

SANTÉ | CORONAVIRUS | ENQUÊTE  
Publié le 13 avril 2020, 17:25. Modifié le 13 avril 2020, 20:43.



## Les clefs du déconfinement (1/3): des tests de dépistage fiables

par [Fabrice Delaye](#)



Parce qu'ils déterminent l'immunité d'une personne au Covid-19, les tests sérologiques rapides et bon marché seraient une des clés de la sortie du confinement. / Keystone/ Christophe Petit Tesson

**Alors que le Conseil fédéral va esquisser le 16 avril les conditions du déconfinement de la Suisse, il semble claire que trois technologies joueront un rôle clé: les tests sérologiques, le traçage numérique des contacts entre personnes et le port de masques. Mais ces technologies sont-elles prêtes à être déployées? Et, ne risquent-elles pas de créer de nouveaux problèmes? Heidi.news a mené l'enquête en profondeur sur ce «solutionnisme technologique».**

Beaucoup de personnes infectées par Covid-19 ne développent pas de symptômes ou n'ont pas besoin d'une hospitalisation. Du coup, elles n'ont souvent pas été diagnostiquées avec la méthode classique (RT-PCR). Des dizaines de sociétés, souvent chinoises, développent désormais des tests sérologiques qui repèrent non pas le virus mais les anticorps qui restent après l'infection comme les témoins d'une immunité. Plusieurs sociétés suisses comme Augurix, SensàSion, Quotient Limited ou bien encore Adamant Innotech se préparent à commercialiser de tels tests rapides. Toutefois, les premiers tests sérologiques s'étant révélés peu fiables, par exemple au Royaume-Uni, la robustesse de ces technologies doit encore être démontrée. Tour d'horizon de leur fonctionnement et de leur efficacité.

**Pourquoi c'est important.** Les tests sérologiques permettent de savoir si une personne a été infectée et a développé une immunité au Covid-19. Bien que la durée de celle-ci soit encore mal connue, cette information est considérée comme cruciale dans la perspective de la levée des mesures de confinement. Les personnes immunisées ne sont, a priori, plus contagieuses ni à risque. Des tests rapides et bon marché leur permettraient de reprendre leurs activités et de se déplacer avec un éventuel passeport d'immunité.

Ces tests permettraient ensuite de déterminer l'immunité de groupe (60% de la population immunisée) nécessaire à un déconfinement plus large et, plus tard, à trier les personnes restant à vacciner. La question de la disponibilité mais aussi de la fiabilité de ces tests est donc critique pour éviter le risque d'une reprise de l'épidémie.

**Trois technologies.** En Suisse, entreprises et labos de recherche développent trois filières principales pour les tests sérologiques rapides: les tests à flux latéral, les biocapteurs et l'immunochromatographie par centrifugation. Explications:

**Les tests à flux latéral.** Comparables aux tests de grossesse, ce sont les tests les moins chers. Ils conviendraient bien à une distribution pour des millions de personnes.

Avec cette technologie, une goutte de sang est prélevée et déposée sur le papier du test, encapsulé dans un petit dispositif en plastique. Il va agir comme une sorte de buvard.

S'ils sont présents dans l'échantillon, les anticorps développés en réponse à la maladie s'attachent d'abord à des antigènes spécifiques du virus eux-mêmes associés à des marqueurs fluorescents ou colorés.

Par capillarité, ces ensembles transitent vers une ligne de capture. Elle concentre les anticorps témoins de la maladie et leurs marqueurs. Cela a pour effet de rendre visible le diagnostic par un changement de couleur.

En fin de dispositif, une ligne de contrôle capture tous les couples antigène-marqueurs colorés qui n'ont pas réagi avec des anticorps dans l'échantillon. Elle sert à vérifier les tests négatifs.

Avec ce dispositif, on obtient en dix à quinze minutes une réponse, immunisée ou non, en fonction de la présence des anticorps au virus du Covid-19 sur la ligne de capture.



