



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'EVALUATION

Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19

Validé par le Collège le 1er mai 2020

Descriptif de la publication

Titre	Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19
Méthode de travail	Compte tenu du contexte d'urgence sanitaire, recherche non systématique de la littérature associée à la position d'un groupe de travail (experts) et d'un groupe d'appui (parties prenantes)
Objectif(s)	Évaluation des indications des tests sérologiques détectant les anticorps anti-SARS-CoV-2.
Cibles concernées	Professionnels de santé, patients, industriels, institutionnels
Demandeur	Ministère des Solidarités et de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Cédric Carbonneil (chef de service)
Recherche documentaire	Non systématique
Auteurs	Patricia Minaya Flores (cheffe de projet), Andrea Lasserre (cheffe de projet), Nadia Zeghari-Squalli (adjointe chef de service), Cédric Carbonneil (chef de service), Michèle Morin-Surroca (cheffe de service), Suzie Dalour (assistante)
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 1er mai 2020
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé – Service communication information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mai 2020 – ISBN :

Sommaire

Contexte	4
1. Surveillance épidémiologique	14
1.1. Surveillance épidémiologique dans une approche d'échantillonnage	14
1.1.1. Enquêtes épidémiologiques pour connaître l'exposition au virus de la population générale	15
1.1.2. Surveillance de l'activité diagnostique	16
1.1.3. Surveillance en milieu hospitalier	17
2. Pertinence des tests sérologiques et place dans la stratégie de prise en charge	18
2.1. Indications des tests sérologiques	18
2.2. Non-indications des tests sérologiques	22
2.2.1. Non-indication dans le suivi de l'infection à SARS-CoV-2	22
2.2.2. Non indications de dépistage systématique chez des sujets asymptomatiques	22
2.2.2.1. Groupes socio-professionnels non confinés	22
2.2.2.2. Groupes socio-professionnels confinés	22
2.2.2.3. Résidents non symptomatiques des hébergements collectifs	22
2.2.2.4. Personnes susceptibles de développer des formes graves du COVID-19	23
2.2.2.5. Patients en vue d'une hospitalisation	23
Table des annexes	25
Références bibliographiques	33
Participants	34
Abréviations et acronymes	35

Contexte

Ces dernières années, nous assistons à l'émergence de coronavirus hautement pathogènes. En 2002, le SARS-CoV, a déclenché une épidémie en Chine, qui a touché plus de 8 000 personnes et fait 900 morts. Par la suite, a émergé au Moyen-Orient en 2012, le MERS-CoV dont le taux de létalité avoisine les 35 %. La transmission du virus se poursuit aujourd'hui à faible ampleur et à ce jour, les autorités sanitaires recensent 1 589 cas et 567 décès liés à ce virus dans 26 pays. En France, deux cas ont été diagnostiqués en 2013, dont un cas de transmission secondaire. Les patients avaient été isolés au CHRU de Lille, empêchant ainsi toute diffusion du virus en France (INSERM).

Une grande partie des connaissances relatives à l'immunité contre les coronavirus ne provient pas du SRAS ou du MERS, qui ont infecté un nombre relativement faible de personnes, mais des coronavirus qui se propagent chaque année, provoquant des infections respiratoires allant du rhume à la pneumonie.

Les mesures d'anticorps dans le sang des personnes qui ont survécu à ces infections suggèrent que ces défenses persistent pendant deux ans pour le SRAS et près de trois ans pour le MERS. Cependant, la capacité de neutralisation de ces anticorps est basse. À l'heure actuelle, aucun traitement spécifique ou vaccin n'est disponible contre ces virus qui frappent plus sévèrement les personnes immunodéprimées ou atteintes de pathologies chroniques (diabète, insuffisance rénale, infection pulmonaire chronique, etc.).

SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est le nom officiel du nouveau coronavirus identifié le 9 janvier 2020 dans la ville de Wuhan, chef-lieu de la province du Hubei en Chine. Il est l'agent étiologique de l'épidémie de pneumopathie infectieuse qui s'est répandue en Chine et dans le monde à partir de fin décembre 2019. Cette maladie a été nommée COVID-19 par l'OMS, le 11 février 2020.

Depuis l'émergence du SARS-CoV-2, la communauté scientifique est très mobilisée pour essayer de comprendre la cinétique virale et la cinétique immunitaire. De nombreux articles scientifiques, avec et sans relecture de pairs, sont mis en ligne chaque jour dans un effort pour partager les données cliniques, épidémiologiques et de recherche fondamentale. L'enjeu est de pouvoir appréhender les nouvelles connaissances tout en veillant à une information de qualité.

Gestion de l'épidémie de SARS-CoV-2 en France

En France, les premiers cas de la maladie COVID-19, pneumonie provoquée par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, ont été officiellement détectés le 24 janvier 2020. Après la diffusion des gestes barrières et la mise en place progressive des diverses mesures de distanciation sociale (interdiction de rassemblements de plus de 1 000 personnes, puis de 100 personnes, fermeture des établissements scolaires et des lieux recevant du public non indispensables à la vie de la Nation), un confinement strict a été mis en place le mardi 17 mars 2020.

Il est demandé à la population, en plus du confinement, de respecter des mesures barrières, dites des interventions « non médicamenteuses » à visée préventive (hygiène personnelle reposant d'abord sur le lavage des mains régulier et sur la distanciation sociale).

Depuis le mardi 17 mars 2020, un confinement strict a été mis en place. Son but au niveau national était de i) préserver les capacités du système de santé pour la prise en charge de tous les patients, particulièrement ceux atteints de formes graves nécessitant des soins de réanimation et de ii) diminuer la propagation du SARS-CoV-2.

Si le confinement semble avoir atteint ses objectifs (non-dépassement des capacités du système de santé, diminution de la transmission du virus), la sortie du confinement soulève le sujet de la connaissance du statut immunitaire des personnes, la capacité à tester, isoler et traiter chaque cas et à retracer chaque contact comme recommandé par l'OMS. Ce déconfinement progressif pourrait donc être initié à l'aide de différentes mesures barrières et outils dont les tests sérologiques permettant la détection des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le SARS-CoV-2. Jusqu'à ce qu'un vaccin ou un traitement efficace soit disponible, une phase de « vie collective avec le virus » s'annonce donc et soulève la question des modalités de prise en charge notamment de la « santé » de la population dans une perspective de déconfinement. Le gouvernement français a annoncé l'objectif d'initier cette phase à partir du 11 mai prochain.

Un enjeu éthique majeur de cette épidémie, signalé par le CCNE, avec le passage à la dimension épidémique et collective, est d'engager la société tout entière dans une véritable démarche de responsabilité et de solidarité. Par ailleurs, une faiblesse est notée dans la prise en charge des personnes vulnérables ou fragilisées par l'âge, la maladie, ainsi que de celles en situation de grande dépendance ou de précarité. Un juste équilibre doit être trouvé entre la nécessité d'une solidarité collective, en particulier à l'égard des personnes vulnérables et l'affirmation de l'autonomie, de même qu'entre toutes les dimensions du soin : traitement médical, accompagnement individualisé et justice, suggérant que la notion d'intérêt général est partagée au sein de la société.

Les autorités sanitaires doivent prendre des décisions dans une situation d'une grande incertitude. Néanmoins, les décisions qui seront prises, « quelle qu'en soit la nature, doivent répondre à l'exigence fondamentale du respect de la dignité humaine », c'est-à-dire que la valeur individuelle de chaque personne doit être reconnue comme absolue.

Ainsi, un plan de lutte contre une épidémie « ne doit pas aggraver les situations d'injustice déjà existantes », principe de justice que l'on peut décliner sous son acception égalitaire (répondre aux besoins de santé de chacun), mais aussi au sens de l'équité (établir des priorités aptes à garantir l'efficacité de la lutte contre l'épidémie). Ces priorités doivent par ailleurs être poursuivies dans le respect d'un principe d'égale dignité de chaque individu qui est, comme le rappelle le CCNE, « indépendante de sa position sociale, ou de son utilité pour les autres ».

Ces principes permettent de distinguer un cadre général structuré autour de trois enjeux :

- 1° la réponse aux besoins de santé de la population (touchée par l'épidémie ou présentant des besoins de santé différents),
- 2° l'efficacité dans la lutte contre la circulation du virus (dans un contexte où nous ne disposons pas de traitement efficace connu ni de vaccin) et
- 3° le respect d'une égale dignité de chaque individu (indépendante de toute autre caractéristique).

Ces trois enjeux peuvent être appliqués à travers une série de recommandations définissant un cadre d'utilisation des tests de dépistage du virus :

- Les indications de prescription des tests doivent intégrer toutes les situations dans lesquelles l'information sur le statut sérologique peut être utile à la santé des personnes concernées, notamment dans le cas de maladies chroniques ou compte-tenu de l'environnement de la personne (situations de précarité, privation de liberté, exposition au virus, etc.).
- L'usage des tests disponibles doit répondre à un principe d'utilité et d'efficacité dans la lutte, et dans la protection de la population française, contre l'épidémie. La définition d'indications de prescription des tests doit donc s'inscrire dans un cadre plus large de démocratie sanitaire, à savoir : reposer sur des critères explicites et transparents, « prendre en compte l'avis des

différentes catégories de la population », et s'accompagner d'une « pédagogie de la décision » visant à promouvoir la compréhension et l'acceptabilité des choix de santé publique.

- Le respect de la dignité de chaque personne doit demeurer un principe absolu en situation pandémique caractérisée par de grandes incertitudes. D'un point de vue collectif, ce principe commande de conserver la possibilité d'une révision des choix d'indication et de prescription des tests en fonction de l'évolution des connaissances et de la situation épidémique, dans le cadre d'une action publique strictement proportionnée. D'un point de vue individuel, ce principe impose que la réalisation d'un test demeure une décision individuelle, adaptée à la situation de chaque personne, prenant en compte ses besoins, son environnement et son consentement, dans le cadre d'une relation de soin et d'une alliance thérapeutique.

