bien que les TROD Covid-19 satisfassent au même cahier des charges défini par la HAS (sensibilité de 90 à 95%, spécificité de 98%) que les autres tests sérologiques pour la détection des Ac du SARS-CoV-2, ils ne peuvent se substituer aux examens de biologie médicale. En effet, ils sont réalisés sur sang total alors que l'évaluation de leurs performances par le CNR est réalisée sur plasma ou sérum de patients hospitalisés. À noter que dans le cadre de leur marquage CE, les fabricants ont l'obligation d'évaluer leurs performances sur sang total pour revendiquer cet échantillon biologique. En outre, ils sont pratiqués le plus souvent chez des personnes non symptomatiques ou paucisymptomatiques, ce qui peut avoir un impact sur la cinétique des Ac. Ainsi la HAS dans un rapport du 14 mai 2020 sur la place des tests sérologiques rapides dans la stratégie de prise en charge de la maladie Covid-19, indiquait qu'au vu des limites de leur utilisation : « un résultat positif par technique TROD devra être confirmé par test sérologique réalisé en laboratoire de biologie médicale » ; « la confirmation par test sérologique réalisé en laboratoire de biologie médicale d'un résultat négatif par TROD doit être encouragé » [13].

Une revue systématique avec méta-analyse portant sur 40 références bibliographiques analysant les performances intrinsèques des tests sérologiques dont 10% ont été pratiqués chez des personnes suivis en ambulatoire a été publiée le 1^{er} juillet 2020. Deux études incluant des TROD soulignent la très grande hétérogénéité des résultats. Alors que le nombre de trousse disponibles augmente de manière significative, la prudence en particulier dans la qualité de l'interprétation des résultats des TROD est à recommander. L'interprétation du profil sérologique des patients ne peut être indépendante du contexte dans lequel ces tests sont pratiqués : démarche diagnostique, symptomatologie, situation épidémiologique [14]

La liste des tests validés par le Ministère des Solidarités et de la Santé est accessible via un lien [15].

Les Ac dirigés contre la protéine N sont détectés plus précocement que les Ac dirigés contre la protéine S. Ces derniers sont bien corrélés avec la présence d'Ac neutralisants [16]. Les trousse actuellement disponibles ne sont dirigées que contre une seule antigénique (protéine N ou S).

L'interprétation du résultat dépend de la prévalence de l'infection dans la population, ce qui conditionne la valeur prédictive positive (VPP) [17]. Dans la mesure où la VPP de la

sérologie est dépendante de la prévalence du Covid-19 dans la population étudiée, il n'est pas pertinent de pratiquer des tests sérologiques systématiques lorsque la circulation virale est faible. La simulation réalisée en utilisant les valeurs seuils minimales de sensibilité et de spécificité (respectivement 90 % et 98 %) fixées par la HAS, illustre les valeurs prédictives en fonction d'hypothèses de prévalence [18]. Chez des personnes ayant des antécédents de Covid-19, la VPP augmente.

5. Cinétique des anticorps dans l'infection à SARS-CoV-2

La cinétique de production des Ac anti SARS-CoV-2 a été essentiellement documentée par la détection des IgG et des IgM. Il a été cependant montré dans quelques études que la détection des IgA est contemporaine de celle des IgM, en moyenne 5 jours après l'apparition des signes cliniques (3 à 6 jours), avec un taux de séroconversion de 90 % à 100% de J 15 à J 21 [19, 20]. La détection des IgM et des IgG est observée entre J5 et J14 après le début des signes cliniques avec un délai médian de 5 à 12 jours pour les IgM et 14 jours pour les IgG [5, 16, 21-25]

Au cours de l'infection, les IgM sont détectés au cours des 4 premières semaines après le début de l'infection avec des taux d'anticorps qui peuvent varier au cours de cette période, alors que le taux des IgG augmente dès la 2^{ème} semaine après le début des signes cliniques [26].

La cinétique de la réponse humorale varie selon plusieurs facteurs et des titres élevés sont généralement atteints plus rapidement dans les formes sévères de Covid-19. Une étude rétrospective conduite auprès de 802 personnes de la région de Wuhan dont 21% étaient asymptomatiques, avec des prélèvements séquentiels des voies aériennes hautes ou basses pour la recherche de SARS-CoV-2 par RT-PCR et des échantillons de sérum pour la sérologie, montre que le taux de positivité des Ac de type IgG était supérieur dans le groupe des personnes symptomatiques, par comparaison avec celui du groupe des personnes asymptomatiques [26].

Cependant un titre élevé d'Ac n'est pas toujours associé à l'élimination (clairance) du virus et il est indépendamment associé à la gravité clinique lors d'analyse multivariée [5, 24].

Ainsi, la détection en parallèle de l'ARN viral et des Ac améliore la sensibilité du diagnostic de la maladie Covid-19 au-delà de la première semaine d'évolution [24].

Chez les personnes paucisymptomatiques prélevées dans le cadre d'investigation de cas groupés, deux semaines environ après des signes évocateurs de Covid-19, le taux de séropositivité était en moyenne de 32% (27-37%) selon les tests utilisés [16].