L'entreprise valaisanne Augurix veut importer en Suisse un test à flux latéral (comparable au test de grossesse) pour le virus SRAS-CoV-2 du Covid-19 développé avec un partenaire chinois./Augurix

Depuis quelques années, deux start-up basées à Monthey, Augurix et GaDia, collaborent avec un partenaire chinois dans le développement de tels tests

d'infectiologie. Ce partenaire, qu'Augurix ne veut pas nommer pour des raisons commerciales, avait développé un test sérologique pour le coronavirus du SARS-CoV-1 (le virus responsable de l'épidémie de 2003). Dans le cadre de leur collaboration, les trois partenaires avaient entrepris des travaux de recherche il y a quelque mois afin d'optimiser ce test sérologique. Sur cette base optimisée, ils ont pu rapidement développer, à partir de janvier, un test à flux latéral pour le virus SRAS-CoV-2 du Covid-19. Augurix et GaDia veulent maintenant importer ces tests en Suisse.

**L'immuno-chromatographie par centrifugation.** La logique de ce type de tests est voisine de celle des tests à flux latéral. Mais ils remplacent la capillarité des papiers buvards par un dispositif de microfluidique. La détection se fait avec des marqueurs fluorescents.

Ici, l'échantillon de sang est injecté dans une cassette qui sera elle-même placée dans un appareil d'analyse à détection par fluorescence permettant des seuils de détection inférieurs à la colorimétrie sur papier.

Dans la cassette, les anticorps propres au Covid-19 s'associent via les antigènes spécifiques du virus SARS-CoV-2 à des microsphères en plastiques fluorescentes.

Ces ensembles transitent ensuite via un micro-canal vers une zone de capture. Un laser (ou LED) illumine ces associations de microsphères et d'anticorps du virus pour les détecter. Comme dans le cas des tests à flux latéral, une zone de contrôle détecte les antigènes qui n'ont pas réagi pour valider les tests négatifs.

Les résultats sont obtenus entre 10 et 15 minutes.

Avec son partenaire chinois Igenetec, la start-up valaisanne SensàSion développe ce type de test (de même que des tests RT-PCR et des tests à flux latéraux).

**Biocapteurs.** Deux entreprises suisses développent des biocapteurs sérologiques. Plus chères, ces technologies ont l'avantage de la précision et du haut débit.

L'entreprise chaux-de-fonnière Adamant Innotech collabore avec le CSEM sur un nouveau biocapteur basé sur la détection optique des anticorps développée en réaction à une infection Covid-19. Le dispositif consiste en une puce en plastique sur laquelle des protéines spécifiques du virus sont immobilisées. Lors de l'introduction d'un échantillon de sang, les anticorps générés en réponse à l'infection virale se fixent à ces protéines. Un lecteur de fluorescence peut alors détecter la présence de ces anticorps spécifiques.

L'autre particularité de cette technologie est qu'elle peut détecter simultanément jusqu'à une vingtaine d'autres infections virales passées telles que la grippe lors de chaque analyse.

Les résultats du test seraient obtenus entre une et deux heures.

A Eysins, Quotient Limited vient d'achever le développement d'un test de détection des anticorps du virus SARS-CoV-2 sur des micropuces destiné à son système d'analyse automatique à haut débit MosaiQ. Cet instrument pourrait effectuer jusqu'à 3000 tests sérologiques par jour. L'entreprise a lancé le processus de fabrication dans son usine suisse et va livrer cette semaine ses premiers produits pour un usage de recherche.



L'entreprise vaudoise Quotient Limited a mis au point un test de détection des anticorps du virus SARS-CoV-2 pour son système à haut débit MosaiQ capable de livrer 3000 résultats par jour./ Quotient Limited

Sa micropuce donne ses premiers résultats en 35 minutes.

**Quelle efficacité.** La fiabilité des tests sérologiques est mesurée par deux indicateurs:

1. **La sensibilité** Lorsque le patient est malade, il y a X % de chance que le test de dépistage de la maladie soit positif.
2. **La spécificité** Lorsque le patient n'est pas malade, il y a X% de chance que le test de dépistage de la maladie soit négatif.

Co-fondateur de SensàSion et directeur du Laboratoire d'électrochimie physique et analytique de l'EPFL, le professeur Hubert Girault ajoute:

«La qualité des tests est influencée par la qualité des antigènes utilisés pour la capture des anticorps développés en réponse à l'infection. S'ils ne sont pas assez purs, ils risquent de réagir à d'autres biomolécules aboutissant à des faux positifs.»