Ces recommandations sont fondées sur les avis du CCNE en contexte pandémique et sont par ailleurs en cohérence avec les recommandations éthiques générales sur le COVID-19 adoptées à l'international. Au-delà de l'importance éthique de ces recommandations, les enjeux de justice, d'équité et de dignité qui les fondent conditionnent l'acceptabilité sociale des tests, la confiance dans leur usage, ainsi que la solidarité et la responsabilité dans les comportements.

Dans ce cadre, le sujet des tests sérologiques, leur nature (automatisables ou unitaires), leurs performances (notamment en termes de sensibilité et spécificité cliniques) et intérêt (indications et place dans la stratégie de prise en charge) doit être traité. Un premier travail de la HAS portant sur la qualification des tests sérologiques sous forme de cahier des charges a été récemment publié et peut être consulté en ligne¹. Ce deuxième volet consistera à définir la **place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19**, leur articulation avec les différents types de tests et leur usage potentiel lors du déconfinement.

Si les données scientifiques et les publications sont nombreuses, le recul est encore faible sur plusieurs domaines.

L'enjeu est de pouvoir appréhender les nouvelles connaissances tout en veillant à une information de qualité. Une recherche de bibliographie non exhaustive a été faite sur la cinétique de détection virale et de production d'anticorps, dont les plus saillantes sont résumées ci-après.

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3179992/fr/cahier-des-charges-definissant-les-modalites-d-evaluation-des-performances-des-tests-serologiques-detectant-les-anticorps-diriges-contre-le-sars-cov-2

État des connaissances

Une recherche bibliographique non systématique a été faite sur la cinétique de détection virale et de production d'anticorps. En raison de l'urgence sanitaire et du court délai imparti, seules les publications concernant la cinétique de détection de l'ARN viral et des anticorps anti-SARS-CoV-2 les plus saillantes sont résumées ci-après. En effet, une analyse plus complète de la bibliographie relative à la cinétique de détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 a été précédemment réalisée lors de l'élaboration du cahier des charge définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2². Au total, sont ici présentés les principaux résultats de six publications.

Tableau 1. Cinétique de détection de l'ARN viral et des anticorps anti-SARS-CoV-2 (au 01 mai 2020).

Auteur	Date d'inclusion	Nb et type de patients	Objectif de l'étude	Tests utilisés	Résultats
Wölfel R, et coll. 2020	Cluster entre 23 janvier et 29 janvier 2020	9 patients atteints d'une forme non sévère issus d'un même cluster.	Évaluer la réplication du SARS-CoV-2, la persistance et l'excrétion du virus, et la réponse du système immunitaire.	– Séquençage du génome du virus par RT-PCR par deux laboratoires collaborant étroitement, la plupart des résultats obtenus par un laboratoire étant confirmés par l'autre. – Sérologie par immunofluorescence et neutralisation.	– J1 et J5 : 9 patients positifs (prélèvements de gorge ou nasopharyngés) ; la charge virale atteint un pic avant J5. – Après J5, la charge virale dans les écouvillonnages nasopharyngés a diminué (taux de détection ~40 %). – La charge virale a été détectable dans les prélèvements de gorge pendant deux semaines, jusqu'à J28. – La charge virale dans les crachats induits diminue plus lentement que dans les prélèvements de gorge -> Importance de limiter la diffusion du virus par les gouttelettes. – ARN du SARS-CoV-2 non détecté dans les échantillons de selles réalisés entre J6 et J12 chez 4 patients (raison -> forme modérée ?). – ARN du SARS-CoV-2 : absent dans les échantillons d'urine et de sérum. – Le séquençage du génome complet du virus indique la présence de différents génotypes dans les prélèvements de gorge et les crachats. Ces résultats pourraient s'expliquer par une réplication virale indépendante dans la gorge et les poumons. – J7 : 50 % des patients -> séroconversion.
Lou 2020	Entre 19 janvier et 09 février 2020	Étude de cohorte de 80 patients, Chine.	Décrire la dynamique des anticorps au cours l'infection.	– RT-PCR pour charge virale. – Sérologie : ELISA, LFIA, immunofluorescence.	– Le taux de séroconversion : Ab 98,8 % (79/80), IgM 93,8 % (75/80) et IgG 93,8 % (75/80) avec un temps de séroconversion médian de 15, 18 et 20 jours après exposition ou 9, 10 et 12 jours après le début de symptômes.

² https://www.has-sante.fr/jcms/p_3179992/fr/cahier-des-charges-definissant-les-modalites-d-evaluation-des-performances-des-tests-serologiques-detectant-les-anticorps-diriges-contre-le-sars-cov-2

Auteur	Date d'inclusion	Nb et type de patients	Objectif de l'étude	Tests utilisés	Résultats
			Sérums de patients COVID-19 : identification d'anticorps total (Ab), IgM et IgG dirigés contre SARS-CoV-2.	– Anticorps total (Ab). – IgM. – IgG.	– Les niveaux d'anticorps ont augmenté rapidement à 6 jours après le début des symptômes qui s'est accompagné de la baisse de la charge virale. – Pour les patients au stade précoce de la maladie (0-7 jours après le début des symptômes), Ab a montré la sensibilité la plus élevée (64,1 %) par rapport aux IgM et IgG (33,3 % pour les deux, $p<0,001$). – La sensibilité de la détection des Ab, IgM and IgG augmente à 100 %, 96,7 % et 93,3 % deux semaines après, jour 16, 21 et 29 après symptômes respectivement.
WU 2020	Patients sortis de l'hôpital de Shangaï le 26 février 2020	175 patients guéris après avoir développé une forme modérée de la maladie COVID-19. Aucun n'avait été admis en unité de soins intensifs.	Mesurer la quantité des anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 sur des échantillons de plasma sanguin recueillis à la sortie de l'hôpital.	– RT-PCR. – Sérologie ELISA. – Neutralisation.	– J10 à J15 : présence des Ac neutralisants anti-SARS-CoV-2. – 30 % des patients guéris ont développé de très faibles titres en anticorps neutralisants, chez 10 patients en-deçà de la limite de détection. – 14 % des patients guéris de cette cohorte avaient une quantité élevée d'anticorps neutralisants. La durée de la maladie était similaire chez les patients ayant développé de faibles titres d'anticorps neutralisants et les autres. – La réponse immunitaire varie en fonction de l'âge : les patients âgés (40-59 ans et 60-85 ans) ont significativement plus tendance que les patients jeunes (15-39 ans) à développer des taux élevés d'anticorps neutralisants.
To 2020	Entre le 22 janvier et le 12 février 2020	23 patients, cohorte.	Déterminer la cinétique virale et la cinétique d'anticorps.	– RT-PCR. – EIA. – Neutralisation.	– La charge virale médiane dans la salive oropharyngée était la plus élevée au cours de la première semaine après l'apparition des symptômes et a ensuite diminué avec le temps. Chez un patient, l'ARN viral a été détecté à J25. – L'âge avancé était corrélé à une charge virale plus élevée. – Pour 16 patients (avec des échantillons de sérum disponibles), 14 jours ou plus après le début des symptômes, les taux de séropositivité étaient de 94 % pour les IgG anti-NP (n=15), 88 % pour les IgM anti-NP (n=14), 100 % pour les anti-RBD IgG (n=16), et 94 % pour anti-RBD IgM (n=15). – Les niveaux d'IgG anti-SARS-CoV-2-NP ou anti-SARS-CoV-2-RBD étaient corrélés avec le titre de neutralisation du virus ($R^2>0,9$).

Auteur	Date d'inclusion	Nb et type de patients	Objectif de l'étude	Tests utilisés	Résultats
Ai 2020	Entre le 21 janvier et le 12 février 2020	56 patients hospitalisés. Aucun des patients inclus n'a été transféré en soins intensifs et, à la fin du suivi, tous avaient guéri.	Déterminer la cinétique virale (suivis jusqu'à 6 semaines).	Infection par SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR.	– Au cours des trois premières semaines, une majorité de tests RT-PCR étaient positifs (médiane de 24J). – RT-PCR d'un patient positif pendant 42 jours, soit 6 semaines, après l'apparition des symptômes. – Les délais de conversion apparaissaient significativement plus longs chez les patients âgés et ceux présentant des comorbidités (hypertension artérielle et diabète).
Grzelak 2020	Mars 2020	51 patients hospitalisés à Bichat. 209 individus présentant des symptômes légers (fièvre ou toux par exemple) prélevés dans le département de l'Oise les 3 et 4 mars 2020	Cinétique d'apparition d'anticorps.	Neutralisation.	– Les anticorps apparaissent dès 5-6 jours après les premiers symptômes et ils possèdent une activité neutralisante dès 7-14 jours. Ce délai est probablement plus long chez les personnes paucisymptomatiques ou asymptomatiques, et les titres d'anticorps plus faibles. – La séropositivité a été détectée chez 32 % des individus ayant présenté des signes légers compatibles avec COVID-19 dans les 15 jours précédant les prélèvements.

Points-clés (au 01 mai 2020)

Sur l'immunité collective :

- Le contrôle à long terme du virus dans la population dépend de l'existence d'une immunité d'une majorité de personnes, par le biais d'une vaccination ou d'une infection et d'une guérison si celle-ci confère une immunité durable.
- Pour une réduction drastique du SARS-CoV-2, il faudrait donc qu'une proportion de l'ordre de 60-70 % de la population soit immunisée, c'est-à-dire entre 40 et 50 millions de français selon les études de modélisation.
- D'après la publication de Salje H *et al.*, la prévalence de l'infection à SARS-CoV-2 en France a été estimée par modélisation prospective à 5,7 % au 11 mai 2020 soit 3,7 millions de personnes (2,3-6,7), pouvant atteindre environ 12 % dans les zones les plus touchées (12,3 % en Ile-de-France et 11,8 % en Grand-Est).
- D'après l'étude de Grzelak *et al.* réalisée dans l'Oise, un des premiers clusters en France, la prévalence chez 209 patients avec un diagnostic syndromique de COVID-19 était de 32 %. La prévalence était beaucoup plus faible dans un échantillon de donneurs de sang, à savoir de 3 %.