6. Activité neutralisante des anticorps détectés

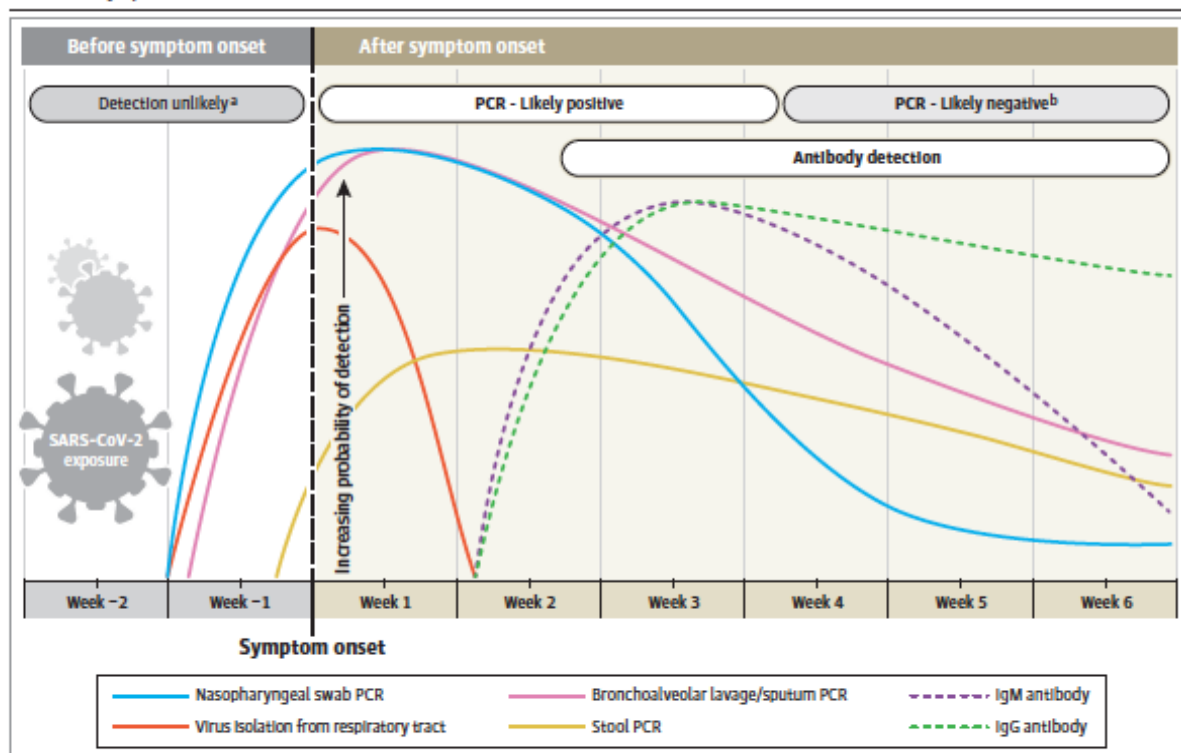
Il est actuellement prématuré, compte tenu du caractère récent du Covid-19, de déterminer le niveau de protection (durée de l'immunité, titre des Ac neutralisants pour assurer une protection vis-à-vis du Covid-19). Plusieurs études permettent d'indiquer que les Ac détectés chez des personnes ayant guéri du Covid-19 sont neutralisants et apparaissant 7 à 15 jours après le début des signes cliniques [16,23,27]. Le titre des Ac neutralisants n'est pas corrélé à la durée de la maladie, en revanche le titre est plus élevé chez les patients âgés de 50 ans et plus. La réponse neutralisante varie également en fonction de la symptomatologie avec un taux de neutralisation plus faible chez les personnes pauci-symptomatiques dans les 15 jours après le début des symptômes mais comparable après un mois [16, 28, 29].

Chez des personnels hospitaliers atteints de formes mineures d'infection par le SARS-CoV-2, des Ac neutralisants ont été détectés dans 79%, 92% et 98% des échantillons prélevés, respectivement 13-20, 21-27 et 28-41 jours après le début des symptômes.

La recherche de marqueurs virologiques (détection de l'ARN viral par RT-PCR et des Ac neutralisants par technique de micro-neutralisation « maison ») a été réalisée auprès de 390 donneurs de sang réguliers début avril 2020 dans une partie de la Lombardie, à une période où le SARS-CoV-2 circulait de manière active (suspension de la collecte des dons de sang dans cette région du 20/02 au 27/04, au moment de l'étude). L'enquête clinique indiquait que 20 d'entre eux avaient présenté des signes cliniques évocateurs de Covid-19 dans les 30 jours précédant la collecte des échantillons naso-pharyngés et sériques. 23% des personnes (n=91) avaient des Ac neutralisants dont plus de 65% avec un faible titre. L'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté chez 4,3% d'entre eux (n=20) dont 3 avaient des Ac neutralisants [30]. Ces données soulignent que l'étude de la corrélation entre la présence d'Ac neutralisants et le niveau de protection que peuvent conférer ces Ac vis-à-vis de l'infection par SARS-CoV-2 doit être poursuivie.

La réponse humorale semble limitée dans le temps avec la baisse du titre des Ac de type IgG et des Ac neutralisants observés 2 à 3 mois après l'infection, ceci est observé plus spécifiquement chez des personnes ayant présenté des formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques (figure ci-dessous) [29,31].

Figure. Estimated Variation Over Time in Diagnostic Tests for Detection of SARS-CoV-2 Infection Relative to Symptom Onset



Estimated time intervals and rates of viral detection are based on data from several published reports. Because of variability in values among studies, estimated time intervals should be considered approximations and the probability of detection of SARS-CoV-2 infection is presented qualitatively. SARS-CoV-2 indicates severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; PCR, polymerase chain reaction.

^a Detection only occurs if patients are followed up proactively from the time of exposure.

^b More likely to register a negative than a positive result by PCR of a nasopharyngeal swab.

Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020 May 6. doi: 10.1001/jama.2020.8259. DOI:10.1001/jama.2020.825

Au total :

La détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR est une méthode performante pour le diagnostic du Covid-19 à la phase aigüe au cours des 2 premières semaines après le début des signes cliniques.