Deux méthodes sont en général utilisées pour évaluer la qualité des tests sérologiques.

1. D'une part, on compare des échantillons à la méthode plus chère et plus lente mais établie de longue date en laboratoire ELISA.
2. D'autre part, on effectue des tests cliniques avec des patients dont on connaît préalablement le diagnostic positif ou négatif.

Le partenaire d'Augurix a utilisé ces deux méthodes en Chine avec un essai sur un millier de patients à l'hôpital de Nanjing. Résultat: une sensibilité de 98,5% et une spécificité de 96% selon les conclusions de ces essais que nous a communiqué l'entreprise.

Hubert Girault considère que la méthode immunochromatographique par centrifugation aboutira à une précision encore plus importante.

Selon Hui Gao, expert des biocapteurs au CSEM:

«La sensibilité de détection de la technologie développée avec Adamant est équivalente à celle d'ELISA qui sert d'étalon dans ce domaine. Cette sensibilité a pour

le moment été validée avec 162 échantillons de patients pour détecter une immunité générée par le vaccin antitétanique.»

D'après ses premières études, Quotient obtient une sensibilité de plus de 99% et une spécificité de plus de 95%.

**Les inconnues de la fiabilité.** Les études de sensibilité et de spécificité des tests sérologiques pour Covid-19 sont compliquées par le caractère nouveau de la maladie. Cela laisse, en particulier, en suspens la question de la durée de l'immunité. Explications.

Les tests sérologiques cherchent à déterminer la présence de deux types d'anticorps témoins de l'infection et de l'immunité:

**Les IgM** Ce sont des immunoglobulines sécrétées lors du premier contact de l'organisme avec un antigène du virus. La présence d'IgM dans le sang indique une infection en cours.

**Les IgG** Ces immunoglobulines sont beaucoup plus abondantes (de 75% à 80 % des anticorps circulants). Elles sont fabriquées lors d'un contact avec un antigène du virus et protègent l'organisme. Surtout, elles participent à la réponse mémoire basée de l'immunité et vont permettre de la mesurer dans le temps.

Dans le cas de Covid-19:

Les IgM commencent à être détectés environ une semaine après l'infection et les IgG après environ deux semaines.

Les IgM vont diminuer et ne plus être détectés trois à quatre semaines après l'infection alors que les IgG restent plus ou moins stables.

La durée de la présence des IgG n'est cependant pas encore connue précisément.

Ed Farrell, le Chief Operating Officer de Quotient observe:

«On suppose que si les anticorps diminuent au fil du temps, indiquant peut-être des niveaux plus faibles d'immunité potentielle, alors ces anticorps ne seront pas détectés. La personne pourra avoir besoin d'une vaccination pour réaugmenter le niveau d'anticorps dans le sang.»

CEO et fondateur de GaDia, Percevent Ducrest précise:

«Les premières données scientifiques montrent une détection jusqu'à environ 50 jours. Mais le temps de détection est probablement bien plus long si l'on se base sur le SARS-CoV1 (le virus du SRAS) pour lequel les IgG étaient détectables après une année.»

**La validation clinique.** A cause de ces inconnues, les entreprises suisses impliquées dans le développement de tests sérologiques mènent actuellement des études complémentaires avec des centres de recherche et des hôpitaux en Suisse afin de consolider leurs résultats.

Augurix prépare un essai avec des hôpitaux de Suisse romande qui pourrait impliquer 500 patients.

Quotient teste actuellement sa technologie avec un nombre beaucoup plus grands d'échantillons positifs et négatifs pour en démontrer la performance.

Le système d'Adamant Innotech et du CSEM va commencer d'être testé sur des échantillons de patients dans des laboratoires partenaires en Chine.

Mais la concurrence est importante. A Genève, la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) collabore avec les HUG et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour évaluer 44 tests sérologiques venus du monde entier suite à un appel d'offre en mars dernier.

A Lausanne, l'Institut de microbiologie du CHUV évalue aussi un certain nombre de tests sérologiques depuis plusieurs semaines.

