

MISE AU POINT / UPDATE

Diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 : tests disponibles et stratégie en réanimation

Diagnosis of SARS-CoV-2 infection: available tests and strategy in the Intensive Care Unit

Rafael Mahieu^{1*} • Vincent Dubée¹

Reçu le 30 septembre 2020 ; accepté le 1 avril 2021.
© SRLF 2021.

Résumé

Depuis le début de l'épidémie de COVID-19 l'interprétation des tests diagnostiques a évolué à la faveur d'une meilleure compréhension de leurs performances malgré l'absence de *gold standard* solide. Si la RT-PCR SARS-CoV-2 reste au centre de la démarche diagnostique, son manque de sensibilité peut nécessiter d'utiliser des approches combinées intégrant le scanner thoracique et la répétition de tests virologiques. L'analyse des résultats de ces examens doit impérativement prendre en compte la probabilité pré-test qui dépend de la situation épidémiologique et de la présentation clinique du patient. De nouvelles techniques de biologie moléculaire parfois au sein de PCR multiplex, des tests rapides de détection d'antigènes et la sérologie viennent compléter l'arsenal des outils disponibles.

Mots-clés : test diagnostique, pneumonie, SARS-CoV-2, COVID-19, algorithme, PCR

Abstract

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, considerable improvement have been made in the technical aspects and in our understanding of diagnostic strategy for SARS-CoV-2 infection. The RT-PCR is still the cornerstone of diagnostic testing for SARS-CoV-2 infection but the clinician should be aware of its imperfect sensibility in particular for mild or moderate COVID-19, and order a second test and/or a CT-scan if needed. Results of all tests should be interpreted taking into account the pretest probability of COVID-19, which depends on the local incidence of the disease and on the patient's symptoms. New molecular testing approaches like multiplex PCR, the use of antigen test and serologic testing now complete the available diagnostic procedures.

Keywords: testing algorithm, pneumonia, SARS-CoV-2, COVID-19, PCR

Introduction

Un an après son émergence en Chine, la pandémie de COVID-19 a causé plus de deux millions de morts dans le monde. Alors qu'une deuxième vague de contamination touche l'Europe à la faveur de l'hiver, les enjeux de la prise en charge des patients suspects de COVID-19 ont évolué. Nos connaissances sur le virus se sont nettement étoffées, la capacité à réaliser des tests virologiques s'est améliorée et des données suggèrent que l'utilisation de la dexaméthasone diminue la mortalité des patients sous

ventilation mécanique. Poser un diagnostic de COVID-19 a des conséquences thérapeutiques pour le sujet atteint et participe aussi à la lutte contre l'épidémie grâce au traçage des contacts et à leur isolement.

Si la classification des patients au début de l'épidémie reposait sur le seul résultat d'un test RT-PCR nasopharyngé, on sait maintenant que cette approche est insuffisante. Le diagnostic d'un patient suspect de pneumonie COVID-19 nécessite parfois de s'appuyer sur un algorithme diagnostique pouvant impliquer une imagerie thoracique, la répétition de test RT-PCR et

*Rafael Mahieu

Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Service de maladies infectieuses et tropicales
CHU Angers, France

✉ rafael.mahieu@chu-angers.fr

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



parfois une sérologie. Les performances variables des tests en fonction de l'incidence de la maladie, du délai depuis le début des symptômes, de la sévérité de la maladie et du site de prélèvement viennent complexifier cette approche. Cette revue s'intéressera au diagnostic des formes graves de COVID-19 en réanimation. Les formes extra-pulmonaires (neurologiques, myocardiques, digestives et cutanées) ont des particularités diagnostiques que nous n'aborderons pas ici.

Imagerie thoracique

L'atteinte histopathologique pulmonaire observée dans les formes sévères de COVID-19 est un dommage alvéolaire diffus avec thrombose des petits vaisseaux. Cela se traduit en imagerie thoracique par un infiltrat à type de verre dépoli multifocal à prédominance périphérique (figure 1). Si l'infiltration du parenchyme pulmonaire est

visible à la radiographie et au scanner, la radiographie peut être d'interprétation difficile avec un niveau de concordance inter observateur faible et un taux de faux négatif atteignant les 20 % en particulier au début de la maladie [1–4]. Elle a cependant été proposée pour affiner les scores pronostiques des patients non graves [5, 6]. Pour les patients ayant une forme grave de COVID-19, la radiographie thoracique sert essentiellement à éliminer un diagnostic différentiel. Le scanner thoracique permet par ailleurs de rechercher une embolie pulmonaire dont la fréquence au cours des formes graves de COVID-19 est estimée entre 9 et 25 % [7, 8].