À ce jour, en l'absence de vaccin et en l'état actuel des connaissances, l'immunité collective anti-SARS-CoV-2 en France n'est pas connue car on ne sait pas si l'infection et la guérison confèrent une immunité durable. Même dans ce cas, cette immunité serait numériquement faible et est hétérogène sur le territoire national. Cette information est provisoire et peut évoluer avec l'arrivée de nouvelles données.

Sur la cinétique virale :

- Le séquençage du génome complet du virus indique la présence de différents génotypes dans les prélèvements nasopharyngés et les crachats. Ces résultats pourraient s'expliquer par une réplication virale indépendante dans le nasopharynx et les poumons ;
- Les patients atteints de COVID-19 ont une charge virale plus élevée avant les symptômes, ce qui pourrait expliquer la nature à propagation rapide de cette épidémie. En effet, le virus SARS-CoV-2 est détecté dans les voies respiratoires supérieures dès les phases précoces de l'infection et avant même l'apparition de symptômes. Il existe un consensus sur la présence du virus dès 2 jours précédant l'apparition des premiers symptômes (avec des extrêmes à 4 ou 5 jours) puis un pic un jour avant ;
- Le virus SARS-CoV-2 se réplique activement dans la gorge pendant les cinq premiers jours après apparition des symptômes (JAS), des résultats positifs RT-PCR sont obtenus entre JAS1 et JAS5. Après JAS5, la charge virale diminuerait dans les écouvillonnages nasopharyngés ;
- Alors que dans la plupart des cas, les symptômes s'atténuent au bout de la fin de la première semaine, l'ARN viral est détectable dans les prélèvements de gorge pendant la deuxième semaine ;
- À partir de JAS8, il n'y pas d'association entre la détection de l'ARN viral issu de prélèvement nasopharyngé et le caractère infectant du virus (cf. culture *in vitro*)
- De l'ARN viral a été détecté dans d'autres milieux biologiques (selles, plasma) mais pas dans les urines des patients infectés ;
- Des échantillons de selles et des crachats sont restés positifs pour l'ARN viral pendant plus de trois semaines chez certains patients et ce, malgré une résolution complète des symptômes ;

- Dans les échantillons de plasma de donneurs de sang, l'ARN viral n'a pas été détecté à l'exception d'une publication (Chang et al.) rapportant une détection dans quatre échantillons de plasma de donneurs de sang.

À ce jour, et en l'état actuel des connaissances, l'ARN viral est détecté de façon optimale dans les échantillons nasopharyngés jusqu'à J7 après l'apparition des symptômes. Après ce délai, la détection n'est plus optimale au sein de ces prélèvements. Le diagnostic peut être recherché par d'autres méthodes : autres prélèvements (crachats...) ou autres examens.

En l'attente d'une caractérisation plus précise de la cinétique de production de virus infectieux, il doit être considéré qu'en cas de résultat positif d'une RT-PCR à partir de prélèvement nasopharyngé ou de voies aériennes basses, le patient est porteur d'un virus potentiellement infectieux.

Sur la cinétique d'anticorps :

- La séroconversion n'est pas accompagnée de l'élimination abrupte du virus, mais d'un déclin régulier de la charge virale. La réponse en anticorps ne suffit donc pas à elle seule à éliminer le virus.
- Environ 50 % des cas de patients COVID-19 avec des symptômes modérés présentent une séroconversion entre J7-J11 après le début des symptômes.
- Le taux de séroconversion chez les patients symptomatiques semble important avec un pic à J14. Chez les patients avec des symptômes légers, le pic d'anticorps semble décalé comme cela a été observé au cours de l'infection par SARS-CoV.
- La réponse immunitaire serait plus importante chez les patients âgés de 40 et plus.
- Les patients hospitalisés avec des formes sévères présenteraient des anticorps entre 5-6 jours après les premiers symptômes avec une activité neutralisante à partir de 7-14 jours (Grzelak et al.). Ces résultats sont convergents avec ceux d'une étude chinoise réalisée sur 173 patients hospitalisés chez lesquels seulement 40 % des cas avaient développé des anticorps à J7. La totalité de ces patients présentaient des anticorps à J15 (Zhao et coll).
- Il n'y a pas suffisamment de recul pour apprécier la réponse immunitaire des patients infectés. Il semble cependant que ceux ayant présenté une forme sévère développent des anticorps plus vite, et avec des titres plus importants que ceux ayant eu des symptômes modérés.

À ce jour, et en l'état actuel des connaissances, il est admis que la détection d'IgM et/ou d'IgG est optimale chez tous les patients à partir de J15.

Sur le statut sérologique des patients COVID-19 :

- **Les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer si une personne a produit des anticorps en réponse à une infection par le virus.**
- La production d'IgM et/ou d'IgG n'étant détectable chez les patients symptomatiques qu'à partir de la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes, **les tests sérologiques ne sont donc pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection COVID-19 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes.**
- La présence des anticorps détectée par les tests disponibles actuellement ne permet pas de déterminer leur activité neutralisante.
- **Les tests sérologiques ne permettent pas de statuer si la personne est contagieuse ou pas.** En effet, il n'y a pas de corrélation établie entre production d'anticorps et présence du virus infectieux.

Absence de données

La cinétique virale du SARS-CoV-2 est encore mal connue. On ne sait pas encore précisément à partir de quel moment une personne ayant été exposée au virus devient infectieuse, ni pendant combien de temps elle le restera.

Le caractère infectieux du virus détecté par RT-PCR fait aujourd'hui débat, ce dernier n'étant pas toujours cultivable.

Dans la mesure où le SARS-CoV-2 a émergé il y a seulement quatre mois, les chercheurs n'ont pas encore assez de recul pour apprécier la réponse immunitaire des patients infectés.

Afin de s'assurer d'une immunité protectrice et pérenne, il conviendrait de savoir si les anticorps sont protecteurs et de suivre pendant des mois les patients infectés pour s'assurer de leur persistance. Une des questions posées est l'efficacité de la réponse immunitaire en fonction du tableau clinique. Il n'y a pas de données pour les patients asymptomatiques. Il est possible que les formes mineures ou bénignes de la maladie, notamment uniquement associées à des signes ORL, ne s'accompagnent pas toujours d'une immunité après guérison. Cela pourrait expliquer que ces personnes puissent éventuellement être infectées à deux reprises. Là encore, il ne s'agit que d'une hypothèse non encore confirmée par la littérature médicale.

On ignore si les patients guéris mais porteurs de faibles titres d'anticorps neutralisants sont à risque élevé de rebond de l'infection virale ou de réinfection. Comment ont-ils guéri alors ? Quelle est la nature de la réponse immunitaire : production de lymphocytes T ou cytokines ?

Les patients guéris ont déclenché une réponse immunitaire contre le virus. Mais celle-ci n'est pas systématiquement synonyme de protection contre une nouvelle infection par ce même virus. Pour que cette réponse immunitaire soit protectrice, il faut notamment que l'organisme produise des titres importants d'anticorps neutralisants empêchant l'action du virus (et notamment son entrée dans les cellules).

Or, **le titre d'anticorps neutralisants** nécessaire pour assurer une protection ainsi que la **durée de production** d'anticorps neutralisants sont **encore inconnus**. Notons d'ailleurs que si des tests visant à détecter et à titrer des anticorps neutralisants existent en recherche fondamentale et sont en cours de développement pour une utilisation plus large, leur utilisation en routine clinique, et notamment à large échelle, sera probablement difficile, compte tenu de la lourdeur de ces techniques et du risque important de variabilité inter-laboratoires.

En outre, la séroconversion ne s'accompagne pas d'une baisse rapide de la charge virale ; il n'y a à ce jour pas de corrélation établie entre la production d'anticorps et la présence du virus infectieux. De même que, ni la dose infectante du SARS-CoV-2, ni la dose initiant une réponse anticorps ne sont aujourd'hui connues.

Des connaissances essentielles sont donc encore manquantes à ce stade :

- L'infection chez les patients asymptomatiques déclenche-t-elle une immunisation protectrice et mesurable par les tests d'anticorps disponibles ?
- L'immunité acquise est-elle de même ampleur et durée :
 - Chez les patients asymptomatiques et symptomatiques ? En fonction de la localisation des symptômes ? De la gravité ?
 - Selon l'âge et le sexe ? Autres facteurs ?
- Quelle est la durée de l'immunité acquise chez les patients infectés ?

- Compte tenu de ces cinétiques respectives, quels sont les profils sérologiques pour lesquels le patient peut être contagieux et pour quelle durée ?
- Quelle est la prévalence du COVID-19 dans les différentes populations d'intérêt ?

Constats retenus

À ce stade des connaissances, la présente évaluation prend en considération les éléments suivantes :

Après avoir été infectés par le SARS-CoV-2, la plupart des individus développerait une réponse immunitaire objectivable par la production d'anticorps dirigés contre le virus.

Les tests sérologiques ne permettent pas de statuer si la personne est contagieuse ou pas.

Les personnes ayant été en contact avec le virus, qui ont éliminé le virus et qui ne présentent plus de symptômes sont considérées comme guéries, comme pour toute infection virale aiguë.

Toutefois, la présence d'anticorps n'est pas synonyme de protection immunitaire (= immunité). En effet, si la présence d'anticorps neutralisant a pu être observée chez certains patients, il n'existe pas encore de corrélat de protection. Une protection certaine à moyen terme, durable ou définitive n'est pas garantie.

La survenue de réinfection ou de réactivation du virus n'est donc pas à exclure, comme c'est le cas pour d'autres coronavirus. Si le risque de développer des formes graves en cas de réinfection serait très faible, une personne présentant des anticorps serait susceptible de se réinfecter et donc de contaminer son entourage.

Par conséquent, **à ce jour**, les tests sérologiques auraient une place dans la surveillance épidémiologique, dans l'identification des personnes étant ou ayant été contact avec le virus (en complément de la RT-PCR qui reste le test de première intention pour le diagnostic de la phase aiguë du COVID-19) mais pas pour identifier les personnes potentiellement protégées contre le virus.