**Le flou de l'arrivée sur le marché.** Les conditions de mise sur le marché de ces tests en Suisse vont probablement tenir compte de leur caractère critique dans le déconfinement.

En effet, selon Hubert Girault:

«Dans l'attente d'une révision de la législation prévue pour 2022, une entreprise peut vendre un test sur le marché suisse du moment qu'il a le marquage CE.»

Et, selon Percevant Ducrest:

«Concernant les tests rapides en général, la législation européenne s'applique en Suisse (Directive 98/79/CE sur les dispositifs médicaux pour diagnostic *in vitro*). Si le test est marqué CE, le test est commercialisable en Suisse.»

L'OFSP confirme que c'est effectivement le cas.

Toutefois, ce marquage CE est fait à la demande de l'entreprise auprès d'organismes de certification. Par exemple, celui du partenaire chinois d'Augurix a été obtenu auprès de l'organe de certification allemand TÜV. Quotient indique de son côté préparer un tel marquage CE.

Reste que dans le contexte de la crise pandémique, ce marquage CE pourrait ne pas suffire:

L'OFSP indique ainsi que «les tests ne sont pas encore validés et font l'objet d'étude pour l'instant».

Dans une circulaire aux laboratoires du canton de Genève du 7 avril dernier, le médecin cantonal a rappelé que «seuls les tests PCR du SARS-CoV-2 sont pour le moment autorisés par l'Office Fédérale de la santé Publique» et que la mise en place de tests sérologiques par des laboratoires privés est interdite sauf dans le cadre de recherches.

Le plus probable est qu'il faudra attendre les résultats des évaluations effectuées par les centres hospitaliers suisses pour que ces tests soient commercialisés dans le pays.

**Quelle disponibilité.** Alors qu'il faudra effectuer des millions de tests de par le monde, se pose aussi la question des capacités de production de ces tests une fois qu'ils auront démontré leur fiabilité. Une question qui se complique de celle de la montée d'une forme de protectionnisme sanitaire qui a vu certains pays comme les États-Unis, la France ou l'Allemagne imposer des restrictions sur l'exportation de matériels médicaux afin de les conserver en priorité pour leurs usages nationaux voir de bloquer ou de détourner certaines livraisons.

Selon Frank Harnischberg, le directeur d'Augurix, son partenaire chinois peut produire 200 000 tests par mois.

Avec sa technologie, Quotient pourrait effectuer un millier de tests toutes les huit heures. L'entreprise a évoqué la possibilité d'effectuer un total de 30 millions de tests dès cette année.

Adamant et le CSEM évoquent une production de masse en Suisse et en Chine et l'introduction d'un premier produit sur ces marchés à un horizon visible.

Dans tous les cas, la fabrication et la disponibilité de ces tests pourraient être ralenties par les problèmes de transport et de logistique générés par la crise pandémique.

**Le passeport d'immunité.** La question reste ouverte de la manière dont seront ensuite exploités les résultats de ces tests. Les personnes immunisées disposeront-elles d'un passeport d'immunité leur permettant de travailler voir de voyager? Plusieurs gouvernements l'ont envisagé. Mais ces projets butent encore sur la questions de la fiabilité des tests sérologiques, sur celle de la durée de l'immunité dans le temps voir de la possibilité de réinfection.

D'autre part, va se poser la question de savoir comment seront traitées les personnes qui n'ont pas cette immunité jusqu'à la mise au point d'un vaccin? Devront-elles rester confinés, en particulier si elles sont à risque, aboutissant à une nouvelle forme d'inégalité (régionale, linguistique, générationnelle...)? Ou alors seront-elles diagnostiquées (avec la méthode RT-PCR) uniquement en cas de symptômes afin d'être mises en quarantaine? Et que fera-t-on de cette information à propos des personnes qu'elles auraient pu infecter avant de se savoir atteintes?

C'est pour répondre à ces dernières questions qu'un second type de technologies est développé: le traçage numérique des contacts (ou contact tracing). Toutefois, comme nous le verrons dans le second épisode de notre série sur les technologies du déconfinement, là aussi le «solutionnisme technologique» rencontre des limites.