Performances diagnostiques du scanner thoracique

Les hyperdensités en verre dépoli sont typiquement de prédominance périphérique, basale et postérieure [9]. Réalisé plus tardivement, le scanner peut montrer

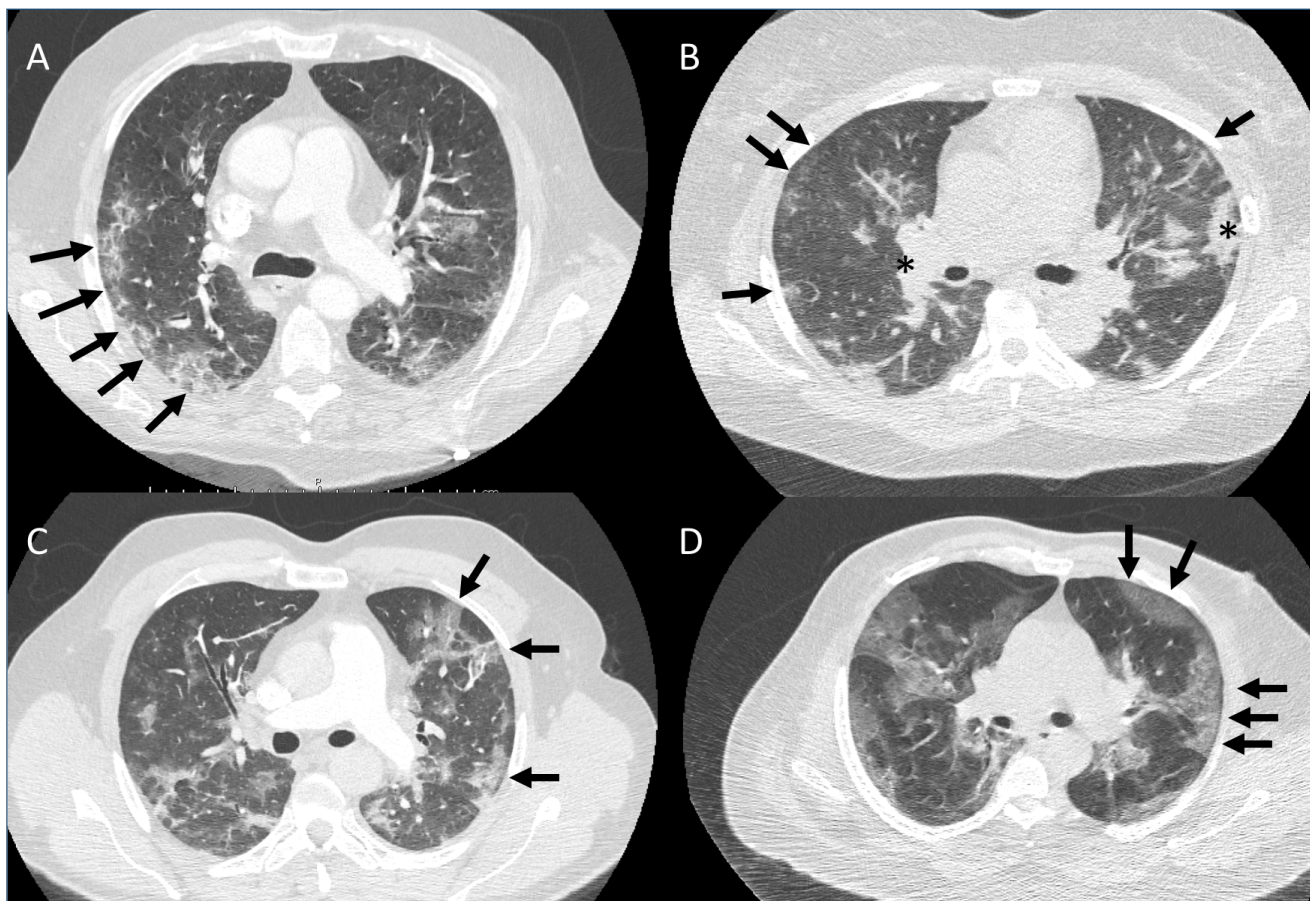


Figure 1 - Atteintes caractéristiques de la pneumonie COVID-19

Flèches noires : opacités en verre dépoli de localisation sous pleurale.

Astérisque: condensation pulmonaire moins caractéristique.

A, C et D : pattern typique de pneumonie COVID-19 avec uniquement du verre dépoli périphérique.