1. Surveillance épidémiologique

Préambule - Limitation des connaissances : cinétique virale et immunologique

Plusieurs études en cours mobilisent les équipes de recherche et développement en France et à l'étranger, notamment sur les connaissances sur la cinétique de l'excrétion du SARS-CoV-2 lors de la maladie COVID-19, en fonction de la gravité de la maladie, de l'âge et des comorbidités préexistantes (excrétion dans les voies respiratoires supérieures - du nez au larynx, et inférieures - de la trachée aux alvéoles, ou dans des sites extra-respiratoires), mais aussi cherchent à définir la corrélation entre l'évolution de cette charge virale et l'infectiosité et la cinétique de mise en place d'une réponse humorale neutralisante. Ces études en cours ne permettront pas encore de répondre à l'ensemble des questions soulevées précédemment.

Il est également souligné que les performances des tests sérologiques sont encore mal connues pour les patients asymptomatiques compte tenu d'une part du manque de connaissances scientifiques sur la production d'anticorps anti-SARS-CoV-2 chez les patients asymptomatiques et d'autre part compte tenu de la difficulté à disposer de nombreux sérums bien caractérisés de patients asymptomatiques lors de l'évaluation des performances des tests sérologiques. Leur utilisation pourrait alors sous-estimer la taille de la population infectée.

1.1. Surveillance épidémiologique dans une approche d'échantillonnage

Les tests de sérologie permettent la réalisation des études épidémiologiques de séroprévalence sur des groupes donnés. Le dépistage systématique n'est pas nécessaire pour mettre en place une surveillance épidémiologique. Celle-ci est réalisée sur la base d'échantillons bien construits et représentatifs pour évaluer la prévalence des cas asymptomatiques et symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 et leur profil de réponses en anticorps, la quantité d'anticorps neutralisants susceptible de contribuer à la protection, ainsi que leur persistance dans le temps.

Ces enquêtes épidémiologiques apporteraient des données sérologiques qui permettraient d'estimer la pénétration du virus dans la population, (taux d'attaque), et d'évaluer si certaines sous-populations jouent un rôle particulier dans la transmission du SARS-CoV-2.

L'ensemble de ces données (détection des cas, suivi de la morbidité sévère, et systèmes de surveillance en population) permettent d'alimenter des modèles mathématiques dont un des objectifs est d'anticiper la trajectoire de l'épidémie dans les semaines qui viennent, notamment le nombre journalier d'hospitalisations ou d'admissions en réanimation, les nombres de lits occupés par des patients COVID-19 en hospitalisation conventionnelle ou en réanimation. Ces modèles permettent également de mesurer le nombre de reproduction effectif R (nombre moyen de personnes infectées par un cas) au niveau national et régional. Ce nombre doit rester inférieur à 1 pour que l'épidémie reste sous contrôle.

Jusqu'à présent, le diagnostic du SARS-CoV-2 est fondé sur des méthodes de biologie moléculaire (RT-PCR). Pour mieux comprendre l'épidémiologie de ce nouveau virus, des études sérologiques, en particulier auprès de personnes à risque, seront très précieuses.

1.1.1. Enquêtes épidémiologiques pour connaître l'exposition au virus de la population générale

Les tests collectifs se feront dans le contexte d'enquêtes épidémiologiques populationnelles pour savoir quel a été le niveau d'exposition d'une population lors de la première vague épidémique. Ces enquêtes devront être menées à l'échelle régionale et nationale, et seront répétées régulièrement pour suivre l'évolution de la circulation du virus en population sur des échantillonnages représentatifs. Cette information est essentielle pour évaluer de façon précise le risque de recirculation du virus à partir de la levée du confinement, et de ce fait, le risque de survenue d'une seconde vague épidémique. La connaissance de la réponse du système immunitaire, qui peut évoluer très vite, peut amener à redéfinir les populations à risque et la stratégie de surveillance épidémiologique.

Plusieurs études sont déjà en cours en France ou vont bientôt débiter pour répondre à cette question.

Une collection d'échantillons biologiques humains en France (Projet CORSER - Étude séro-épidémiologique du virus SARS-CoV-2) **permettra de détecter la présence d'anticorps spécifiques anti-SARS-CoV-2 chez différentes populations**, de dater le début de la circulation virale, de déterminer la période de contagiosité et le pourcentage de formes asymptomatiques ou peu symptomatiques.

La connaissance d'infection des personnes ayant travaillé ou séjourné dans un hôpital où ont été pris en charge des cas confirmés d'infection à SARS-CoV-2 sera analysée dans l'étude CORSER-2.

Enfin, la **caractérisation des anticorps chez les patients en convalescence** et le développement d'un test sérologique appliqué à une enquête épidémiologique chez des individus exposés au SARS-CoV-2 est en cours à l'Institut Pasteur (Projet SARS-CoV-2-LIPS).

Une étude visant à estimer la part de la population française infectée par le coronavirus en France (adultes et enfants, de l'ensemble des régions françaises, quels que soient l'âge et le sexe) est actuellement réalisée par Santé publique France (SpF) en lien avec le Centre National de Référence des Virus des infections respiratoires (dont la grippe) de l'Institut Pasteur et les laboratoires de ville (examens réalisés par les laboratoires Cerba et Eurofins Biomnis). Ainsi, les tests sérologiques seront-ils réalisés à l'Institut Pasteur sur les « fonds de tubes » issus de prélèvements sanguins effectués en laboratoires privés ou publics dans le cadre d'un examen de biologie spécialisée autre que le coronavirus. Les résultats permettront d'estimer la proportion de la population qui a été exposée au virus et développé des anticorps anti-SARS-CoV-2. Cependant, elle ne concerne que des patients qui ont bénéficié d'un prélèvement durant la période de l'étude.

L'Établissement Français du Sang (EFS) est engagé dans des études de séroprévalence qui permettront de suivre la circulation du virus, avec l'Institut Pasteur et l'UMR IRD UVE 190 (Unité des virus émergents). En recherchant la présence d'anticorps contre le virus dans un échantillon représentatif des donneurs de sang venant faire un don pendant une période précise, il sera possible d'obtenir une image de la propagation du virus en France. Cependant, il s'agira des personnes en bonne santé et n'ayant pas été malades au cours du dernier mois, avec un âge compris entre 18 et 70 ans. Le test sera réalisé de manière aléatoire et il n'est pas prévu que les résultats individuels soient communiqués aux donneurs³.

Le dispositif Inserm CERSECO, en collaboration avec Santé publique France, les centres de référence et d'autres partenaires fournira une **cartographie détaillée du statut immunitaire de la population et de sa dynamique, sur l'ensemble du territoire en France, via la collecte d'échantillons**

³ Recherche non considérée comme une recherche impliquant la personne humaine, conformément au d du 1° du II de l'article R.1121-1 du Code de la santé publique.

biologiques couplée à des questionnaires. Il vise à capturer les dimensions spatiale (fréquence de l'exposition au virus à échelle géographique fine), temporelle (dynamique de la diffusion depuis la période pré-épidémique), sociodémographique (bonne description de la situation des populations socialement moins favorisées, des personnes âgées, etc.) et familiale (transmission intra-familiale) de l'épidémie. Le questionnaire standardisé couvre l'existence de symptômes du COVID-19, les caractéristiques sociodémographiques, le recours au soin, la santé (bien-être, santé mentale, violences conjugales, etc.), les pratiques (respect du confinement et gestes barrières, etc.), les enfants (éducation), la perception du risque. Un axe transversal fort sera, pour ces dimensions, l'identification d'inégalités sociales.

Les personnes seront invitées à répondre à un questionnaire (en ligne ou téléphonique) d'une durée de 20 à 30 minutes et, en parallèle, pour certaines d'entre elles, à réaliser à leur domicile un prélèvement de quelques gouttes de leur sang, qui sera renvoyé par la Poste et analysé par un laboratoire de référence. Les questionnaires seront répétés au cours du temps. Un auto-prélèvement sera proposé à partir de début mai à 30 000 personnes, puis à l'ensemble des personnes enquêtées de façon répétée.

Ce dispositif comporte deux volets :

- Le volet SAPRIS s'appuie sur quatre grandes cohortes existantes en population générale, Constances, Nutrinet, E3N/E4N et Elfe/Epipage, via des questionnaires posés par internet (environ 100 000 personnes France entière).
- Le volet EpiCov repose sur une grande enquête nationale auprès d'un échantillon représentatif, sélectionné aléatoirement par l'INSEE, de plus de 200 000 personnes de 15 ans ou plus, résidant sur tout le territoire (France métropolitaine, Martinique, Guadeloupe et La Réunion)

Il serait intéressant de profiter du maillage territorial des médecins généralistes pour leur proposer de tester un échantillon représentatif de patients afin de disposer du statut sérologique de patients couplé à des données cliniques de formes asymptomatiques, paucisymptomatiques ou des formes légères suivis en ville.

L'ensemble du dispositif permettra de mieux surveiller, évaluer et orienter, et adapter les stratégies de prévention, notamment, les mesures de confinement

1.1.2. Surveillance de l'activité diagnostique

Le suivi de l'épidémie s'appuiera également sur un ensemble de réseaux de surveillance déjà en place comme le réseau de médecins généralistes du réseau Sentinelles, le nombre d'actes médicaux pour suspicion de COVID-19 dans les associations SOS médecins, ou encore le nombre de passages aux urgences pour suspicion de COVID-19 (réseau OSCOUR®).