La présence d'Ac anti SARS CoV-2 de classe des IgG permet de faire le diagnostic rétrospectif d'infection à SARS-CoV-2 au-delà des 2 à 3 premières semaines après le début des signes cliniques.

La présence d'Ac anti SARS-CoV-2 de type IgM est un marqueur d'infection récente.

Au cours de la phase aigüe du Covid-19, les Ac sériques peuvent être détectés par technique immunométrique automatisable ou par un test rapide immunochromatographique. Les Ac neutralisants par technique de neutralisation, non réalisée en pratique de routine de d'un laboratoire de biologie) sont détectés plus tardivement dans les formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. Le titre de ces Ac est également plus faible chez les personnes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques par comparaison à celles présentant un tableau clinique plus sévère.

Les Ac détectés en pratique de biologie médicale traduisent une exposition au virus. La corrélation avec leur activité de protection reste à établir.

Lors d'une infection à SARS-CoV-2, une réponse immunitaire de type neutralisante a été détectée mais semble décroître 2 à 3 mois après l'infection en particulier chez les personnes ayant présenté une forme asymptomatique ou pauci-symptomatique.

Les données de la bibliographie soulignent la nécessité de poursuivre l'investigation scientifique sur la dynamique et la qualité de la réponse humorale, alors que la réponse immune à médiation cellulaire reste à documenter.

7. Expression des résultats virologiques (détection de l'ARN SARS CoV-2 par RT-PCR et des Ac anti SARS-CoV-2 par sérologie

En pratique biologique, les résultats sont exprimés qualitativement : POSITIF/NEGATIF. La valeur de Ct (nombre de cycles de PCR à partir duquel un signal est détecté en PCR et qui permet d'apprécier la charge virale de l'échantillon testé) n'est le plus souvent pas notée dans le compte rendu du résultat biologique, ce qui ne permet pas d'apprécier pour le praticien le niveau de la charge virale et potentiellement le risque infectieux du patient.

Pour la détection des Ac anti SARS-CoV-2 par technique immunométrique automatisable (Elisa ou CLIA) ou technique unitaire immunochromatographique, l'expression du résultat est également binaire : POSITIF/NEGATIF.

Au total, l'expression binaire (POSITIF/NEGATIF) des résultats virologiques pour définir le statut vis-à-vis du SARS-CoV-2 constitue une difficulté pour la gestion des cas pour le praticien et dans le contexte du contact tracing (référencement du statut vis-à-vis du SARS-CoV-2 de la personne dans l'application Contact-Covid utilisée par l'Assurance Maladie.

8. Les avis antérieurs du HCSP

8.1 Avis du 16 mars 2020 relatif aux critères cliniques de sortie d'isolement des patients ayant été infectés par le SARS-CoV-2

8.2 Avis du 7 mai 2020 relatif à la conduite à tenir en cas de contact d'une personne ayant des antécédents évocateurs de Covid-19 avec une personne malade du Covid-19

Dans son avis du 7 mai 2020 [32], le HCSP recommande chez une personne ayant eu des antécédents de symptômes évocateurs de Covid-19 et cliniquement guérie (en cas de contact survenant à distance de cet épisode avec un patient développant une infection à SARS-CoV-2 avérée) :

- Personne ayant des antécédents de symptômes évocateurs de Covid-19 documentés par la détection de l'ARN SARS-CoV-2 par RT-PCR au moment de l'épisode initial :
 - Ne pas placer la personne contact en quatorzaine car elle est considérée comme étant à risque négligeable d'être à nouveau infectée et de disséminer l'infection.
 - Lui recommander de respecter les mesures barrières (gestes barrières, distance physique, hygiène des mains, port de masque).
- Personne ayant des antécédents de symptômes évocateurs de Covid-19 non documentés par la recherche de l'ARN SARS-CoV-2 par RT-PCR (test moléculaire non réalisé) au moment de l'épisode initial :
 - Réaliser un diagnostic sérologique de rattrapage de détection des IgG ou des Ig totales anti-SARS-CoV-2 par des techniques immuno-enzymatiques.

→ Si le résultat est positif

La détection des Ac par ce type de technique témoigne d'un contact avec le SARS-CoV-2 mais le caractère protecteur de ces Ac ne peut être déterminé. La conjonction d'antécédents de symptômes évocateurs de Covid-19 et d'une sérologie positive indiquant rétrospectivement un contact avec le virus renvoie à la situation précédente

- Ne pas placer la personne en quatorzaine
- Lui recommander de respecter les mesures barrières (gestes barrières, distance physique, hygiène des mains, port de masque).

→ Si le résultat est négatif

L'absence d'Ac ne permet pas d'affirmer que la personne n'a pas été en contact avec le virus SARS-CoV-2 (défaut de sensibilité de la trousse sérologique utilisée). On ne peut donc pas conclure. Le contact est considéré comme à risque. Par précaution, il est recommandé de placer la personne contact en quatorzaine.

8.3 Avis du HCSP du 23 mai 2020 relatif à la conduite à tenir pour les professionnels intervenant en établissements de santé et en établissements sociaux et médico-sociaux selon leur statut vis-à-vis du SARS CoV-2

Cet avis présente la conduite à tenir chez un professionnel asymptomatique intervenant en établissements de santé et en établissements sociaux et médico-sociaux lors de la découverte d'un test ARN positif à partir d'un prélèvement naso-pharyngé réalisé à l'occasion d'un dépistage ou d'un contact tracing. Dans cette situation, l'isolement (éviction) est recommandé pendant 7 jours après la date de prélèvement naso-pharyngé. Cette durée est de 9 jours en cas d'immunosuppression.