B : association de lésions condensantes et de verre dépoli périphérique.

des réticulations évoluant vers un aspect de « *crazy paving* ». La présence de micronodules bronchiolaires, d'adénopathies médiastinales et d'épanchements pleuraux abondants doit faire évoquer un autre diagnostic. La spécificité du scanner thoracique est estimée entre 56 – et 91 % selon les études ce qui peut en partie s'expliquer par l'absence de gold standard permettant d'exclure formellement une COVID-19 en cas de PCR négative et par des lésions non spécifiques [10–14]. Une échelle de probabilité diagnostique basée sur un scanner non injecté a été proposée par la société néerlandaise de radiologie. L'échelle CO-RADS (*COVID-19 Reporting and Data System*) classe ainsi les scanners d'une probabilité très faible (CO-RADS 1) à très haute (CO-RADS 5) [15]. L'échelle CO-RADS a été évaluée dans une étude rétrospective et une étude prospective. L'étude rétrospective de Bellini *et al.* incluait des patients suspects de COVID-19 ayant eu un scanner thoracique et une PCR nasopharyngée (avec la consigne de répéter jusqu'à deux fois la PCR en cas de négativité). Il était observé une concordance modérée entre les radiologues pour la classification des lésions (même pour les lésions typiques CO-RADS 5) et les scores les plus discriminants (\geq CO-RADS 4, lésions hautement suggestives de COVID-19) avaient une sensibilité de 61 % et une spécificité de 81 % [12]. Une étude prospective bi-centrique prenant également la PCR comme test de référence a conforté ces résultats avec une sensibilité et une spécificité de 89 % et 87 % chez les patients ayant un score CO-RADS \geq 4 [13]. Une large cohorte Française multicentrique comparant le scanner au diagnostic de sortie du patient trouvait une spécificité de 91 % [14]. Moins spécifiques, des consolidations parenchymateuses pulmonaires sont retrouvées dans 29 à 72 % des cas [9, 10, 16] et doivent faire discuter d'autres diagnostics. Si l'épanchement est rare (5 % des cas) une atteinte pleurale sous forme d'épaississement est décrite chez la moitié des patients en réanimation [17]. L'interprétation d'un scanner d'un patient suspect de SDRA secondaire à une COVID-19 sera plus délicate lorsque d'autres diagnostics deviendront fréquents. Ainsi, la coexistence de cas de gripes et de COVID-19 risque de poser des problématiques diagnostiques et thérapeutiques. Une première étude a comparé la présentation scannographique de patients ayant des formes sévères de grippe H1N1 et de COVID-19. Au cours d'une pneumonie COVID-19, il était observé plus fréquemment des opacités en verre dépoli et moins de consolidations pulmonaires. Environ 20 % des patients présentaient cependant dans chaque groupe des associations de consolidations et de verre dépoli [9].

La sensibilité du scanner thoracique pour le diagnostic de pneumonie à SARS-CoV-2 est estimée à plus de 90 %, toute gravité confondue. Cette sensibilité varie en

fonction du délai depuis le début des symptômes et de la sévérité de la maladie. Chez les sujets asymptomatiques, le scanner thoracique a une sensibilité d'environ 50 % [18]. Chez les sujets symptomatiques (hors SDRA), la sensibilité augmente avec le délai écoulé depuis les premiers symptômes et invite à renouveler l'imagerie thoracique d'un patient s'aggravant, le taux de faux négatif pouvant atteindre 50 % dans les deux premiers jours, et le maximum de sensibilité étant atteint après le cinquième jour d'évolution de la maladie [10, 11, 19]. Par définition, un infiltrat est constamment constaté chez les patients ayant un SDRA secondaire à une COVID-19. L'angioscanner thoracique a par ailleurs l'avantage de pouvoir rechercher une embolie pulmonaire dont l'incidence au cours du COVID est encore discutée.

Échographie thoracique

L'utilisation de l'échographie pulmonaire a été proposée dans le triage des patients suspects de COVID-19 [20]. Elle pourrait permettre de manière non spécifique une appréciation rapide de l'étendue des lésions qui serait un marqueur pronostique. Elle présente les avantages classiques de l'échographie en limitant notamment le transport des patients vers le scanner. Sa place dans la stratégie diagnostique doit cependant encore largement être précisée et les études de plus grande ampleur sont en cours (clinicaltrials.gov NCT04338100, NCT0433999, NCT04384055). Les images observées n'ont aucune spécificité et incluent majoritairement des lignes B parfois confluentes (environ la moitié des patients en réanimation), des consolidations pulmonaires (environ un quart des patients) et des épaississements pleuraux (plus de la moitié des patients) [20, 21].

Diagnostic virologique

La *real-time reverse transcription polymerase chain reaction* (rRT-PCR) SARS-CoV-2 a, au début de l'épidémie, constitué le seul outil diagnostique disponible pour l'identification des patients atteints de COVID-19. Ses performances diagnostiques ont été mieux précisées lorsque le scanner a été largement utilisé. Si la positivité d'un test PCR ne pose généralement pas de question (spécificité supérieure à 98 %, les amorces ne se fixant pas sur le génome d'autres virus respiratoires [22]), un test rendu négatif doit être interprété en fonction du site de prélèvement, de la qualité de ce prélèvement, de la sévérité du patient, du délai depuis le début des symptômes et de la probabilité pré-test (principalement déterminée par l'incidence de la maladie au moment du test). Les tests sérologiques peuvent rattraper certains faux négatifs mais leur délai pour se positiver et leur niveau de sensibilité en limite la pertinence. Les autres

tests (antigéniques rapides) ne sont pas destinés à l'heure actuelle aux patients graves compte tenu d'une sensibilité moindre. La **figure 2** résume les performances des différents tests au cours de l'évolution d'une pneumonie COVID-19.