Santé publique France met à disposition, via son observatoire cartographique **GEODES, des indicateurs de suivi de l'épidémie de COVID-19 par région, département, sexe et classe d'âge (données hospitalières, données des urgences, données SOS Médecins, données des laboratoires de ville)**⁴. Les données sont actualisées chaque jour et arrêtées à 14h. L'analyse des données de surveillance épidémiologique du COVID-19 fait par ailleurs l'objet d'un Point Épidémiologique hebdomadaire, qui paraît sur le site de Santé publique France tous les jeudis.⁵

⁴⁴⁴ <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/244230/2568256>

⁵ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde>

Une remontée quotidienne des résultats de sources de diagnostic de biologie médicale en ville et à l'hôpital est actuellement réalisée grâce au réseau des laboratoires centralisateurs Cerba et Eurofins Biomnis. Ce dispositif permet de recueillir des données sur l'âge, le sexe, le lieu de diagnostic et de résidence (commune de résidence) des cas confirmés et de suivre la dynamique de la détection de cas de COVID-19 aux niveaux régional et national, pour des unités de temps courtes. Par ailleurs, un système d'information est actuellement en cours de développement, permettant à terme d'élargir la remontée de ces données de confirmation biologique à l'ensemble des laboratoires d'analyses en mesure de réaliser le diagnostic SARS-CoV-2 (laboratoires privés et publics). Cette remontée exhaustive, mise en place en parallèle de la montée en charge de la capacité de diagnostic virologique RT-PCR, permettra de suivre finement la dynamique de l'épidémie et de détecter précocement toute reprise de la transmission du virus et l'apparition de cas groupés (clusters).

1.1.3. Surveillance en milieu hospitalier

Une base de données hospitalière permet depuis le 17 mars 2020 de disposer quotidiennement du nombre et de certaines caractéristiques (âge, sexe notamment) des **patients hospitalisés** pour COVID-19, en hospitalisation conventionnelle et en réanimation (dispositif SI-VIC).

Cette base de données sera appariée dans un second temps avec le SNDS et permettra de décrire les parcours des patients et d'identifier des facteurs de risque de formes graves et aussi d'évaluer d'éventuelles prises en charge dégradées d'autres pathologies.

Cependant, si cette base de données n'est pas couplée avec des données de sérologie de patients de formes modérées (et non hospitalisés), l'observation sera limitée à la connaissance des seules formes très graves nécessitant une hospitalisation, qui, d'après les publications, développent une cinétique de réponse immunitaire pouvant être différente de celle des formes bénignes à modérées.

Un recensement national des cas de COVID-19 chez les professionnels en établissement de santé a été mis en place par Santé publique France le 21 avril 2020. Tous les établissements de santé d'hospitalisation, qu'ils soient publics ou privés, sont invités à renseigner un court questionnaire chaque semaine. Les informations recueillies concernent tous les professionnels salariés de ces établissements : professionnels de santé et autres salariés (personnels d'entretien, personnels administratifs, etc.). Un recensement des cas possibles et confirmés de COVID-19 est également réalisé dans les Établissement de soins médico-sociaux (ESMS), dont les EHPAD, parmi les résidents et le personnel. Parallèlement, une étude sur les circonstances de contaminations des professionnels de santé en établissement et en ville a été initiée par le GERES avec le soutien de SpF et de la HAS.

2. Pertinence des tests sérologiques et place dans la stratégie de prise en charge

La pertinence de tests sérologiques est extrêmement liée à leurs performances et à la prévalence de la maladie COVID-19 qui conditionnent la Valeur Prédictive Positive (VPP).

2.1. Indications des tests sérologiques

La Valeur Prédictive Positive (VPP) est très dépendante de la prévalence par définition. En effet, même en disposant d'un test sérologique performant respectant les seuils de sensibilité et spécificité défini précédemment par la HAS (cf. Cahier des charges), la VPP sera faible en situation de faible prévalence de maladie COVID-19 rendant l'intérêt de tester systématiquement un groupe de sujets donné inexistant. La simulation réalisée ci-dessous 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. À titre informatif, les valeurs de VPP et de VPN ont également été calculées pour une spécificité de 99 % (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Simulation des valeurs de la VPP en fonction de différentes hypothèses de prévalence (sensibilité fixée à 90 % et Spécificité fixée à 98 % ou 99 %).

Hypothèse de Prévalence	VPP (Sp 98%)	VPN (Sp 98%)	VPP (Sp 99%)	VPN (Sp 99%)	Exemple de population
69%	99%	81%	99,5%	81,6%	Chez patients graves hospitalisés (d'après Grzelak et al.)
50%	97,8%	91%	98,9%	90,8%	
32%	95%	95%	97,7%	95,5%	Chez patients avec diagnostic syndromiques en ville, en Ile de France (d'après : Grzelak et al.)
18%	90,8%	98%	95,2%	97,8%	Chez les soignants (d'après Keeley et al.)
15%	88,8%	98%	94,1%	98,2%	Personnes contacts (d'après Gudbjartsson et al.)
10%	83,0%	99%	90,9%	98,9%	
5%	70%	99,5%	83%	99,5%	Prévalence en France selon le Conseil Scientifique (avis n°6 du 20 avril 2020)
3%	58%	99,7%	73,5%	99,7%	Donneurs de sang (Grzelak)
1%	31%	99,9%	48%	99,9%	Prévalence chez les sujets asymptomatiques dans une région avec prévalence de 5 % car 20 % des cas COVID-19 sont asymptomatiques
0,25%	10%	99,9%	18,4%	99,9%	

Pour qu'un dépistage systématique présente dans une population donnée une utilité collective, il est nécessaire, qu'au préalable, la prévalence attendue dans une population considérée soit estimée grâce à la surveillance épidémiologique et de prendre en compte les performances du test, notamment sa spécificité.

Dans le tableau 3 ci-dessous sont présentées différentes indications en fonction de la présentation clinique (patient asymptomatique, symptomatique sans signes de gravité ou avec des signes de gravité) pour lesquelles sont définis :

1. La population cible du test et les raisons pour lesquelles un diagnostic ou un dépistage systématique sérologique serait pertinent ;
2. La finalité du test (diagnostic initial, diagnostic de rattrapage, diagnostic étiologique à distance, santé publique) ;
3. La séquence des tests, ainsi que la temporalité de réalisation ;
4. Les isotypes d'immunoglobulines à rechercher.

Les indications rapportées ici ne concernent à ce stade que les tests automatisables (ELISA).

Tableau 3. Indications des tests sérologiques détectant les anticorps anti-SARS-CoV-2

Présentation clinique	Population cible	Finalité du test	Séquences des tests et temporalité de réalisation détaillée à partir du jour de l'exposition (JE) si asymptomatiques ou du jour de l'apparition de symptômes (JAS) si symptomatique	Isotype Ig à rechercher
Patients symptomatiques avec signes de gravités	Patients hospitalisés	Diagnostic initial	Si tableau clinique ou scanographique évocateur et RT-PCR négative, recours à la sérologie à partir de JAS 7.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
		Diagnostic de rattrapage	Si tableau clinique ou scanographique évocateur et absence de RT-PCR avant JAS 7, sérologie à partir JAS 7	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
Patients symptomatiques sans signe de gravité	Patients suivis en ville ou en structure d'hébergement	Diagnostic initial	Si tableau clinique évocateur et RT-PCR négative entre JAS 1 et 6, recours à la sérologie à partir de JAS 14	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
		Diagnostic de rattrapage	Si tableau clinique évocateur et absence de RT-PCR avant JAS 7, sérologie à partir JAS 14	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
	Patients suivis en ville ou en structure d'hébergement avec diagnostic syndromique	Diagnostic étiologique à distance	Si patient uniquement diagnostiqué cliniquement (depuis l'entrée en vigueur de la phase 2 en semaine 10 2020), sérologie possible pour confirmation à distance de l'infection COVID-19	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
Personnels asymptomatiques	Professionnels soignants	Santé publique	Dépistage et détection personne-contact par RT-PCR selon recommandation en vigueur. Possibilité de sérologie complémentaire en cas de RT-PCR négative mais uniquement à l'échelon individuel (autour d'un cas) sur prescription médicale	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales.
	Personnels d'hébergements collectifs,	Santé publique	Dépistage et détection personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur. Possibilité de sérologie complémentaire en cas de RT-PCR négative mais uniquement à l'échelon individuel (autour d'un cas) sur prescription médicale	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales.

Au total, d'après la littérature analysée et la position des experts du groupe de travail, les indications des tests sérologiques sont donc :

Sérologie par tests automatisables ELISA (IgG+IgM ou Ig totales)

- ➔ Enquêtes séro-épidémiologiques dans le cadre de la surveillance épidémiologique ;
- ➔ Diagnostic initial de patients symptomatiques graves hospitalisés, si tableau clinique ou scano-graphique évocateur et RT-PCR négative ;
- ➔ Diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes ;
- ➔ Diagnostic initial de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ville si tableau clinique évocateur et test RT-PCR négatif ;
- ➔ Diagnostic de rattrapage chez des patients symptomatiques avec suspicion clinique sans signes de gravité mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes ;
- ➔ Diagnostic étiologique à distance chez des patients symptomatiques sans signes de gravité diagnostiqué cliniquement mais n'ayant pas fait l'objet d'une RT-PCR et ce depuis la mise en place de la phase 2 (à partir de la semaine 10 2020) ;
- ➔ Détection d'anticorps chez les professionnels soignants non symptomatiques lors de dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale ;
- ➔ La détection d'anticorps chez les personnels d'hébergement collectif non symptomatiques lors de dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription sur prescription médicale. Pour mémoire, les hébergements collectifs concernent notamment (cf. Annexe 2) :
 - Les établissements sociaux et médico sociaux (EHPAD, foyers d'hébergements pour adultes et enfants en situation de handicap, centres d'accueil de migrants, etc.)
 - Les prisons ;
 - Les casernes militaires et des pompiers ;
 - Les résidences universitaires ;
 - Les internats.

Sérologie par tests rapides

Les indications de tests rapides (TROD, autotest) seront définies dans le rapport suivant (3^{ème} volet de la saisine ministérielle).

2.2. Non-indications des tests sérologiques

2.2.1. Non-indication dans le suivi de l'infection à SARS-CoV-2

Étant donnée l'absence de connaissances détaillées sur les variations des titres d'anticorps au cours de l'infection COVID-19 et compte tenu de l'absence à ce jour de prises en charge thérapeutiques/préventives (médicaments ou vaccination) disponibles pour le COVID-19, il n'y a pas lieu, à ce jour, de réaliser des tests sérologiques lors du suivi du COVID-19.

