

RAPPORT D'ÉVALUATION DE LA PERFORMANCE POUR LA DÉTECTION DES ANTICORPS ANTI SARS-CoV-2



Nom du Kit : *SGTi-flex COVID-19 IgM/IgG*
Fournisseur : *Sugentech (South Korea)*

Détection : IgM et IgG anti-SARS-CoV-2 dans sang total, sérum, plasma
Type de test : immunochromatographie lateral flow

I- Evaluation de la performance par comparaison avec les données de référence du CNR

Laboratoire Investigateur

Pr Sylvie van der Werf (sylvie.van-der-werf@pasteur.fr)

Dr Sylvie Behillil (sylvie.behillil@pasteur.fr)

Dr Vincent Enouf (vincent.pasteur@pasteur.fr)

Centre National de Référence Virus des Infections Respiratoires (dont la grippe)
25-28, rue du Dr Roux
75 724 Paris cedex 15
+33 (0)1 45 68 87 25
grippe@pasteur.fr

OBJECTIFS

L'objectif de l'évaluation est de tester la **performance** du test mentionné ci-dessus, pour la détection des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 sur des sérums qualifiés par les techniques de référence utilisées au CNR de l'Institut Pasteur.

Les techniques de référence retenues pour la présente évaluation des performances du test de *SGTi-flex Sugentech* sont des tests de type ELISA détectant les immunoglobulines totales (Ig tot) ou le IgG contre l'antigène N du SARS-CoV-2.

LIMITES DE L'ÉVALUATION

- L'évaluation a été réalisée sur des sérums ou du plasma et ne préjuge pas des performances sur sang total.
- La sélectivité et notamment les réactions croisées avec les anticorps dirigés contre les autres coronavirus ne sont pas évaluées.
- La sensibilité analytique a été évaluée sur des dilutions séquentielles d'un nombre limité de plasmas.

INDICATIONS DU FOURNISSEUR

Détection : IgM et IgG anti-SARS-CoV-2 dans sang total, sérum, plasma

Type de test : immunochromatographie lateral flow

Volume utilisé : 10µl

Temps de lecture : 10-15 min (**ne pas lire après 30min**)

Performance : info fournisseur, détails dans la fiche fournisseur

Données cliniques poolées de deux essais

Essai 1 : patients testés par RT-PCR : 50 COVID-19+, 50 COVID-19-

Essai 2 : patients/sujets testés par RT-PCR : 50 COVID-19+, 100 donneurs sains COVID-19-

- Concordance (Overall agreement) = $100 \times (91+145)/250 = 94.40\%$
- Sensibilité (Positive agreement) = $100 \times 91/100 = 91.00\%$
- Spécificité (Negative agreement) = $100 \times 145/150 = 96.67\%$

Analyse des discordances :

Faux négatifs

Patients COVID-19+ (RT-PCR positive) détectés négatifs en IgM et en IgG à J5 (n=2) ; J8 (n=1) ; J11 (n=1) ; J14 (n=1) après le début des symptômes.

Faux positifs

Dans l'essai 1 : 1 patient/50 Neg RT-PCR, positif Ig,

Dans l'essai 2 : 4 patients/100 Neg RT-PCR, positifs Ig

Pas de mention de recherche de réactivité croisée avec d'autres virus dont autres coronavirus

MATERIEL ET METHODES

Panel de sérums testés

- Sérums de patients COVID-19+ testés positifs en RT-PCR prélevés à différents temps après le début des symptômes (n=42)
- Sérums pré-pandémiques (n = 38)
- Dilutions de plasmas ou sérums (n=16)
- TOTAL : n=96

Techniques de référence du CNR pour la qualification des sérums

ELISA indirect, antigène N du SARS-CoV-2, détection des Ig totales LuLISA, antigène N du SARS-CoV-2, détection des IgG

Le seuil de positivité pour une dilution a été établi sur \approx 490 sérums pré-épidémiques
La sensibilité a été évaluée pour \approx 250 sérums de patient COVID-19+ (positifs en RT-PCR)
ELISA N Ig totales : spécificité 99%, sensibilité 78% ; spécificité 95%, sensibilité 81%
LuLISA N IgG : spécificité 99%, sensibilité 84% ; spécificité 95%, sensibilité 94%

ELISA indirect, antigène N du SARS-CoV-2, détection des IgM (pour une partie des sérums)

Technique du kit évalué selon la notice du fournisseur

Prise d'essai : 10 μ L de sérum
Temps de lecture : 10 min

RESULTATS

Mode d'emploi et utilisation

Mode d'emploi : conforme à l'utilisation

Lecture du test : aisée

Validation des contrôles : 100%

Comparaison des résultats

Les caractéristiques des 96 sérums retenus pour l'analyse sont indiquées dans le Tableau I-1.

	patients/sujets	nbre sérums	tot sérum
COVID19+	4	3	12
	6	2	12
	18	1	18
sous-total	28		42
Pré-pdm	38	1	38
plasmas dilutions	4	4	16
Total analyse	70		96

Tableau 1 : origine des sérums utilisés

Pour les patients COVID-19+, les résultats en fonction de la date de début des symptômes et la concordance pour l'ensemble des sérums est résumée dans le tableau I-2 pour les **Ig totales**