Performance de la rRT-PCR

La rRT-PCR est la technique de référence. Comme toutes les techniques PCR, elle permet de détecter la présence du virus en amplifiant un ou plusieurs des gènes du SARS-CoV-2 (gène de l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp), gène de la Nucléocapside (N) et gènes de la protéine d'Enveloppe (E)) [23]. Elle présente l'intérêt d'une spécificité quasi parfaite mais elle est de réalisation relativement longue (la technique dure 4 à 6 heures), et sa sensibilité est limitée lorsque la charge virale est faible.

Selon le site de prélèvement

Réalisée sur un prélèvement respiratoire supérieur, la sensibilité globale de la rRT-PCR est estimée entre 32 et 90 % [24–27]. Cet intervalle très large reflète les limites méthodologiques des études (cohorte rétrospective, monocentrique, prélèvements multi sites seulement chez certains patients, délai depuis le début des symptômes non précisé) et potentiellement une qualité variable des prélèvements nasopharyngés qui nécessitent une formation du personnel préleveur. La sensibilité de la technique sur écouvillon nasopharyngé est meilleure que lorsqu'elle est réalisée sur un prélèvement oro-pharyngé ou sur salive. Les prélèvements sur expectorations semblent par ailleurs avoir une meilleure performance

que les prélèvements respiratoires supérieurs. Dans l'étude de Yang *et al.* portant sur 3 552 prélèvements chez 410 patients, le taux de positivité d'une expectoration était de 73.4 % – 87.5 % contre 53.1 % – 85.3 % pour un prélèvement nasal dans les quatorze premiers jours des symptômes [25]. Il faut noter que seuls 20 % des patients ont cependant une toux productive. Les prélèvements profonds (aspiration trachéale et lavage broncho-alvéolaire) ont des performances largement supérieures avec une sensibilité globale estimée autour de 90 % [24–26]. Si peu de données sont actuellement disponibles sur les performances exactes de chacun des sites de prélèvement au cours de la pneumonie COVID-19, elles semblent finalement superposables à d'autres virus respiratoires comme la grippe où les prélèvements profonds ont une meilleure sensibilité [28, 29]. Comparativement aux formes modérées la sensibilité du prélèvement nasopharyngé au cours des formes graves de COVID-19 pourrait être meilleure mais reste autour de 85 % dans les sept premiers jours des symptômes pour chuter à 34 % pour les patients les plus tardifs (au-delà du quatorzième jour) [25].

Impact de la répétition des tests et du moment de prélèvement

Quel que soit le site de prélèvement, celui-ci doit être réalisé le plus tôt possible, la charge virale dans les sécrétions respiratoires étant maximale dans les 4 à 5 jours entourant les premiers symptômes (**figure 2**). La charge virale décroît ensuite progressivement, et ce plus lentement chez les patients les plus graves et les sujets immunodéprimés [30–33]. Malgré cette cinétique, la répétition du test sur un deuxième ou un troisième prélèvement augmente respectivement la sensibilité du