8.4 Avis du HCSP du 10 juin (en cours de publication)

L'avis du 10 juin 2020 du HCSP répond en particulier à la question de la conduite à tenir vis-à-vis de personnes ayant un antécédent de Covid-19

- Concernant la conduite à tenir face à un résultat de RT-PCR SARS-CoV-2 positif chez une personne ayant des antécédents de Covid-19 (documentés par une RT-PCR positive ou une sérologie positive chez un patient ayant eu des signes cliniques très évocateurs mais n'ayant pas bénéficié de la RT-PCR) avec, le cas échéant, la conduite à tenir en population générale, pour les agents des opérateurs d'importance vitale et pour des patients sortant d'hospitalisation et en attente d'une admission en soins de suite ou en EHPAD :
 - de ne pas considérer cette situation comme une nouvelle infection à SARS-CoV-2,
 - de ne pas placer la personne en quatorzaine car elle est considérée comme étant à risque négligeable d'être contagieuse, dès lors qu'on se trouve au-delà de la fin de la période de confinement/isolement préconisée en fonction de son état et de la situation clinique lors de son infection initiale à SARS-CoV-2, soit 7 jours, ou 9 jours en cas d'immunodépression (voir infra)
 - de lui recommander de respecter les mesures barrières (gestes barrières, distance physique, hygiène des mains, port de masque),
 - d'appliquer ces recommandations en population générale, pour les agents des opérateurs d'importance vitale et pour des patients sortant d'hospitalisation et en attente d'une admission en soins de suite ou en EHPAD

- Concernant la durée de l'isolement préconisée pour les cas asymptomatiques détectés dans le cadre du contact-tracing ou dans le cadre d'un dépistage systématique, dans le cas d'une personne ayant des antécédents de COVID-19 (RT-PCR positive ou sérologie positive chez un patient ayant eu des signes cliniques très évocateurs mais n'ayant pas bénéficié de la RT-PCR) :
 - de ne pas considérer la personne ainsi définie comme un nouveau cas,
 - de ne pas la placer en quatorzaine car elle est considérée comme étant à risque négligeable d'être contagieuse, dès lors qu'on se trouve au-delà de la fin de la période de confinement/isolement préconisée en fonction de son état et de la situation clinique lors de son infection initiale à SARS-CoV-2, soit 7 jours, ou 9 jours en cas d'immunodépression,
 - de lui recommander de respecter les mesures barrières (gestes barrières, distance physique, hygiène des mains, port de masque)

9. Réponses rapides de la HAS : Prise en charge de premier recours des patients suspectés de Covid-19 après la levée du confinement (fiche HAS validée le 18/06/2020)

Compte tenu de la demande de la saisine traitée dans cet avis, les réponses 5 à 7 de la fiche de la HAS sont uniquement retranscrites ici [33]

- **Réponse rapide n°5** : Chez un patient **asymptomatique** :
 - Si le patient consulte entre J1 et J10 à partir de la date d'exposition : Prescription d'un test RT-PCR à faire à partir de J3 et dès que possible avant J10.
 - Si le patient consulte après J10 à partir de la date d'exposition : Prescription d'un test sérologique à réaliser à partir de J20, ne pas prescrire de test RT-PCR.
- **Réponse rapide n°6** : La prise en charge globale ambulatoire d'un patient est identique pour les patients en attente du résultat de la RT-PCR, les patients ayant un test RT-PCR positif, et ceux à forte suspicion de COVID-19 ayant un test RT-PCR négatif.
- **Réponse rapide n°7** : L'isolement du patient est débuté en attente du résultat de la RT-PCR. À ce stade, les propositions de conduite à tenir vis-à-vis de l'entourage (isolement, dépistage...) reviennent au clinicien, et dépendent du niveau de suspicion chez le patient (signes cliniques, notion d'exposition, contexte épidémique), et des caractéristiques de l'entourage (fragilité, profession...).

10. Recommandations internationales

Elles concernent la prise en charge des personnes considérées comme guéries et pour lequel l'ARN du SARS-CoV-2 est à nouveau détecté. La question posée est celle d'une réactivation ou d'une réinfection.

10.1 États-Unis

Il ne s'agit pas ici de recommandations mais plutôt de documenter sur le plan clinique et biologique ces cas (<https://www.wiaap.org/cdc-investigating-possible-cases-of-sars-cov-2-reinfection/>)

10.2 Québec

L'avis présenté par l'Institut national de santé publique du Québec porte sur la conduite à tenir relative à la nouvelle détection de l'ARN viral et le délai depuis le précédent résultat de détection positive du SARS CoV-2 par PCR (réf <https://www.inspq.qc.ca/publications/3032-personnes-gueries-nouveau-test-positif-covid19>)

Recommandations de l'Institut national de santé publique du Québec

Investigation d'une personne ayant à nouveau un test positif (test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) dans un délai de moins de 3 mois

Personne asymptomatique :

- Il n'est pas recommandé de procéder à des tests supplémentaires.

Personne symptomatique :

- Ne pas considérer une réinfection par le SARS-CoV-2.

- Investigation selon la présentation clinique (exemple : recherche de grippe pour un syndrome respiratoire aigu).

Investigation d'une personne ayant à nouveau un test positif après un délai de trois mois ou plus

Investigation recommandée pour une personne symptomatique

En tout premier lieu, le clinicien doit effectuer une évaluation clinique diligente et approfondie pour vérifier si les symptômes peuvent être expliqués par un diagnostic alternatif (ex. : pneumonie bactérienne, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, etc.).