2.2.2. Non indications de dépistage systématique chez des sujets asymptomatiques

2.2.2.1. Groupes socio-professionnels non confinés

Durant le confinement, plusieurs groupes socio-professionnels n'ont pas été en mesure d'être confinés, compte tenu des impératifs de leurs fonctions professionnelles (par exemple forces de l'ordre, personnels des commerces essentiels, etc.), certains d'entre eux étant même en contact permanent avec le grand public (personnel de caisse par exemple). Le seul intérêt des tests sérologiques dans cette population serait d'apprécier le niveau d'immunité vis-à-vis du virus.

Toutefois, compte tenu des données actuellement disponibles (notamment en termes de prévalence du COVID-19 au sein de ces groupes et de caractère protecteur des anticorps), il n'est pas encore possible de statuer sur la pertinence de l'utilisation des tests sérologiques. Ces derniers ne sont pas indiqués dans cette indication à ce jour.

2.2.2.2. Groupes socio-professionnels confinés

Les employeurs des entreprises ayant fermé pendant le confinement, ou avec des employés en télétravail, ne sont pas concernés par la mise en place de dépistages systématiques au sein de leurs structures du fait notamment d'une faible prévalence attendue. En effet, il est estimé qu'étant donné que ces employés sont restés confinés, la prévalence dans l'entreprise sera tellement faible que les résultats faux positifs seront plus nombreux que les vrais positifs. Ce point pourra être révisé en fonction des performances des tests utilisés et de l'évolution des connaissances par rapport au caractère protecteur des anticorps.

En tant qu'examen médical, la réalisation d'un test sérologique doit avoir une finalité médicale. Il convient donc de veiller à éviter tout détournement d'usage en milieu professionnel. Les résultats de tels examens sont strictement confidentiels et ne peuvent être interprétés que dans le cadre d'une prise en charge individuelle par le médecin du travail ou le médecin traitant. Ils ne doivent pas être un moyen coercitif quelconque dans l'organisation au sein d'une entreprise, association, ou autre établissement.

2.2.2.3. Résidents non symptomatiques des hébergements collectifs

En cas de nécessité de diagnostic de rattrapage, notamment en cas de RT-PCR non réalisée, le recours aux tests sérologiques sur prescription médicale peut être envisagé, conformément à l'indication précédemment définie.

Si des modalités de dépistage par RT-PCR sont actuellement en cours pour certaines catégories de résidents et tout particulièrement en EHPAD, le recours aux tests sérologiques n'est pas indiqué à ce stade. En effet, dans ce cas l'intérêt du recours à ces tests serait la détermination de l'immunité des résidents afin que ces derniers puissent être déconfinés en toute sécurité. La sérologie ne peut donc être utilisée à ce jour pour la mise en œuvre des mesures de déconfinement, compte tenu de l'état actuel des connaissances sur l'immunité.

Par ailleurs, concernant les personnes âgées, des interrogations scientifiques existent également sur la capacité de ces personnes à produire des anticorps satisfaisants (immuno-sénescence).

2.2.2.4. Personnes susceptibles de développer des formes graves du COVID-19

À titre individuel, il serait très intéressant, pour une personne à risque de développer une forme grave de la maladie, de savoir si elle est déjà protégée contre le SARS-CoV-2. Or les tests sérologiques ne permettent pas de statuer sur cette protection. De plus, du fait de la faible prévalence, le taux de faux-positifs serait très élevé (spécificité).

D'ailleurs, si les patients susceptibles de développer des formes graves ont par définition plus de chance de développer ces formes que la population générale, la probabilité d'être infecté par le SARS-CoV-2 n'est en revanche pas plus élevée qu'en population générale.

Il n'y a donc pas à ce jour d'indication pour un test de dépistage sérologique dans cette population.

2.2.2.5. Patients en vue d'une hospitalisation

En cas de nécessité de diagnostic de rattrapage, notamment en cas de RT-PCR non réalisée, le recours aux tests sérologiques sur prescription médicale peut être envisagé, conformément à l'indication précédemment définie.

En matière de biosécurité, tout patient doit être considéré comme un cas potentiel de COVID-19 et le personnel soignant doit prendre toutes les précautions qui s'imposent afin de réduire les risques d'infection pour eux-mêmes et pour les autres, notamment en suivant les recommandations en vigueur, à savoir, une bonne hygiène des mains et l'utilisation des vêtements de protection appropriés tels que gants, blouse et masque.

Étant donnée la probable faible prévalence du COVID-19 parmi les patients à l'entrée de l'hôpital, le risque de faux positif parmi les résultats positifs sera important. Il n'y a donc pas de pertinence à indiquer un test de dépistage sérologique pour tout patient préalablement à son hospitalisation.

Sont présentés ci-après deux cas particuliers :

Cas particulier des patients avec une chirurgie programmée à haut risque

La question est également posée d'un dépistage ciblé préalable à l'hospitalisation des patients avec une chirurgie programmée à haut risque (chirurgie cardiaque/ aorte abdominale/ chirurgie carcinologique lourde/ chirurgie thoracique, etc. : liste en cours d'élaboration par les sociétés savantes concernées). Le fait d'être infecté est un cofacteur morbide majeur chez ces patients. Si le recours à la RT-PCR a été proposé 24 heures avant la chirurgie dans les préconisations de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, le recours à la sérologie n'est pas indiqué dans ce contexte.

Cas particulier des femmes enceintes

En cas de nécessité de diagnostic de rattrapage, notamment en cas de RT-PCR non réalisée, le recours aux tests sérologiques sur prescription médicale peut être envisagé, conformément à l'indication précédemment définie.

Des recherches sont actuellement en cours pour comprendre les effets de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes et les possibles modes de transmission entre la mère et le bébé. À ce jour, rien ne prouve que les femmes enceintes courent un risque plus élevé que le reste de la population de développer une forme grave de la maladie. Cependant, du fait des bouleversements que subissent leur corps et leur système immunitaire, les femmes enceintes peuvent être gravement

touchées par certaines infections respiratoires. Il est donc important qu'elles prennent des précautions pour se protéger et qu'elles signalent tout symptôme même sans gravité (tel que fièvre, toux ou difficultés à respirer) à leur prestataire de soins de santé (OMS, UK, France et Suisse). Cette information est susceptible d'évoluer très vite.

Un test de diagnostic par RT-PCR pour une infection à SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes est indiqué, comme pour tout patient ou personne exposée lorsqu'elle présente les symptômes typiques d'une infection ou que la femme enceinte a été en contact rapproché avec un cas avéré (notamment son partenaire).

En l'absence de symptômes, le test n'est pas nécessaire selon les recommandations des agences sanitaires de la Suisse et du Royaume-Uni. À l'inverse, une étude dans une clinique à New York a évalué par RT-PCR 210 femmes qui arrivaient pour accoucher. Sur 33 cas positifs, 29 étaient asymptomatiques. Les auteurs signalent que la prévalence doit être sous-estimée en raison des résultats faux négatifs. Ils ont pris la décision de tester par RT-PCR toutes les femmes enceintes qui arrivent à la maternité pour accoucher (Sutton et al.).

Dans tous les cas, le recours à la sérologie n'a pas été indiqué pour les femmes enceintes préalablement à l'entrée en maternité.

Non-indications des tests sérologiques

Au total, sur la base de la littérature analysée et de la position des experts, les non-indications des tests sérologiques sont :

- ➔ Diagnostic initial d'un patient symptomatique présentant ou non des signes de gravité pour lequel l'examen clinique et la RT-PCR ont été réalisés lors de la première semaine après apparition des symptômes et sont concordants ;
- ➔ Test des personnes-contacts d'un patient confirmé ou suspecté ;
- ➔ Suivi de l'infection COVID-19 ;
- ➔ Sortie hospitalière ;
- ➔ Test de dépistage systématique chez les résidents d'hébergements collectifs non symptomatiques, notamment sociaux et médicosociaux. Il est rappelé qu'en cas de nécessité de diagnostic de rattrapage, notamment en cas de RT-PCR non réalisée, le recours aux tests sérologiques sur prescription médicale peut être envisagé, conformément à l'indication précédemment définie.
- ➔ Test de dépistage chez les patients à risque de forme grave de COVID-19 ;
- ➔ Tests de dépistage chez les groupes socio-professionnels confinés ou non confinés ;
- ➔ Tests de dépistage chez les patients en vue d'une hospitalisation. Il est rappelé qu'en cas de nécessité de diagnostic de rattrapage, notamment en cas de RT-PCR non réalisée, le recours aux tests sérologiques sur prescription médicale peut être envisagé, conformément à l'indication précédemment définie.

Ces non-indications seront revues à mesure que les connaissances sur la protection conférée par les anticorps s'étofferont et seront à adapter en fonction de l'évolution de la spécificité des tests. Elles pourront également être adaptées en fonction de la prévalence localement observée.

Table des annexes

Annexe 1.	Glossaire	26
Annexe 2.	Estimation des différentes populations susceptibles de bénéficier de tests sérologiques	28

Annexe 1. Glossaire

Anticorps : ils sont produits par les lymphocytes B (dont ils sont les récepteurs de surface) et excrétés sous forme circulante (dans le sang et les liquides biologiques) par les plasmocytes. Les anticorps viraux appartiennent essentiellement aux IgA (dans les sécrétions muqueuses), et aux IgG et IgM dans le sérum. Les IgM antivirales disparaissent généralement quelques semaines après la primo-infection. Le titre des anticorps viraux culmine à la convalescence. Ils interviennent moins dans la guérison de l'infection que dans la protection vis-à-vis d'une réinfection ultérieure.

IgM : cette classe d'anticorps est produite lorsqu'un antigène particulier (tel qu'un antigène de micro-organisme infectieux) est rencontré pour la première fois. La réponse ainsi générée est appelée la réponse immunitaire primaire. L'IgM se lie ensuite à l'antigène, activant le système du complément, ce qui facilite l'ingestion du micro-organisme.