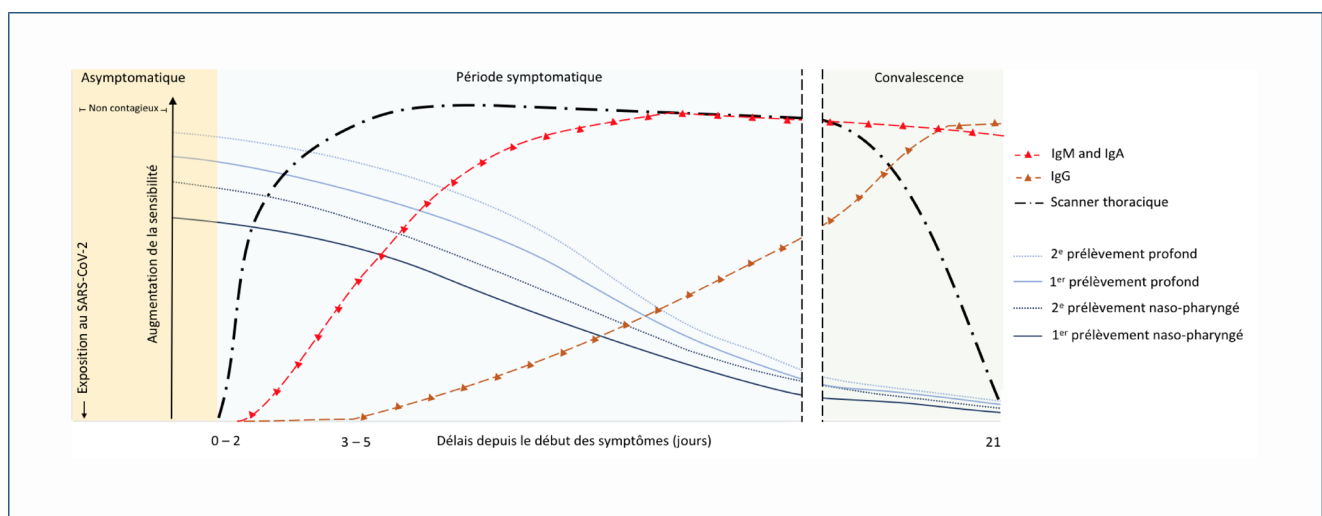
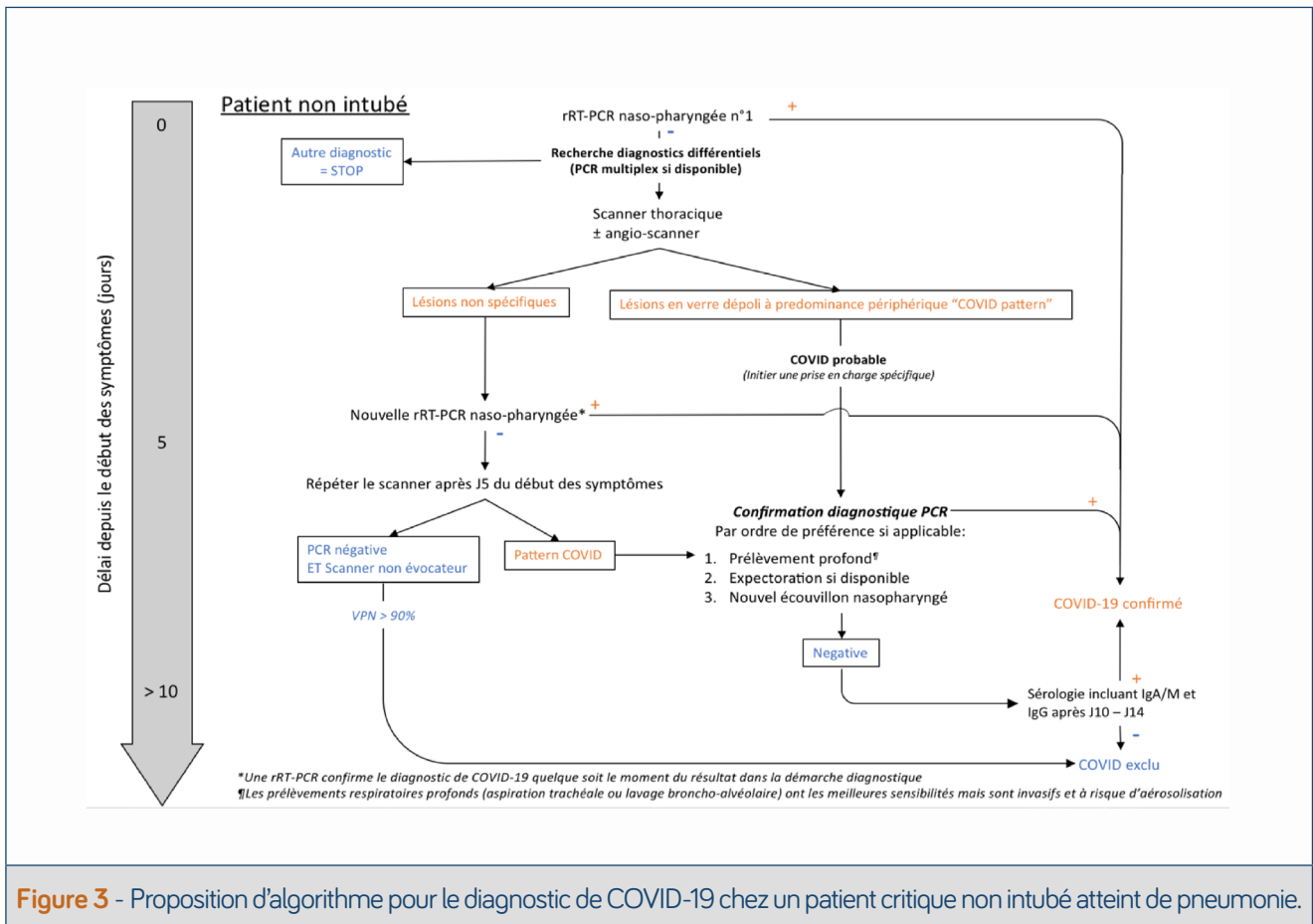