Les tests suivants devraient être effectués selon leur disponibilité :

- Un test multiplex pour éliminer la présence d'autres virus pathogènes respiratoires (virus *influenza*, *parainfluenza*, etc...);
- Répéter le TAAN (RT-PCR) pour une comparaison du nombre de cycles thermiques (Ct).

Dans un deuxième temps, une consultation avec un microbiologiste-infectiologue est souhaitée pour :

- Interpréter les valeurs des Ct entre les tests;
- Déterminer si les analyses suivantes sont requises :
 - Une culture virale ;
 - Une analyse phylogénétique afin de déterminer s'il s'agit de la même souche virale (si la première souche est disponible);
 - Lorsque disponible, une sérologie à des fins d'étude, pour la recherche d'anticorps neutralisants lors du nouveau test positif et 21 jours plus tard.

Les résultats de la culture virale et de l'analyse phylogénétique ne sont pas disponibles dans un délai rapide pour statuer sur la possibilité de réinfection ou d'une réactivation d'une infection. Les actions à mener pour la gestion des cas et des contacts doivent être entreprises selon le diagnostic clinique. À titre indicatif, chez une personne symptomatique ayant à nouveau un test positif, le diagnostic de Covid-19 est un diagnostic d'exclusion, c'est-à-dire que toute autre cause alternative a été éliminée.

Investigation recommandée pour une personne asymptomatique :

Questionnaire exhaustif : vérifier la présence de symptômes.

- Si présence de symptômes à l'évaluation : voir section précédente.
- Si absence de symptômes : répéter le TAAN pour une comparaison du nombre de cycles thermiques (Ct).

10.3 Au niveau européen (ECDC).

La question posée est celle de possible ré-infection comme cela a été observée avec d'autres infections saisonnières à coronavirus (HCoV-OC43 and HCoV-HKU1) (ECDC *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – tenth update, 11 June 2020* : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-COVID19->

[update10-2020-06-11.pdf](#)). Il est ainsi évalué que la durée de protection pourrait être de 6 à 12 mois d'après les observations rapportées lors de ces infections saisonnières. Cependant, aucune conduite à tenir n'est proposée chez les personnes ayant des antécédents d'infection documentée à SARS CoV-2 et suivant leur profil virologique.

11. Points de vigilance rappelés par le HCSP pour les recommandations dans le cadre de cette saison

- Le HCSP souligne la difficulté pour les acteurs médicaux de 1^{ère} ligne ou les personnels conduisant les enquêtes épidémiologiques, de présenter la conduite à tenir la plus pertinente suivant les résultats des tests virologiques compte tenue des données scientifiques en cours d'acquisition sur la notion d'infectiosité du SARS-COV-2 et le risque de transmission, le niveau et la durée de protection que peuvent conférer la détection des Ac anti SARS-COV-2 en pratique de biologie médicale.
- Ce sont les résultats de la détection de l'ARN viral par RT-PCR et la recherche des Ac de type Ig G qui ont été pris en compte dans la conduite à tenir suivant le statut virologique SARS-CoV-2 de personnes testées dans le cadre du dépistage et du contact-tracing. Cela ne signifie pas que ces 2 marqueurs virologiques (résultat de RT-PCR et la pratique de la sérologie) doivent être disponibles à chaque fois pour définir la conduite à tenir. L'interprétation du résultat des Ac anti SARS-COV-2 de type Ig M n'a pas été prise en compte du fait de la qualité hétérogène des tests IgM actuellement commercialisés ; peu de trousseaux sont disponibles et la réponse IgM est peu documentée en particulier chez des personnes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, comme cela est le cas lors de dépistage systématique ou de contact à risque (contact-tracing).
- **Chez une personne présentant des signes cliniques évocateurs de Covid-19 et testés dans le cadre du dépistage systématique ou du contact-tracing : la conduite à tenir est celle d'un cas possible** telle que définie par les avis de HAS du 18 juin 2020 sur la prise en charge de patients Covid-19 après la levée du confinement, l'avis du HCSP du 16 mars 2020 relatif aux critères cliniques de sortie d'isolement des patients ayant été infectés par le SARS-CoV-2, les avis du HCSP du 7 mai et du 10 juin sur la conduite à tenir de personnes avec des antécédents de Covid-19
- Chez une personne asymptomatique identifiée comme contact à risque, testée dans le cadre du contact-tracing, la recherche de l'ARN du SARS-CoV-2 par RT-PCR à partir de prélèvements naso-pharyngés peut avoir été réalisée entre J 3 et J 10 et la sérologie à partir de J20 [33] après la date supposée d'exposition au cas. La mise en quatorzaine du contact est recommandée en attendant le résultat de la RT-PCR.

12. Recommandations dans le cadre du dépistage systématique ou du contact tracing (personne asymptomatique)

12.1 Chez une personne ou un contact sans antécédents personnels d'infection documentée à SARS CoV-2 (cf. fiche technique 1) :

- a) **Devant la détection de l'ARN viral par RT-PCR et la détection des Ac anti SARS-CoV-2 de type Ig G ou totaux :**
 - La probabilité de contagiosité est faible mais possible sur les 10 jours précédant la date de réalisation des tests