IgG : l'IgG est la classe d'anticorps principale qui est produite lorsque l'on rencontre à nouveau l'antigène. Une plus grande quantité d'anticorps est produite lors de cette réponse (dénommée réponse immunitaire secondaire) que lors de la réponse immunitaire primaire. La réponse immunitaire secondaire est également plus rapide et les anticorps produits (principalement des IgG) sont plus efficaces. L'IgG assure une protection contre les bactéries, les virus, les champignons et les substances toxiques. L'IgG est présente dans la circulation et dans les tissus. C'est la seule classe d'anticorps qui traverse le placenta de la mère vers le fœtus. L'IgG de la mère protège le fœtus et le nouveau-né jusqu'à ce que le système immunitaire du nourrisson puisse produire ses propres anticorps.

Anticorps neutralisants : ceux-ci annulent ou réduisent le pouvoir infectieux d'une préparation virale *in vitro* en culture cellulaire, ou *in vivo* chez l'animal d'expérience. Les anticorps neutralisants sont dirigés contre les antigènes de surface du virus. Les anticorps dirigés contre les antigènes internes du virus, également suscités par l'infection, ne sont pas protecteurs ; ils témoignent simplement de l'infection. En effet, le mécanisme de la neutralisation est le suivant : les anticorps neutralisants perturbent les premiers temps de la multiplication virale : l'attachement (par interposition entre la surface virale et les récepteurs de la membrane cytoplasmique), mais aussi la pénétration, voire la décapsidation. Les anticorps ne pénètrent pas dans les cellules et sont donc sans action sur la réplication. Les anticorps neutralisants ont pour cible les virus extracellulaires, puisqu'ils ne peuvent entrer dans la cellule.

Personne contact : toute personne ayant été en contact étroit avec un cas confirmé de COVID-19.

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahU-KEWjSvYPGtYbpAhVGxoUKHe9LBjAQFjAAeqQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.santepublique-france.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F228073%2Ffile%2FCOVID-19_definition_cas_20200313.pdf&usq=AOvVaw1Jx93TAfkof_ZGdpHT5A_t

Contact étroit : toute personne qui, à partir de quatre jours précédant l'apparition des symptômes d'un cas confirmé, a partagé le même lieu de vie (par exemple : famille, même chambre) ou a eu un contact direct avec lui, en face à face, à moins d'un mètre du cas ou pendant plus de 15 minutes, lors d'une discussion ; flirt ; amis intimes ; voisins de classe ou de bureau ; voisins du cas dans un moyen de transport de manière prolongée ; personne prodiguant des soins à un cas confirmé ou personnel de laboratoire manipulant des prélèvements biologiques d'un cas confirmé, en l'absence de moyens de protection adéquats.

Cas confirmé : toute personne, symptomatique ou non, avec une confirmation par test moléculaire confirmant l'infection par le SARS-CoV-2.

Cas possible : toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë avec une fièvre ou une sensation de fièvre.

Cas probable : a) toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë dans les 14 jours suivant un contact étroit avec un cas confirmé de COVID-19, OU b) toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë et des signes visibles en tomodensitométrie thoracique évocateurs de COVID-19.

Cas syndromique : cas avec des signes cliniques d'Infection Respiratoire Aiguë (IRA), c'est-à-dire l'apparition brutale de fièvre (ou sensation de fièvre), et de signes respiratoires (comme la toux), avec ou non un essoufflement ou une sensation d'oppression thoracique.

Immunité collective : pourcentage d'une population donnée qui est immunisée/protégée contre une infection à partir de laquelle un sujet infecté introduit dans cette population ne va plus transmettre le pathogène car il rencontre trop de sujets protégés. Cette immunité de groupe, ou collective, peut être obtenue par l'infection naturelle (si elle confère une immunité) ou par la vaccination (s'il existe un vaccin bien entendu). Le niveau nécessaire pour passer ou rester sous le seuil épidémique dépend du taux de reproduction de base de la maladie (R_0), c'est-à-dire du nombre moyen d'individus immunologiquement naïfs qu'un sujet va infecter après contact. Plus ce taux de reproduction de base est élevé, plus le pourcentage de sujets immunisés doit être élevé. Par exemple, le R_0 de COVID-19 = 3,3. Le pourcentage de sujets immunisés nécessaire pour obtenir l'immunité collective pour COVID-19 est de 70 % ($1 - 1/R_0$).

Prévalence : la prévalence d'une maladie correspond à la proportion de personnes atteintes par cette maladie dans une population donnée.

Sensibilité (clinique) : la sensibilité est la probabilité d'avoir un test positif si le sujet est malade, $Pr(T+/M+)$. Cette probabilité est estimée par $Pr(T+/M+) = VP / M+ = VP / (VP + FN)$ où VP désigne le nombre de vrais positifs dans l'étude, FN celui de faux négatif et M+ le nombre de malades.

Spécificité (clinique) : la spécificité correspond à la probabilité d'avoir un test négatif chez les non-malades. La spécificité apprécie donc la performance de classer correctement les sujets non malades. $Pr(T-/M-) = VN / M- = VN / (VN + FP)$

Valeur Prédictive Négative (VPN) : la valeur prédictive négative est la probabilité que le sujet soit non malade si le test est négatif : $Pr(M-/T-)$

Valeur Prédictive Positive (VPP) : la valeur prédictive positive est la probabilité que le sujet soit malade si le test est positif : $Pr(M+/T+)$.

Annexe 2. Estimation des différentes populations susceptibles de bénéficier de tests sérologiques

Personnels soignants

Au 1^{er} janvier 2019, selon la DRESS, la démographie des professionnels de santé est la suivante :

	Libéraux	Mixtes	Hospitaliers	Autres salariés	Total
Médecins ⁶	102 246	27 157	69 865	27 591	226 859
Infirmiers ⁷	127 747		468 378	126 447	722 572
Pharmaciens	30 009	156	9 157	34 460	73 782
Chirurgiens-Dentistes	34 493	2 695	715	4 622	42 525
Manipulateurs ERM			29 470	7 958	37 428
Sages-Femmes	5 028	2 375	14 050	1 488	22 941
Techniciens de laboratoire	13		21 149	25 530	46 692
Diététiciens	5 101		5 295	2 946	13 342
Ergothérapeutes	1 681		6 831	4 253	12 765
Masseurs-Kinésithérapeutes	69 006		13 972	3 481	86 459
Psychomotriciens	3 231		3 573	6 796	13 600
Psychologues	23 701		15 073	30 955	69 726
Autres*	50 776		3037	38 253	92 066

* Autres professionnels de santé hospitaliers probablement mobilisés au sein des structures hospitalières pour faire face à l'épidémie : 2017 orthophonistes, 697 orthoptistes, 175 professionnels de l'appareillage, 123 pédicures-podologues, 15 opticiens-lunetiers et 10 audio-prothésistes.

Au total, 660 565 professionnels de santé hospitaliers et 331 906 médecins, infirmiers, dentistes, pharmaciens et sages-femmes libéraux ou mixtes.

Tous les personnels non médicaux des établissements de santé ne sont *a priori* pas explicitement concernés par la circulaire du 9 avril 2020. À titre informatif, en 2014, la DRESS comptabilisait 681 400 ETP (équivalent temps plein) pour les personnels non médicaux, réparti comme suit⁸:

⁶ Source d'information pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et masseurs-kinésithérapeutes, ASIP-Santé RPPS, traitements Drees, consultée en ligne sur <http://dataviz.drees.solidarites-sante.gouv.fr/demographie-professionnels-sante/>

⁷ Pour les autres professionnels soignants, Répertoire ADELI- Drees, consultée en ligne sur <http://dataviz.drees.solidarites-sante.gouv.fr/demographie-professionnels-sante/>

⁸ Drees, enquête Statistique annuelle des établissements de santé, consultée en ligne sur <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2569382?sommaire=2587886>

	En milliers d'équivalent-temps plein
Personnel administratif	133,8
Personnel d'encadrement du personnel soignant	24,4
Agents de services hospitaliers et autres personnels des services médicaux	93,3
Aides-soignants	227,0
Rééducateurs	24,5
Personnel éducatifs et sociaux	15,9
Personnel médico-technique	51,3
Personnel technique	111,2
Total	681,4

Les personnels soignants non médicaux (aides-soignants, personnel médico-technique, le personnel technique, les agents de services hospitaliers et autres personnels des services médicaux) correspondent comme minimum à 482 800 personnes.

Donc, au total, une estimation minimale de 1 475 271.

Personnels des établissements sociaux et médico-sociaux

D'après l'INSEE, en 2019, le nombre d'établissements médico-sociaux accompagnant des personnes âgées s'élevait à 10 066, répartis comme suit :

- EHPAD : 7 438 (7 400 d'après enquête EHPA de la DREES, fin 2015) ;
- Logements/foyer (résidences autonomie) : 2 278 (2 312 d'après ANESM, en 2018) ;
- Maisons de retraite non-EHPAD : 350.