Figure 2 - Performances des différents tests pour le diagnostic de COVID-19 en fonction du délai depuis de début des symptômes.



test de 20 et 10 % [34, 35]. Le nombre de test à réaliser et leur site de réalisation doivent se baser sur une approche individuelle prenant en compte la possibilité d'effectuer des prélèvements profonds, la probabilité que le patient soit infecté et la disponibilité des tests. Un algorithme diagnostique est proposé en **figure 3** pour les patients critiques non intubés. Chez les patients sous ventilation mécanique invasive, les prélèvements respiratoires profonds doivent être privilégiés d'emblée. Un outil interactif basé sur plusieurs niveaux d'incidence du COVID-19 et donc la probabilité pré-test de la maladie est proposé pour estimer le risque d'infection lorsqu'un premier test est négatif [36].

Ainsi, un patient en détresse respiratoire, suspect de pneumonie COVID-19, non intubé, dans une période de forte circulation du virus, avec des images en verre dépoli périphériques au scanner et sans diagnostic alternatif, ne nécessite probablement pas d'avoir un prélèvement profond si sa rRT-PCR naso-pharyngée est négative. La probabilité de pneumonie COVID-19 est élevée, le risque associé à un prélèvement profond significatif (aggravation clinique, risque d'aérosolisation) et le patient doit être considéré comme tel.

Autres techniques de biologie moléculaire

D'autres techniques de biologie moléculaire se sont développées afin de répondre au problème du délai de rendu des résultats de rRT-PCR. Certains kits unitaires commerciaux (par exemple Xpert® Xpress SARS-CoV-2, sur plateforme GeneXpert, Cepheid®) permettent d'obtenir un résultat en 45 minutes mais leur coût élevé et leur faible disponibilité ne permettent pas une utilisation à grande échelle [23, 37]. Des techniques d'amplification rapides et moins coûteuses (RT-LAMP) devraient se développer rapidement mais leurs performances diagnostiques par rapport à la rRT-PCR de référence doivent encore être précisées [38].

Compte tenu des difficultés diagnostiques rencontrées chez certains malades ayant une PCR initiale négative, la recherche de diagnostic différentiel peut avoir une importance majeure. L'implémentation de la PCR SARS-CoV-2 au sein de PCR multiplex respiratoire (par exemple Biofire® sur plateforme Filmarray®, Biomérieux) devrait permettre de raccourcir cette démarche diagnostique lorsqu'un autre agent infectieux est mis en évidence [39].

Tests antigéniques

Les tests rapides de détection d'antigènes présentent une sensibilité nettement inférieure aux tests de biologie moléculaire et ne doivent pas être utilisés à l'heure actuelle dans le diagnostic de patients atteints de pneumonies graves [40–42].

Sérologies

Les anticorps spécifiques dirigés contre certains épitopes de la *spike protein* du SARS-CoV-2 sont détectables après une durée médiane de 7 à 10 jours après les premiers symptômes [31, 32, 43–45]. Le taux de séroconversion semble lié à la sévérité de la maladie, la quasi-totalité des patients de réanimation ayant une séroconversion contre un taux quasi nul pour les patients atteints de manifestations dermatologiques isolées [44, 46, 47]. La recherche d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 (IgM, IgG et IgA selon les kits diagnostiques) doit être envisagée chez les patients ayant un ou des tests PCR négatifs, à partir du septième jour depuis le début des symptômes. En cas de négativité et de forte suspicion, le test peut être renouvelé au-delà du quatorzième jour.

Conclusion

Le diagnostic de COVID-19 en réanimation s'appuie en premier lieu sur la rRT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé. En cas de résultat négatif, la démarche diagnostique doit reposer sur une approche individualisée prenant notamment en compte le délai par rapport aux premiers symptômes, l'état clinique du patient, et l'incidence de la maladie dans la population considérée. Le scanner thoracique est un outil primordial mais son manque de spécificité doit être pris en compte. Si nécessaire, les tests complémentaires qui peuvent être proposés sont la répétition de la rRT-PCR sur prélèvement respiratoire et la sérologie.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Affiliations

¹Centre Hospitalier Universitaire d'Angers
Service de maladies infectieuses et tropicales
CHU Angers
4 rue Larrey, 49933, Angers Cedex 9, France