- L'investigation des contacts à risque doit tenir compte non seulement de la durée de contagiosité du SARS CoV-2 mais aussi de la faisabilité du contact-tracing et de l'intérêt de documenter les cas groupés. Ainsi, au-delà d'une dizaine de jours il existe des difficultés à se rappeler ses contacts en dehors de réunion exceptionnelle (événement, réunion de famille). C'est pourquoi, il est proposé de remonter jusqu'à 10 jours avant la réalisation des tests virologiques ou plus s'il y a eu des contacts groupés récents.
- b) L'isolement de la personne dans le cadre du dépistage systématique ou la poursuite de la quatorzaine chez le contact à risque (contact-tracing) dès lors que on est à 7 jours révolus après le prélèvement naso-pharyngé pour rechercher l'ARN par RT-PCR, ou 9 jours révolus en cas d'immunosuppression. **Devant la détection isolée de l'ARN viral, et la recherche négative des Ac anti SARS-CoV-2 de type Ig G ou totaux**
- La probabilité de contagiosité est possible.
 - L'investigation des contacts à risque est recommandée dans les 10 jours précédant la réalisation prélèvements virologiques. Ce délai doit tenir compte de la durée de contagiosité du SARS CoV-2, de la faisabilité du contact tracing (au-delà de ce délai : difficultés de se rappeler de ses contacts en dehors de réunion exceptionnelle (événement, réunion de famille) et de l'intérêt de documenter les cas groupés.
 - L'isolement de la personne dans le cadre du dépistage systématique et la mise en quatorzaine des contacts à risque est recommandé pendant 7 jours après la date de prélèvement naso-pharyngé. Cette durée est de 9 jours en cas d'immunosuppression
- c) **Devant la présence d'Ac anti SARS-CoV-2 sans ARN viral détecté**
- La probabilité de contagiosité est considérée comme négligeable.
 - L'investigation des contacts à risque est non recommandée.
 - L'isolement de la personne ou la mise en quatorzaine des contacts à risque ne sont pas recommandés.
- d) **En l'absence de marqueurs virologiques SARS-CoV-2 détectés**
- Aucune investigation complémentaire n'est indiquée.
 - Chez la personne testée dans le cadre de dépistage systématique, l'isolement est non recommandé
 - Chez la personne testée dans le cadre du contact tracing (contact à risque), la mise en quatorzaine est recommandée. La durée peut être raccourcie à 7 jours révolus si la recherche de l'ARN viral par RT-PCR a été pratiquée chez le contact à risque au moins 7 jours après la date d'exposition.

12.2 Chez une personne (dépistage systématique) ou un contact à risque avec des antécédents personnels d'infection documentée à SARS-CoV-2 (cf. fiche technique 2) :

- a) **Devant la détection de l'ARN viral par RT-PCR et des Ac anti SARS-CoV-2 de type Ig G ou totaux : situation pouvant correspondre à une excrétion virale intermittente**
- La probabilité de contagiosité est négligeable.
 - L'investigation des contacts à risque est non recommandée.

- L'isolement de la personne ou la mise en quatorzaine des contacts ne sont pas recommandés.

b) Devant la détection isolée de l'ARN viral par RT-PCR et la recherche négative ou non réalisée des Ac anti SARS-CoV-2 de type IgG ou totaux.

Il s'agit d'une situation complexe et probablement rare. Ce profil virologique est à interpréter au cas par cas : délai depuis la guérison, immunosuppression, gravité de la symptomatologie lors de l'épisode initial (baisse rapide des Ac chez les personnes pauci-symptomatiques), excrétion intermittente ou prolongée d'ARN ?

L'absence de détection des Ac ne signifie pas l'absence d'immunité (rôle de l'immunité cellulaire).

- La probabilité de contagiosité est difficile à évaluer
- L'investigation complémentaire virologique est recommandée pour documenter ce profil
 1. tester de nouveau le(s) même(s) échantillon(s) pour confirmer les résultats
 2. suivre l'évolution des marqueurs virologiques par de nouveaux échantillons prélevés par rapport aux échantillons précédents entre J3 et J10 pour la recherche de l'ARN viral par RT-PCR et à partir de J15 pour la recherche des Ac
- L'isolement de la personne ou la mise en quatorzaine du contact à risque ne sont pas recommandés dès lors que l'on se trouve au-delà de la période d'isolement de son infection initiale à SARS CoV-2 soit 7 jours ou 9 jours en cas d'immunosuppression, avec une réévaluation en fonction du contexte et des résultats d'investigations complémentaires.

c) Devant la présence d'Ac anti SARS-CoV-2 de type IgG ou totaux sans ARN viral détecté

- La probabilité de contagiosité est considérée comme négligeable.
- L'investigation des contacts n'est pas recommandée.
- L'isolement de la personne n'est pas recommandé
- La mise en quatorzaine de la personne si elle est contact à risque n'est pas recommandée.

d) En l'absence de marqueurs virologique SARS-CoV-2 détectés.

L'absence de détection des Ac ne signifie pas l'absence d'immunité (rôle possible de l'immunité cellulaire)

- Aucune investigation complémentaire n'est indiquée.
- L'isolement de la personne dans le cadre de dépistage systématique ou la quatorzaine du contact à risque ne sont pas recommandés.

12.3 S'agissant de la conduite à tenir lors de l'utilisation de TROD pour la recherche d'Ac anti SARS-CoV-2, compte tenu du peu de recul dans leur utilisation en pratique, chez des personnes souvent pauci ou asymptomatiques :

- Tout résultat positif, négatif ou douteux (non interprétable) par technique TROD doit être confirmée par une technique réalisée en laboratoire de biologie médicale.

Chez une personne (dépistage systématique) ou contact à risque avec des antécédents personnels d'infection documentée à SARS-CoV-2 la conduite à tenir lorsque cet antécédent remonte à un délai de plusieurs mois (mais à ce jour indéterminé) ne peut-être documentée en l'absence de donnée scientifique disponible.