Période après début des symptômes	Sérums (n)	POS CNR (n)	POS CNR (%)	POS Kit (n)	POS Kit (%)	Concordance (%)						
						VP	FP	FN	VN	POS	NEG	TOT
0-5	1	1	100%	0	0%	0	0	1	0	0%	-	0%
6-10	3	3	100%	3	100%	3	0	0	0	100%	-	100%
11-15	7	7	100%	6	86%	6	0	1	0	86%	-	86%
16-20	8	8	100%	8	100%	8	0	0	0	100%	-	100%
>20	8	8	100%	8	100%	8	0	0	0	100%	-	100%
Sous-total	27	27	100%	25	93%	25	0	2	0	93%	-	93%
inconnu	15	15	100%	15	100%	15	0	0	0	100%	-	100%
Total COVID-19+	42	42	100%	40	95%	40	0	2	0	95%	-	95%
Pré-pdm	38	0	0%	0	0%	0	0	0	38	-	100%	100%
TOTAL	80	42	100%	40	95%	40	0	2	38	95%	100%	98%

Tableau I-2: Pourcentage de positivité et concordance entre résultats du kit (IgM+IgG) et les résultats du test de référence du CNR (Igtot/IgG) : .VP, vrai positif ; FP, faux positif ; FN, faux négatif ; VN, vrai négatif.

Pour les **Ig totales/IgG**, globalement, la sensibilité du kit est de 95% et une concordance a été trouvée pour 95 % (40/42) des sérums positifs et 100% (38/38) des sérums négatifs.

Chez les patients COVID-19+ la concordance est de 95% (40/42).

Les deux faux-négatifs ont été observés pour des sérums de patients COVID-19+ précoce (J3) comme plus tardif (J13) après le début des symptômes.

Aucun faux positif n'a été observé.

Pour les **IgM**, la sensibilité évaluée sur les sérums de patients COVID-19+ est de 69%. Les résultats négatifs concernent des sérums à différents temps après le début des symptômes : J13, J15, J17, etc.

La concordance a pu être analysée pour 21 sérums qualifiés pour la présence d'IgM.

La concordance chez les patients COVID-19+ est de 12/19 (63%) pour les positifs, et de 12/21 (57%) globalement.

Deux faux-négatifs correspondent aux sérums de patients COVID-19+ à (J3) et (J13) après le début des symptômes décrits ci-dessus. Les autres faux-négatifs sont observés pour des sérums à J18, J24 après le début des symptômes ou de date de début des symptômes inconnue (n=3).

Deux faux positifs ont été observés pour des sérums dont la date de début des symptômes est inconnue mais qui sont fortement positifs en Ig totales.

Analyse de dilutions de plasma :

Dans une première approche de la sensibilité analytique, des dilutions de plasma ont été utilisées (cf Tableau I-3).

Plasma (#)	Dilution	IgGtot/IgG CNR	IgG+IgM Kit	IgM CNR	IgM Kit
453	1 :1	POS	POS	NEG	NEG
	1 :4	POS	POS	NEG	NEG
	1 :8	POS	NEG	NEG	NEG
	1 :16	POS	NEG	NEG	NEG
302	1 :1	POS	NEG	NEG	NEG
	1 :4	POS	NEG	NEG	NEG
	1 :8	POS	NEG	NEG	NEG
	1 :16	NEG	NEG	NEG	NEG
401	1 :1	POS	POS	POS	POS
	1 :4	POS	POS	POS	POS
	1 :8	POS	POS	NEG	POS
	1 :16	POS	POS	POS (faible)	POS
406	1 :1	POS	POS	NEG	NEG
	1 :4	POS	POS	NEG	NEG
	1 :8	POS	NEG	NEG	NEG
	1 :16	NEG	NEG	NEG	NEG

Tableau I-2: Comparaison de la sensibilité analytique sur des dilutions de plasmas

La sensibilité du kit apparaît globalement inférieure à la technique de référence du CNR pour les IgG+IgM. Elle est comparable pour les IgM.

A noter toutefois, le faible effectif des dilutions analysées.

II- Résumé de l'évaluation de la performance réalisée par d'autres laboratoires

Des informations concernant deux études ont été trouvées :

Etude 1 : 41 patients COVID-19+

	IgM	IgG
Sensibilité	57%	39%
Spécificité	75%	100%

Sélectivité : absence de réactivité croisée pour les quatre coronavirus saisonniers

Etude 2 : 20 patients COVID-19+

	IgM	IgG
Sensibilité	70%	85%
Spécificité	100%	95%

Sélectivité : absence de réactivité croisée pour palu, LED; IgM CMV EBV et dengue

L'interprétation des données de sensibilité est difficile en absence d'information sur la date de prélèvement après le début des symptômes.

Conclusion Globale

Au total, l'évaluation des performances du test *SGTi-flex COVID-19 IgM/IgG* sur du **sérum ou du plasma** indique que :

La **spécificité** est **bonne voire très bonne** pour les IgG (95-100%) comme pour les IgM (75-100%) selon les études.

En termes de sélectivité, une absence de réactivité croisée a été rapportée pour les 4 coronavirus saisonniers, palu, LED; IgM CMV EBV et dengue.

La sensibilité globale pour la détection des IgG/IgM chez les sujets COVID-19+ **est de 95% pour les pour les IgG+IgM**. Elle augmente avec le délai après le début des symptômes.

La sensibilité pour les **IgM** est inférieure à celle de IgM+IgG cumulés (69% dans l'étude du CNR ; 57-70% selon d'autres études) et semble plus variable comme également observé par l'analyse de dilutions de plasma

S'agissant d'un test qualitatif, le test *SGTi-flex COVID-19 IgM/IgG* ne fournit pas d'indication sur le niveau des anticorps détectés et par conséquent sur le niveau de l'immunité. Il faut de plus souligner que dans l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de données concernant les corrélats de protection.

Fait à Paris, le 25 avril 2020



Pr Sylvie van der Werf
Responsable
CNR virus des infections respiratoires
Institut Pasteur
Paris, France