Références

- Acharya D, Park J, Lee Y et al, (2020) Clinical Characteristics of the COVID-19 Patients with Pneumonia Detected by Computerized Tomography but Negative for Infiltration by X-ray. *Healthcare (Basel)*. 8:518. DOI : 10.3390/healthcare8040518
- Fontanellaz M, Ebner L, Huber A, Peters A, Löbelenz L, Hourscht C, Klaus J, Munz J, Ruder T, Drakopoulos D, Sieron D, Primetis E, Heverhagen JT, Mougiakakou S, Christe A, (2020) A Deep-Learning Diagnostic Support System for the Detection of COVID-19 Using Chest Radiographs: A Multireader Validation Study. *Invest Radiol*. DOI : 10.1097/rli.0000000000000748
- Ng M-Y, Lee EY, Yang J et al, (2020) Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 2:e200034. DOI : 10.1148/ryct.2020200034
- Meng X, Liu Y, (2020) Chest Imaging Tests versus RT-PCR Testing for COVID-19 Pneumonia: There Is No Best, Only a Better Fit. *Radiology*. 297:E345. DOI : 10.1148/radiol.2020203792
- Maroldi R, Rondi P, Agazzi GM et al, (2020) Which role for chest x-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia? *Eur Radiol*. 2;1-7. DOI : 10.1007/s00330-020-07504-2
- Mushtaq J, Pennella R, Lavalle S et al, (2020) Initial chest radiographs and artificial intelligence (AI) predict clinical outcomes in COVID-19 patients: analysis of 697 Italian patients. *Eur Radiol*. 31:1770-1779. DOI : 10.1007/s00330-020-07269-8
- COVID-ICU Group, (2021) Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 47:60-73. DOI : 10.1007/s00134-020-06294-x
- Helms J, Tacquard C, Severac F et al, CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis), (2020) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 46:1089-1098. DOI : 10.1007/s00134-020-06062-x
- Tang X, Du R-H, Wang R et al, (2020) Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*. 158:195-205. DOI : 10.1016/j.chest.2020.03.032.
- Caruso D, Zerunian M, Polici M et al, (2020) Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology* 296:E79-E85. DOI : 10.1148/radiol.2020201237
- Xu X, Yu C, Qu J et al, (2020) Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 47:1275-1280. DOI : 10.1007/s00259-020-04735-9
- Bellini D, Panvini N, Rengo M et al, (2021) Diagnostic accuracy and interobserver variability of CO-RADS in patients with suspected coronavirus disease-2019: a multireader validation study. *Eur Radiol*. 31:1932-1940. DOI : 10.1007/s00330-020-07273-y
- Lieveld AWE, Azijli K, Teunissen BP et al, (2021) Chest CT in COVID-19 at the ED: Validation of the COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS) and CT severity score. *Chest*. 159:1126-1135. DOI : 10.1016/j.chest.2020.11.026
- Herpe G, Lederlin M, Naudin M et al, (2021) Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia in France. 298:E81-E87. DOI : 10.1148/radiol.2020202568
- Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T (2021) CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*. 296:E97-E104. DOI : 10.1148/radiol.2020201473

16. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A, (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 215:87-93. DOI : [10.2214/ajr.20.23034](https://doi.org/10.2214/ajr.20.23034)
17. Feng Y, Ling Y, Bai T et al, (2020) COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med* 201: 1380–1388. DOI : [10.1164/rccm.202002-0445oc](https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445oc)
18. De Smet K, De Smet D, Ryckaert T et al, (2021) Diagnostic Performance of Chest CT for SARS-CoV-2 Infection in Individuals with or without COVID-19 Symptoms. *Radiology* 298: E30–E37. DOI : [10.1148/radiol.2020202708](https://doi.org/10.1148/radiol.2020202708)
19. Bernheim A, Mei X, Huang M et al, (2020) Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 295:200463. DOI : [10.1148/radiol.2020200463](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463)
20. Brahier T, Meuwly J-Y, Pantet O et al, (2020) Lung ultrasonography for risk stratification in patients with COVID-19: a prospective observational cohort study. *Clin Infect Dis.* ciaa1408. DOI : [10.1093/cid/ciaa1408](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1408)
21. Li L, Qin A, Yang X, Zhou S et al, (2020) Findings and Prognostic Value of Lung Ultrasonography in Coronal Virus Disease 2019(COVID-19) Pneumonia. *Shock.* DOI : [10.1097/shk.0000000000001700](https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001700)
22. Mustafa Hellou M, Górska A, Mazzaferri F et al, (2021) Nucleic acid amplification tests on respiratory samples for the diagnosis of coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 27:341-351. DOI : [10.1016/j.cmi.2020.11.002](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.002)
23. Caruana G, Croxatto A, Coste AT et al, (2020) Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect.* 26:1178-1182. DOI : [10.1016/j.cmi.2020.06.019](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.019)
24. Wang W, Xu Y, Gao R et al, (2020) Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 323:1843-1844. DOI : [10.1001/jama.2020.3786](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786)
25. Yang Y, Yang M, Yuan J et al, (2020) Comparative Sensitivity of Different Respiratory Specimen Types for Molecular Diagnosis and Monitoring of SARS-CoV-2 Shedding. *Innovation (N Y)* 1:100061. DOI : [10.1016/j.xinn.2020.100061](https://doi.org/10.1016/j.xinn.2020.100061)
26. Bwire GM, Majigo MV, Njiro BJ, Mawazo A, (2021) Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 93:719-725. DOI : [10.1002/jmv.26349](https://doi.org/10.1002/jmv.26349)
27. Zhang H, Chen M, Zhang Y et al, (2020) The Yield and Consistency of the Detection of SARS-CoV-2 in Multiple Respiratory Specimens. *Open Forum Infect Dis* 7: ofaa379. DOI : [10.1093/ofid/ofaa379](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa379)
28. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM et al, (2012) Critical Illness from 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus and Bacterial Co-Infection in the United States. *Crit Care Med.* 40:1487-98. DOI : [10.1097/ccm.0b013e3182416f23](https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3182416f23)
29. Boonyaratanakornkit J, Vivek M, Xie H et al, (2020) Predictive Value of Respiratory Viral Detection in the Upper Respiratory Tract for Infection of the Lower Respiratory Tract With Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Infect Dis.* 221:379-388. DOI : [10.1093/infdis/jiz470](https://doi.org/10.1093/infdis/jiz470)
30. Pan Y, Zhang D, Yang P et al, (2020) Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 20:411-412. DOI : [10.1016/s1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30113-4)
31. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S et al, (2020) 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.* 20:565-574. DOI : [10.1016/s1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30196-1)
32. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al, (2020) Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 581:465-469. DOI : [10.1038/s41586-020-2196-x](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x)
33. Zheng S, Fan J, Yu F et al, (2020) Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 369:m1443. DOI : [10.1136/bmj.m1443](https://doi.org/10.1136/bmj.m1443)
34. Li Y, Yao L, Li J et al, (2020) Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol.* 92:903-908. DOI : [10.1002/jmv.25786](https://doi.org/10.1002/jmv.25786)
35. Keeley AJ, Evans C, Colton H et al, (2020) Roll-out of SARS-CoV-2 testing for healthcare workers at a large NHS Foundation Trust in the United Kingdom, March 2020. *Euro Surveill.* 25:2000433. DOI : [10.2807/1560-7917.es.2020.25.14.2000433](https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.14.2000433)
36. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS, (2020) False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. *N Engl J Med.* 383:e38. DOI : [10.1056/nejmp2015897](https://doi.org/10.1056/nejmp2015897)
37. Liotti FM, Menchinelli G, Marchetti S et al, (2020) Evaluating the newly developed BioFire COVID-19 test for SARS-CoV-2 molecular detection. *Clin Microbiol Infect.* 26:1699-1700. DOI : [10.1016/j.cmi.2020.07.026](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.026)
38. Rödel J, Egerer R, Suleyman A et al, (2020) Use of the variplex™ SARS-CoV-2 RT-LAMP as a rapid molecular assay to complement RT-PCR for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol.* 132:104616. DOI : [10.1016/j.jcv.2020.104616](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104616)
39. Creager HM, Cabrera B, Schnaubelt A et al, (2020) Clinical evaluation of the BioFire® Respiratory Panel 2.1 and detection of SARS-CoV-2. *J Clin Virol.* 129:104538. DOI : [10.1016/j.jcv.2020.104538](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104538)
40. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A et al, (2020) Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 8:CD013705. DOI : [10.1002/14651858.cd013705](https://doi.org/10.1002/14651858.cd013705)
41. Mak GC, Cheng PK, Lau SS et al, (2020) Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol.* 129:104500. DOI : [10.1016/j.jcv.2020.104500](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104500)
42. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S et al, (2020) Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol.* 58(9):e01438-20. DOI : [10.1128/jcm.01438-20](https://doi.org/10.1128/jcm.01438-20)
43. Guo L, Ren L, Yang S et al, (2020) Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 71(15):778-785. DOI : [10.1093/cid/ciaa310](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310)
44. Zhao J, Yuan Q, Wang H et al, (2020) Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 71:2027-2034. DOI : [10.1093/cid/ciaa344](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344)
45. Xiang F, Wang X, He X et al, (2020) Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 71:1930-1934. DOI : [10.1093/cid/ciaa461](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461)

46. Mahieu R, Tillard L, Le Guillou-Guillemette H et al, (2020) No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19 ? J Eur Acad Dermatol Venereol. 34:e546-e548
DOI : [10.1111/jdv.16688](https://doi.org/10.1111/jdv.16688)
47. Liu L, To KK-W, Chan K-H et al, (2020) High neutralizing antibody titer in intensive care unit patients with COVID-19. Emerg Microbes Infect. 9:1664-1670. DOI : [10.1080/22221751.2020.1791738](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1791738)