Le HCSP rappelle que ces recommandations ont été élaborées dans l'état actuel des connaissances et des ressources disponibles et qu'elles seront susceptibles d'évolutions, notamment lorsque les résultats des essais randomisés en cours seront disponibles

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 8 juillet 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Fiche technique 1 : Dans le cadre de dépistage systématique ou de contact-tracing (personne asymptomatique) sans ATCD d'infection documentée à SARS-CoV-2

Profil virologique de la personne (dépistage ou contact-tracing)		Probabilité de contagiosité	Mise en œuvre du Contact-tracing	Isolement de la personne (identifiée dans le cadre d'un dépistage systématique)	Quatorzaine du contact à risque (identifié dans le cadre du contact-tracing)	Commentaires
ARN SARS CoV-2 par RT-PCR	Ac anti SARS CoV2 Ig G ou Ac Totaux*					
+	+	Faible mais possible dans les 10 jours précédents la date de réalisation des tests	Oui recherche des contacts en remontant jusqu'à 10 jours précédant le(s) prélèvement(s) virologique(s)	Non dès lors que on est au-delà de 7 jours révolus après le prélèvement naso-pharyngé, 9 jours révolus en cas d'immunosuppression	Non dès lors que on est à 7 jours révolus après le prélèvement naso-pharyngé, 9 jours révolus en cas d'immunosuppression	Délai de 10 jours dans la mise en œuvre du contact tracing tient compte de: - durée de contagiosité, - faisabilité - intérêt de documenter les cas groupés
+	-	Possible	Oui recherche des contacts en remontant jusqu'à 10 jours précédant le(s) prélèvement(s) virologiques	oui : 7 jours révolus après le prélèvement naso-pharyngé, 9 jours révolus en cas d'immunosuppression	Oui : 7 jours révolus après le prélèvement naso-pharyngé, 9 jours révolus en cas d'immunosuppression	Délai de 10 jours dans la mise en œuvre du contact tracing tient compte de: - durée de contagiosité, - faisabilité - intérêt de documenter les cas groupés
-	+	négligeable	non	non	non	
-	-	non	non	non	oui : pendant 7 à 14 jours suivant la date de réalisation de RT-PCR par rapport à la date d'exposition	

* détection des Ac réalisée en LBM

Fiche technique 2. Dans le cadre de dépistage systématique ou de contact tracing chez une personne asymptomatique avec des ATCD d'infection à SARS CoV-2 (documenté par RT-PCR ou détection des Ac IgG anti-SARS-CoV-2) et considérée comme guérie.

ARN SARS CoV-2 par RT-PCR	Ac anti SARS CoV2 Ig G ou Ac Totaux*	Probabilité de contagiosité	Mise en œuvre du Contact-tracing	Isolement de la personne (identifiée dans le cadre d'un dépistage systématique)	Quatorzaine du contact à risque (identifié dans le cadre du contact-tracing)	Commentaires
+	+	négligeable	non	non	Non	Excrétion intermittente ou prolongée d'ARN ? Faux positif ?
+	-	difficile à évaluer	Non à réévaluer en fonction d'investigations complémentaires	Non dès lors qu'on est au-delà de la durée d'isolement de l'épisode initial : de 7 jours ou 9 jours en cas d'immunosuppression	Non dès lors qu'on est au-delà de la durée d'isolement de l'épisode initial : de 7 jours ou 9 jours en cas d'immunosuppression Non en attendant les résultats d'investigations complémentaires ou du contexte	Situation probablement rare et complexe A interpréter au cas par cas (délais depuis la guérison antérieure, profil immunitaire, l'absence de détection des Ac ne signifie pas l'absence d'immunité (rôle de l'immunité cellulaire) Excrétion intermittente ou prolongée d'ARN ? Retester le même échantillon et des échantillons ultérieurs prélevés entre J3 et J10 pour la RT-PCR et à partir de J15 pour la sérologie
-	+	négligeable	non	non	non	
-	-	non	non	Non	non	Situation probablement rare et complexe A interpréter au cas par cas (délais depuis la guérison antérieure, profil immunitaire, l'absence de détection des Ac ne signifie pas l'absence d'immunité (rôle de l'immunité cellulaire)

* Recherche des Ac réalisée en LBM

Références

1. Yan L et al. Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China, *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e117 : doi: [10.1017/S0950268820001338](https://doi.org/10.1017/S0950268820001338)
2. ECDC : Transmission Covid 19 : <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission>)
3. Haute Autorité de santé. Décision n° 2020.0103/DC/SEAP du 1er mai 2020 du collège de la HAS adoptant le rapport d'évaluation technologique intitulé « Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19 »
Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/p_3182341/fr/decision-n-2020-0103/dc/seap-du-1er-mai-2020-du-college-de-la-has-adoptant-le-rapport-d-evaluation-technologique-intitule-place-des-tests-serologiques-dans-la-strategie-de-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19
4. 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]
5. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;10.1038/s41586-020-2196-x] voire de 2 à 4 semaines après le début des signes cliniques dans les formes plus sévères
6. 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
7. Shen H et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:833-836
8. Young BE, et al. Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020 Mar 3;323(15):1488-94
9. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 19:ciaa460. doi: 10.1093/cid/ciaa460;
10. Institut national de santé publique du Québec : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3032-personnes-gueries-nouveau-test-positif-covid19>.
11. Li N, Wang X, Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: Not a rare phenomenon. *J Med Virol.* 2020 Apr 29. doi: 10.1002/jmv.25952
12. Han et al. Discharged COVID-19 Patients Testing Positive Again for SARS-CoV-2 RNA: A Minireview of Published Studies from China; *J Med Virol* doi: 10.1002/jmv.26250.
13. Haute Autorité de santé. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19
Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/p_3179992/fr/place-des-tests-serologiques-dans-la-strategie-de-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19.
14. Bastos M. et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2516 | doi: 10.1136/bmj.m2516
15. Ministère des Solidarités et de la santé. TESTS COVID-19. Guider votre choix parmi les 160 tests Covid-19 du marché.
Disponible sur <https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>.