Catégorie d'Établissement	Population vulnérable	Personnel
EHPAD⁹	Personnes âgées de 60 ans et plus dont l'état de santé nécessite officiellement un besoin d'aide (grille AGGIR)	433 250 salariés pour un volume horaire équivalent à 377 100 temps plein (ETP), 2015
Logement foyer (ils sont devenus, à partir du 1^{er} janvier 2016, des résidences autonomies)¹⁰	Personnes âgées de 60 ans et plus, autonomes	18 500 pour 14 460 ETP
Maisons de retraite non EHPAD¹¹	Personnes âgées de 60 ans et plus	4 030 salariés pour 3 250 ETP

⁹ Bazin M et Muller M, (2018), Le personnel et les difficultés de recrutement dans les Ehpads, Études et Résultats, juin, n°1067 ; https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er_1067.pdf

¹⁰ Muller M, (2017), « 728 000 résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2015. Premiers résultats de l'enquête EHPA 2015 », Études et Résultats, n°1015, juillet

¹¹ DRESS, Enquête EHPA 2015, consultée en ligne <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dt67.pdf>

Catégorie d'Établissement	Population vulnérable	Personnel
Établissements centrés sur l'hébergement des adultes handicapés ¹²	Adultes en situation d'handicap	141 400
Lits d'Accueil Médicalisés (LAM) ¹³	Population avec des pathologies chroniques invalidantes	56, 4 professionnels par LAM
Lits Halte Soins Santé (LHSS) ¹⁴	Populations présentant des pathologies aiguës ou des états généraux de santé dégradés et souvent des comorbidités chroniques	En moyenne, 0,54 ETP/lit en 2010, soit une estimation de 808 ETP pour 1 496 places[12]
Appartements de Coordination Thérapeutiques (ACT) ¹⁵	Personnes avec des pathologies chroniques	823 ETP
Un chez soi d'abord	Patients avec des pathologies psychiatriques sévères	N.D
Centre d'accueil pour demandeurs d'asile (CADA) ¹⁶	Demandeurs d'asile	3200
Hébergement d'urgence des demandeurs d'asile (HUDA) ¹⁷	Demandeurs d'asile	710
Programme d'accueil et d'Hébergement Demandeurs d'Asile (PRAHDA)	Demandeurs d'asile	N.D
Centres d'accueil et d'évaluation des situations (CAES)	Demandeurs d'asile	N.D
Centre d'hébergement provisoire (CPH)	Personnes ayant obtenu le statut de réfugié	N.D
Foyers Jeunes Travailleurs ¹⁸	Jeunes en situation précaire exerçant une activité ou une formation professionnelle	4300

¹² Les établissements centrés sur l'hébergement des adultes handicapés selon la DRESS sont : les foyers d'hébergement, les foyers occupationnels ou foyers de vie, les maisons d'accueil spécialisé (MAS), les foyers d'accueil médicalisé (FAM), les foyers d'accueil polyvalent et les établissements d'accueil temporaire. Source : DREES, Enquête ES-handicap 2014

¹³ Estimation de la HAS basé sur les données du Site annuaire social.org

¹⁴ Estimation de la HAS basé sur le Rapport LHSS 2013 consulté en ligne sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/DGCS-LHSS-rapport_final-12fev2013_itinere.pdf

¹⁵ Source : Rapport Fédération Santé Habitat

¹⁶ DRESS, ES-DS 2016

¹⁷ Effectifs pour les CPH et ATSA (anciens HUDA), Source : DRESS, ES-DS 2016

¹⁸ DRESS, ES-DS 2016

Catégorie d'Établissement	Population vulnérable	Personnel
Centre d'hébergement et de réinsertion sociale (CHRS)¹⁹	Personnes en difficulté sociale	13 050
Autres centres d'accueil²⁰	Personnes en difficulté sociale	13 220
SAMU social : équipes mobiles d'aide (ma-raudes), équipes mobiles d'intervention sociale²¹	Personnes en difficulté sociale	49

Au total, une estimation minimale de 633 396 salariés du secteur social et médico-social.

Les personnels de l'administration pénitentiaire

Au 14 avril 2020, le ministère de la Justice dénombre²² :

- 188 établissements pénitentiaires ;
- 103 services pénitentiaires d'insertion et de probation (SPIP) ;
- Plus de 41 000 agents dont près de 30 000 personnels de surveillance et 5 000 personnels des SPIP.

Les équipes critiques des opérateurs d'importance vitale

Services départementaux d'incendie et de secours (SDIS)

La Direction générale de la sécurité civile et de la gestion des crises (DGSCGC) du ministère de l'Intérieur publie chaque année les statistiques les plus complètes sur les sapeurs-pompiers et les services d'incendie et de secours. Chiffres clés extraits du document, "Les statistiques des services d'incendie et de secours - Edition 2019" portant sur l'année 2018.

Corps	Effectif (n)
Sapeurs-Pompiers Professionnels	40 400
Sapeurs-Pompiers Volontaires	196 600
Sapeurs-Pompiers Militaires*	12 700
Personnel technique et administratif	11 200
Total	260 900

*militaires : Brigade de Sapeurs-Pompiers de Paris (BSPP) et Bataillon Marin Pompiers de Marseille (BMPM).

Ils sont organisés en 6 339 centres d'incendie et de secours en France (dont BSPP et BMPM) dont :

¹⁹ DRESS, ES-DS 2016

²⁰ Autres centre d'accueil : centres d'hébergement d'urgence, de stabilisation ou d'insertion hors CHRS, Source : DRESS, ES-DS 2016

²¹ Source : Site SAMU Social Paris

²² Ministère de la Justice, <http://www.justice.gouv.fr/prison-et-reinsertion-10036/les-chiffres-clefs-10041/>

- 327 centres de secours principaux (CSP) ;
- 2 720 centres de secours (CS) ;
- 2 172 centres de première intervention (CPI) intégrés ;
- 1 120 centres de première intervention (CPI) non intégrés.

Effectifs de la Police et de la Gendarmerie Nationale

Les effectifs actifs de la Police Nationale, de la Gendarmerie Nationale et de la Protection Civile (y compris les réserves) mobilisés pour les contrôles de l'épidémie s'élèvent à 608 000 agents. ²³

Rattachement	Ministère de l'intérieur		Ministères de l'Intérieur et des Armées	Ministère des Armées	
Effectifs max.	Police nationale	Protection Civile	Gendarmerie Nationale	Militaires	Civiles
Permanents	150 000	3 000	100 000	210 000	65 000
Réserves	10 000	60 000	35 000	40 000	

Tableau 3. Tableau récapitulatif de synthèse.

Population	Nombre
Personnels soignants (estimation, données concernant le personnel non médicaux en ETP)	1 475 271
Personnels des établissements pour personnes âgées	455 780
Personnels dans les autres établissements sociaux et médico-sociaux (estimation minimale)	633 396
Personnels de l'administration pénitentiaire	41 000
Services départementaux d'incendie et de secours	260 900
Effectifs actifs de la Police Nationale, Gendarmerie Nationale et Protection Civile (y compris les réserves) et Militaires	608 000
TOTAL	3 474 347

²³ Ministère de l'Intérieur, Rapport Évolution des effectifs de la police et de la gendarmerie nationales consulté en ligne sur <https://www.interieur.gouv.fr/Publications/Rapports-de-l-IGA/Rapports-recents/Evolution-des-effectifs-de-la-police-et-de-la-gendarmerie-nationales>

Références bibliographiques

Ainslie KEC, et coll. Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment. Imperial College London (24-03-2020) <https://doi.org/10.25561/77646>

An J et coll. [Clinical characteristics of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test](#). MedRxiv. Posted March 30, 2020. doi: 10.1101/2020.03.26.20044222

Di Domenico L et coll. Expected impact of lockdown in Île-de-France and possible exit strategies. Report 9 www.epicx-lab.com/covid-19.html (under review)

Du Z, et colls. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. Emerg Infect Dis. 2020 Jun [cited 25 april]. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200357>

Chang L, et coll. [Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA detected in blood donations](#). Emerg Infect Dis. 2020 Jul.(en ligne le 3 avril) doi: 10.3201/eid2607.200839

Chang L, et coll. [Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety](#). Transfus Med Rev. 2020 Feb 21. pii: S0887-7963(20)30014-6. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003

Flasman S et coll. Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Imperial College London (30-03-2020).

Fontanet A, et coll. Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study, [MedRxiv](#), 23 avril 2020

Grezlak L, et colls. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. medRxiv 2020.04.21.20068858; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858>

He X, et coll. [Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19](#). Nat Med. 2020 Apr 15. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5

Leung K, et coll. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment, The Lancet, avril 2020 DOI 10.1016/s0140-6736(20)30746-7

Lou B, et coll. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. doi: 10.1101/2020.03.23.20041707

Nishiura H, et coll. Serial interval of novel coronavirus (2019-nCoV) infections. Non publié. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.20019497v2>

Nussbaumer-Streit B, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, 4: CD013574.

Recommandations femmes enceintes https://www.hpci.ch/sites/chuv/files/Recommandation_Covid-19_et_grossesse_gynecologie_suisse.pdf <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/>

Salje H, et coll. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. 2020. pasteur-02548181

Sutton D et coll. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. NEJM April 13, 2020 DOI: 10.1056/NEJMc2009316

To KK, et coll. [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 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1

Wölfel R, et coll. [Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019](#). Nature. 2020 Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x

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

Zhao J, et coll. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. pii: ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344

Participants

Groupe de travail

Ce groupe est composé des experts suivants :

- Dominique Abiteboul (médecin du travail)
- Pierre-Yves Boëlle (méthodologiste-épidémiologiste)
- Patrick Castel (sociologue)
- Marie Citrini (patient-expert)
- Serge Gilberg (médecin généraliste)
- Anne Goffard (virologue)
- Karine Lacombe (infectiologue)
- Odile Launay (infectiologue)
- Astrid Vabret (virologue)

Les liens d'intérêt des membres du GT ont été préalablement analysés par la HAS. Le Pr Pierre Hausfater a ainsi été auditionné séparément du GT en raison d'un conflit d'intérêt.

Groupe d'appui / de relecture

Ce groupe est composé des représentants des parties prenantes suivantes :

- Sibylle Bernard-Stoecklin (Santé publique France)
- Sonia Burrel (Société Française de Microbiologie)
- Franck Chauvin (Haut Conseil de Santé Publique)
- Jean-Claude Dupont (HAS CEESP, Hospinnomics)
- Jean-Louis Guéant (Commission Nationale de Biologie Médicale)
- Xavier de Lamballerie (REACTING)
- Anne-Geneviève Marcellin (Task Force Tests COVID-19)
- Laurence Meyer (INSERM)
- Franck Molina (CARE)
- Christelle Ratignier-Carbonneil (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé)
- Jean-Pierre Thierry (France Asso Santé)
- Sylvie van der Werf (Centre National de Référence « virus des infections respiratoires dont la grippe »)
- Bernadette Worms (Direction Générale de la Santé)
- Yazdan Yazdanpanah (Conseil Scientifique, CARE)

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

CCNE	Comité Consultatif National d'Étique
EHPAD	Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
ETP	Équivalent temps plein
HAS	Haute Autorité de santé
Ig	Immunoglobuline
JAS	Jour après apparition des symptômes
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SRAS	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