16. Grezlak L, et colls. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, paucisymptomatic individuals and blood donors. medRxiv 2020.04.21.20068858; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858>;
17. Clapham H et al. Emerg Infect Dis 2020 Seroepidemiologic study designs for determining SARS CoV-2 transmission and Immunity, 2020 Vol 26,N° 9]
18. Haute Autorité de santé. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie Covid-19. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf, consulté le 8 juillet 2020.
19. Guo L, Lili Ren, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19), Clin Infect Dis, DOI: 10.1093/cid/ciaa310;
20. Etudes sérologiques par les équipes des CHU Pitié salpêtrière et Bichat présentées dans le tableau de l'annexe 4 de l'avis relatif à l'utilisation thérapeutique du plasma de convalescent (<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=815>)
21. 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
22. Amanat F et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037713v2.full.pdf>;
23. OKBA NMA, Muller MA, Li W, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. medRxiv 2020: 2020.03.18.20038059
24. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2020; [38] Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clinical Infectious Diseases 2020
25. Jin et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019; International Journal of Infectious Diseases 94 (2020) 49–52 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.065>
26. Meitian Yan et al. J Med Virol Analysis of the diagnostic value of serum specific antibody testing for coronavirus disease 2019: doi: 10.1002/jmv.26230
27. Wu F et coll. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered 1 patient cohort and their implications. MedRxiv. Posted April 20, 2020. doi : 10.1101/2020.03.30.20047365 .
28. Fafi-Kremer et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France ,medRxiv 2020.05.19.20101832; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20101832>,
29. Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
30. Percivalle Elena et al. Prevalence of SARS-CoV-2 specific neutralising antibodies in blood donors from the Lodi Red Zone in Lombardy, Italy, as at 06 April 2020. Euro Surveill. 2020;25(24):pii=2001031. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.24.2001031>).
31. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2JAMA. 2020 May 6. Doi 10.1001/jama.2020.8259. DOI:10.1001/jama.2020.825

32. Avis HCSP du 7 mai 2020 relatif à la conduite à tenir en cas de contact d'une personne ayant des antécédents évocateurs de Covid-19 avec une personne malade du Covid-19.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=819>

33. Haute Autorité de santé. Prise en charge de premier recours des patients suspectés de COVID-19 après la levée du confinement

Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190801/fr/prise-en-charge-de-premier-recours-des-patients-suspectes-de-covid-19-apres-la-levee-du-confinement

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

De : PLANEL, Maurice-Pierre (DGS)
Envoyé : mardi 23 juin 2020 16:41
À : CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); HCSP-SECR-GENERAL

Objet : Conduite à tenir - Intégration des tests sérologiques dans le contact tracing

Monsieur le Président, Cher Franck,

Suite à la demande du 05 juin 2020 concernant l'intégration des tests sérologiques sur la pertinence de les intégrer dans les dispositifs de contact-tracing et de dépistage, nous vous avons demandé de suspendre cet aspect de la saisine en attendant les conduites à tenir de la Haute Autorité de Santé.

Je vous sollicite à nouveau afin que vous puissiez nous apporter une réponse sur ce sujet suite à la publication des travaux de la HAS.

Pour rappel, la demande formulée était de préciser la conduite à tenir devant un résultat positif d'une sérologie SARS-CoV-2 selon les éléments de contexte (date de la sérologie, résultat de la PCR, type d'Ig testés notamment IgG, IgM et IgTotales, présence et date de début des symptômes...). Une situation particulière retient notre attention, la présence concomitante d'une PCR positive avec une sérologie SARS-CoV-2 positive .

En complément je souhaiterais connaître l'avis du HCSP s'agissant de la durée de l'isolement préconisée pour les cas asymptomatiques détectés dans le cadre du contact-tracing ou dans le cadre d'un dépistage systématique, dans le cas d'une première RT-PCR positive ou d'une première sérologie positive avec les éléments de contexte.

Dans la perspective de l'autorisation des TROD qui seront effectués par les médecins et les pharmaciens, nous voudrions avoir votre avis sur les résultats qui devront faire l'objet d'une confirmation dans un laboratoire de biologie médicale ? (uniquement les résultats négatifs ? les positifs ? ou l'ensemble ?)

Mes services se tiennent à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles à l'instruction de cette saisine.

Je souhaite recevoir vos préconisations pour le 26 juin pour des éléments d'adaptation de la doctrine de contact-tracing et de définition de cas en accord avec Santé publique France.

D'avance un grand merci !
Bien amicalement.

Professeur Jérôme SALOMON, CMO, MD MPH PhD
Directeur général de la Santé / **Directeur de crise**
Direction Générale de la Santé, DGS, FRANCE



Annexe 2 : composition du groupe de travail

Anne BERGER CARBONNE, SpF
Sibylle BERNARD-STOECKLIN, SpF
Daniel CAMUS, HCSP, Cs MIME
Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME
Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME
Nicolas ETERRADOSSI, ANSES
Jean François GEHANNO, HCSP, Cs MIME
Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME
Didier LEPELLETIER, HCSP, Cs3SP
Bruno LINA, CNR des infections respiratoires dont la grippe
Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME
Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME
Bruno, POZZETTO, HCSP, Cs MIME
Christian RABAUD, HCSP, Cs MIME
Sylvie VAN DER WERF, CNR des infections respiratoires dont la grippe

SG HCSP

Sylvie FLOREANI

Le 8 juillet 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr