

LES TESTS DIAGNOSTIQUES POUR L'INFECTION DUE AU SARS-COV-2 : FIABILITÉ ET INDICATIONS

Pr Gilbert Greub | Institut de Microbiologie | Université de Lausanne et Centre Hospitalier universitaire Vaudois | 1011 Lausanne

INTRODUCTION

Les microbiologistes et infectiologues doivent malheureusement faire face régulièrement à des épidémies. En effet chaque année, au moins l'une d'entre elles nous alerte, et des tests diagnostiques spécifiques sont rapidement implémentés afin de permettre un diagnostic fiable, et ce même lorsque l'épidémie sévit dans une autre partie du monde. Cette fois, les tests développés n'ont pas été utilisés que lors de retour de voyage en zone d'endémie, mais ont été la pierre angulaire de la lutte contre une pandémie qui n'a quasiment pas connue de frontières. Ainsi, juste dans notre laboratoire au CHUV plus de 150'000 tests diagnostiques ont été effectués sur une année. Revenons sur ces tests, leur fiabilité et leurs indications.



RT-PCR QUANTITATIVE

En 2020, les tests dits « RT-PCR », qui correspondent à une rétro-transcription suivie d'une amplification par PCR, ont été implémentés dans les laboratoires universitaires suisses avant de savoir que l'Europe ne serait touchée. Ainsi, à l'institut de microbiologie du CHUV, nous avons mis en place une RT-PCR « home-made » sur notre plateforme automatisée [1] en nous basant sur les séquences d'amorces et de sondes proposés par les spécialistes de Berlin [2], qui nous ont également mis à disposition un contrôle positif. Ce contrôle, quantifié en termes d'unités infectieuses (IFU/ml) nous a permis de calibrer notre RT-PCR. Nous avons par ailleurs cloner la séquence du virus ciblée par chacune des RT-PCRs afin d'avoir un témoin positif plasmidique qui a été produit en larges quantités et utilisé pour calibrer encore plus précisément notre PCR quantitative et rendre une charge virale aux médecins demandant les analyses.

Cette RT-PCR « home-made » a été disponible dès le vendredi 14 février 2020, soit exactement 2 semaines avant le 1er cas vaudois, hospitalisé au CHUV le 28 février. Cette RT-PCR nous a permis de faire face à la 1ère vague épidémique, avec plus de 1000 tests effectués le 19 mars. Notez qu'il n'aurait pas été possible de faire face, si nos équipes n'étaient entrainées à mettre en place de nouvelles PCRs 3 à 4 fois par année, dans le cadre d'un processus R&D bien documenté et accrédité, et sans les connaissances et le travail collaboratif entre technicien-ne-s en analyses biomédicales et universitaires.

Notez qu'en février, nous n'avions que notre plateforme automatisée disponible [1, 3], puisqu'il n'y avait alors aucun test commercial homologué. La RT-PCR se basait alors sur la publication de nos collègues allemands [2]. L'une des mesures permettant de s'assurer de la fiabilité des résultats rendus alors a été d'utiliser en routine 2 gènes distincts (2 RT-PCR) pour chaque demande d'analyse [3]. Ceci nous a permis de détecter une erreur dans les séquences proposées pour l'une des RT-PCRs expliquant partiellement sa moindre sensibilité par rapport à la RT-PCR ciblant la protéine E du virus [4]. D'utiliser en routine 2 gènes distincts nous permettait aussi dès février 2020 d'anticiper l'apparition d'éventuels variants échappant à l'une des cibles diagnostiques. Ce ne fut le cas qu'en septembre en Angleterre avec le variant anglais, qui échappait à l'une des cibles du test Thermofisher.

// LES TEST DIAGNOSTICS POUR L'INFECTION DUE AU SARS-COV-2 : FIABILITÉ ET INDICATIONS

Pr Gilbert Greub | Institut de Microbiologie | Université de Lausanne et Centre Hospitalier universitaire Vaudois | 1011 Lausanne

Les discordants qui présentaient une positivité que pour l'un des 2 gènes (environ 12.5%) et ce qu'après un nombre de cycle élevé de PCR (charges virales faibles), étaient initialement re-testés AVANT de rendre un résultat aux patients, avec des résultats dans la toute grande majorité des situations à nouveau positifs.



Sur cette plateforme de diagnostic moléculaire [1], le taux de faux positif est estimé à $< 1/10'000$, et ce grâce au degré élevé d'automatisation. Cette estimation se base notamment sur les données de PCR effectués sur cette plateforme automatisée pour d'autres pathogènes dont *Coxiella burnetii* qui n'a jamais été documenté sur plus de 2000 échantillons de donneurs de sang [5] et sur plus de 8'000 échantillons de tiques [6]. De plus, après avoir documenté des centaines de cas (et donc eu des millions d'amplicons au sein de notre laboratoire), nous avons re-testé des échantillons nasopharyngés prélevés avant le 1er cas vaudois, et tous ces échantillons se sont révélés négatifs [7]. Ainsi, le taux de faux positif dans notre laboratoire, avec cette plateforme automatisée est bien inférieur à $1/10'000$ et les faibles positifs observés ne sont pas des faux positifs.

Peu après cette 1ère vague, les premiers tests RT-PCRs commerciaux sont devenus disponibles, permettant le déploiement plus large des RT-PCRS dans de nombreux laboratoires. Basé sur notre PCR, nous avons calculé les équations permettant de rendre également des résultats quantitatifs pour ces tests com-

merciaux [8-10]. En effet, ces données quantitatives sont très utiles pour permettre de documenter les cinétiques des charges virales au cours de l'infection et préciser si un patient donné est plutôt dans la phase virale ou dans la phase immunologique de la maladie. Cette PCR quantitative nous a permis aussi d'évaluer l'impact de certains traitements sur la charge virale, de préciser la sensibilité analytique de divers tests diagnostiques (RT-PCR versus antigènes par exemple), et quel échantillon est le plus approprié. L'importance des résultats quantitatifs a été aussi largement reconnue par nos collègues épidémiologistes, puisque la contagiosité est généralement négligeable au-dessous de 1000 copies/ml [9]. Cependant, absence apparente de contagiosité ne signifie pas résultat inutile comme nous allons le voir dans le chapitre ci-dessous.

LES POSITIFS FAIBLES

La signification de résultats positifs après plus de 35 cycles d'amplifications (< 1000 copies/ml) a été questionné à plusieurs reprises, surtout par des retraités actifs par le passé en médecine ou en sciences. Ce doute quant au nombre de cycles est l'héritage des dogmes du temps jadis, une période durant laquelle les PCRs étaient effectuées manuellement et des contaminations des tests PCRs étaient (trop) fréquentes. En l'occurrence aujourd'hui, les procédures digitalisées et automatisées, ainsi que la détection de l'ARN grâce à des sondes fluorescentes et des détecteurs lasers sans ouvrir les cupules, permettent d'éviter contaminations, inversions, et erreurs humaines. Ainsi, d'arrêter les RT-PCR après 25 ou 30 cycles paraît aussi abérants que d'interrompre l'incubation des hémocultures après 24 heures.

En pratique, le nombre maximal de cycles effectué est différent selon la méthode. En l'occurrence au CHUV, nous utilisons principalement 3 types de RT-PCR SaRS-CoV-2 distinctes :

- Une RT-PCR utilisant une extraction Magnapure (Roche) suivit d'une retro-transcription et amplification à l'aide de machines de type Applied Biosystems, avec des sondes Taqman; le tout est automatisé à l'aide de 3 robots Hamilton. Avec cette plateforme automatisée, nous faisons 45 cycles d'amplification.
- Une RT-PCR appelée « Cobas », commercialisée par Roche, avec un maximum de 50 cycles.
- Une RT-PCR appelée « GenXpert », commercialisée par Cepheid, avec un maximum de 45 cycles.

Nous n'avons donc ni fixé de seuil, ni interrompu prématurément la réaction d'amplification à 25, 30 ou 35 cycles comme certains le propose. Par contre, nous avons mis en place une surveillance par rapport à la problématique de possibles faux positifs et ce dès le début (février 2020), notamment en comparant les résultats obtenus d'un même patient, ainsi que les résultats obtenus à l'aide des RT-PCRs ciblant 2 gènes distincts. Afin de faire face au grand nombre d'analyses reçues, nous avons d'ailleurs automatisé la comparaison des résultats provenant d'un même patient [11].

Les statistiques les plus robustes que nous avons aujourd'hui concernent le test Cobas de Roche, effectué sur le robot Cobas 6800 [3]. En effet depuis avril, nous effectuons la plupart des tests avec cette technologie [3], qui permet de grandes séries (95 échantillons par run). Sur 3062 tests positifs avec la RT-PCR ciblant le gène E, nous n'avons observé que 4 résultats positifs au-delà de 40 cycles soit 0.13 %, et tous les 4 étaient obtenus au maximum avant 42 cycles [12]. Ainsi, bien que nous faisons - comme proposé

par le fabricant - un total de 50 cycles, aucun résultat ne s'est révélé positif tardivement au-delà de 45 cycles, ce qui est attendu lorsque la technologie est fiable. Le fait de faire 50 cycles nous permet de vérifier la grande stabilité des sondes fluorescentes. Notez qu'avec l'autre gène, aucun résultat n'était positif au-delà de 40 cycles et que seulement 14 cas étaient positifs entre 35 et 40 cycles [12]. Ainsi, les positifs faibles (> 35 cycles) sont plutôt rares, ce qui démontre que les résultats positifs sont de vrais positifs.

Un autre argument qui suggère que ces faibles positifs sont des vrais positifs est le fait que nous ayons documenté à quelques jours d'intervalle (sur des runs différents) 2 faibles positifs chez 2 personnes de la même famille testés dans les semaines qui ont suivi la maladie, alors qu'ils étaient tous deux à nouveau asymptomatiques. S'il s'agissait de faux positifs aléatoires, ils ne seraient pas documentés par hasard chez 2 personnes d'une même famille.

Notez que si seuls les personnes avec des charges virales de > 1 millions de copies/ml avaient été documentés lors de la 1ère vague, parce que nous aurions interrompu le nombre de cycle à 30, 40 clusters auraient été manqués ou découverts tardivement, puisque selon une analyse effectuée sur les cas vaudois documentés au CHUV, les trois premiers cas de ces 40 clusters avaient tous une charge virale nasopharyngée inférieure à 1 millions de copies/ml [13].

Cette observation démontre qu'il peut être utile de documenter des infections chez des personnes avec une charge virale basse (Ct > 35), même si la contagiosité est souvent considérée comme négligeable au-dessous de 1000 copies/ml (> 35 cycles). De plus, documenter un cas, même avec > 35 cycles est utile pour effectuer une recherche d'un cas source, possiblement à l'origine potentiellement de nombreux cas secondaires, pas encore détectés.

De surcroît, la contagiosité peut être significative même si le Ct est de 35 ou plus car (i) le prélèvement parfois mal effectué (2 à 4% des cas) peut conduire à une sous-estimation de la charge virale effective, (ii) la charge virale au niveau pulmonaire peut être très élevée alors que le virus ne se trouve plus au niveau du nasopharynx et (iii) la contagiosité n'est pas que liée à la charge virale, mais aussi aux activités (crier, chanter, ...) et à la présence, ou non, d'anticorps dirigés contre la protéine S. Ceci doit d'ailleurs nous conduire à relativiser le résultat quantitatif en fonction de l'échantillon testé. Ainsi, une charge virale apparemment basse sur un prélèvement salivaire (frottis de bouche) ne doit pas faire minimiser le risque de contagiosité, vu que la charge virale est souvent 100x plus élevée au niveau nasopharyngée, oropharyngée ou pulmonaire.

LES PCRS SALIVAIRES

Même si le frottis salivaire compte une charge virale environ 100X plus basse que le frottis nasopharyngé, la sensibilité de la PCR salivaire est de l'ordre de 95% chez des patients avec une infection récente (symptômes depuis 1 à 4 jours) [14] et s'abaisse à 66% chez des patients hospitalisés pour COVID [15], sur les mêmes échantillons sur lesquels les test antigènes ne présentait une sensibilité que de 4 à 8% [15].

C'est dans ce contexte que la société suisse de microbiologie a émis ses recommandations sur les PCRs salivaires (<https://www.swissmicrobiology.ch/en/sars-cov-2-pcr-tests>), et que ces tests sont dorénavant utilisés en priorité chez les enfants, chez le personnel de santé dépisté de manière récurrente, ainsi que chez les patients oncologiques. Chez ces derniers, une procédure de prélèvement à domicile par le patient lui-même a été instaurée.

L'utilisation des PCRs salivaires, par exemple en pédiatrie, malgré la moindre charge virale qu'au niveau nasopharyngé est justifiée par la meilleure acceptation du frottis de bouche (frottis salivaire) par rapport au frottis nasopharyngé.

LES TESTS DE SÉROLOGIE

Dès le mois de mars, nous avons également évalué différents tests sérologiques [17, 18], ce qui nous a permis de proposer une sérologie diagnostique dès le 14 avril 2020. La sérologie se révélait en effet alors l'outil complémentaire indispensable pour documenter l'infection chez des sujets qui présentaient des manifestations tardives, alors que l'ARN du virus n'était déjà plus détectable au niveau des voies aériennes par RT-PCR [19-20]. L'utilisation conjointe de la sérologie et de la PCR a par ailleurs permis de préciser les sensibilités et spécificités respectives de ces 2 types de test, en utilisant l'un ou l'autre comme étalon autre, avec des informations cliniques complémentaires comme le délai entre 1er symptôme et sérologie.

Nos données ont clairement démontré la fiabilité plus grande des formats de type ELISA, CLIA et Luminex par rapport aux tests rapides sérologiques [17], qui d'ailleurs n'ont pas été autorisés en Suisse. La sérologie peut détecter des anticorps anti-N (protéine de la nucléocapside) et anti-S (protéine spike). Cette dernière confère une réponse anticorps qui persiste plus longtemps et de manière générale, pour des études de séro-épidémiologie, les tests recherchant les anticorps anti-S doivent être privilégiés [18,21]. De manière intéressante, les anticorps de type IgM n'apportent aucune valeur ajoutée, leur positivité étant synchrone de celle des IgG et les tests basés sur les IgM étant moins spécifiques [17, 21]. Les IgA par contre paraissent utiles pour détecter précocement une séroconversion. Dans l'ère actuelle durant laquelle un nombre croissant d'individus seront vaccinés et auront des anticorps anti-S, la sérologie N sera utile afin de permettre de documenter certaines infections chez des personnes vaccinées, lorsque les présentations cliniques seront tardives et que le virus ne sera alors plus détectable dans les voies aériennes.

LES TESTS ANTIGÈNES

Dès septembre, nous avons décidé d'évaluer les tests antigènes. Ceux-ci ont été acceptés en terme d'utilisation par l'OFSP dès le 2 novembre et ce sur la base de 2 études cliniques effectuées à Genève et à Lausanne respectivement [14, 22]. Ces 2 études démontraient une sensibilité acceptable de l'ordre de 85% chez des sujets ayant une infection aiguë datant de moins de 4 jours. En effet, dans les 4 premiers jours de la maladie, la charge virale nasopharyngée est très élevée, souvent supérieure à 1 millions de copies d'ARN/ml. Cependant, ces tests antigènes, implémentés dans notre laboratoire dès le 7 novembre 2020 démontrent une sensibilité analytique nettement plus basse que les tests RT-PCRs [10].

Ainsi, la sensibilité des tests antigènes Standard Q (Roche), les plus utilisés dans le canton de Vaud, est bonne (87.8%) chez des sujets avec 1, 2, 3 ou 4 jours de symptômes s'il est effectué sur frottis nasopharyngé [14]. Cependant cette sensibilité se réduit considérablement chez les patients hospitalisés, se situant entre 28% et 33% chez des sujets asymptomatiques hospitalisés pour une autre raison que le COVID [10, 23]. La sensibilité du test antigène nasopharyngé était de seulement 43% chez les sujets avec des symptômes de COVID-19 se présentant aux urgences [10].

Ceci est lié au fait que les tests PCRs sont environ 1000 à 10'000x plus sensibles permettent de détecter les patients infectés au-delà de 7 jours de maladie, une période pendant laquelle se produit la majorité des complications de la maladie Covid-19, et durant laquelle la charge virale est plus basse, très souvent inférieure à 100'000 copies/ml au niveau nasopharyngé. Ainsi, chez des personnes hospitalisées avec une infection COVID documentée, les tests antigènes sur frottis nasopharyngé présentent des sensibilités cliniques insuffisantes de l'ordre de 40% [15], malgré l'utilisation d'un échantillon de qualité optimale, le frottis nasopharyngé. Par contraste, la sensibilité de la PCR est de 98% dans le même collectif et oscillait entre 96% et 98% dans les différentes études que nous avons conduites [14-15].

Ce sont ces sensibilités respectives qui ont conduits aux recommandations de l'OFSP et aux recommandations nationales émises par la société suisse de microbiologie sur les tests antigènes [24].

Les tests actuels doivent être utilisés uniquement à partir de frottis nasopharyngés et en tous les cas le frottis de bouche (frottis salivaire) n'est pas compatible avec les tests antigènes actuels qui présentent des sensibilités de l'ordre de 4 à 8% chez des patients hospitalisés pour une maladie COVID [15].

En résumé, les tests antigènes sont surtout recommandés dans les 4 premiers jours de maladie [24]. Leur sensibilité chez des personnes asymptomatiques n'est que de l'ordre de 28% à 33% [10, 23], ce qui les rend peu utile pour du dépistage, ce d'autant que leur spécificité de l'ordre de 99.5% [25] conduit à une valeur prédictive de l'ordre de 50% en dehors d'un contexte épidémiologique suggestif, i.e. lorsque la probabilité pré-test est de l'ordre de 0.5% [23].

CONCLUSIONS

La place des tests antigènes se limite aux patients avec une infection récente (entre 1 et 4 jours de symptômes). De plus, pour la prise en charge diagnostique et clinique en milieu hospitalier, c'est la PCR qui est recommandée en première intention, car les patients hospitalisés ont généralement une virémie plus basse, puisque lors de l'hospitalisation ils ont généralement des symptômes depuis plus de 4 jours.

Si des tests antigènes étaient utilisés en lieu et place de tests PCRs pour les patients hospitalisés sans symptômes COVID, un grand nombre d'infections COVID seraient manquées, avec des conséquences potentiellement désastreuses en terme de risque nosocomiale puisque (i) une excrétion virale au niveau digestive ou au niveau pulmonaire peut conduire à des infections secondaires nosocomiales ; en effet, ces organes peuvent présenter des charges virales très élevées alors que le tests PCR nasopharyngé montre une virémie basse de < 1000 copies/ml (> 35 cycles), (ii) les patients restent exposés de manière prolongée à leurs voisin-e-s de chambre et (iii) la présence d'anticorps ne prédit pas l'absence de contagiosité (ni l'absence d'infectiosité des cultures cellulaires).

Les outils principaux de notre arsenal diagnostique incluent donc surtout la RT-PCR, mais les tests antigènes, la sérologie et la génomique ont également certaines indications et se révèlent complémentaires.

SSRÉFÉRENCES

1. Ten years of R&D and full automation in molecular diagnosis. Greub G, Sahli R, Brouillet R, Jatton K. *Future Microbiol.* 2016;11(3):403-25.
2. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3):2000045.
3. Comparison of SARS-CoV-2 RT-PCR on a high-throughput molecular diagnostic platform and the cobas SARS-CoV-2 test for the diagnostic of COVID-19 on various clinical samples. Opota O, Brouillet R, Greub G, Jatton K. *Pathog Dis.* 2020 Nov 11;78(8):ftaa061.
4. Letter to the editor: SARS-CoV-2 detection by real-time RT-PCR. Pillonel T, Scherz V, Jatton K, Greub G, Bertelli C. *Euro Surveill.* 2020 May;25(21):2000880.
5. 0 fever outbreak in the terraced vineyards of Lavaux, Switzerland. Bellini C, Magouras I, Chapuis-Taillard C, Clerc O, Masserey E, Peduto G, Péter O, Schaerrer S, Schuepbach G, Greub G. *New Microbes New Infect.* 2014 Jul;2(4):93-9.
6. Prevalence of *Anaplasma phagocytophilum* and *Coxiella burnetii* in *Ixodes ricinus* ticks in Switzerland: an underestimated epidemiologic risk. Pilloux L, Baumgartner A, Jatton K, Lienhard R, Ackermann-Gäumann R, Beuret C, Greub G. *New Microbes New Infect.* 2018 Sep 6;27:22-26.
7. No evidence of SARS-CoV-2 circulation before identification of the first Swiss SARS-CoV-2 case. Lhopitalier L, Brahier T, Opota O, Kronenberg A, Mueller Y, Hügli O, Jatton K, Boillat-Blanco N. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Sep;56(3):106100.
8. Viral load of SARS-CoV-2 across patients and compared to other respiratory viruses. Jacot D, Greub G, Jatton K, Opota O. *Microbes Infect.* 2020 Nov-Dec;22(10):617-621.
9. Universal admission screening strategy for COVID-19 highlighted the clinical importance of reporting SARS-CoV-2 viral loads. Moraz M, Jacot D, Papadimitriou-Olivgeris M, Senn L, Greub G, Jatton K, Opota O. *New Microbes New Infect.* 2020 Nov;38:100820.
10. Implementing SARS-CoV-2 Rapid antigen testing in the Emergency ward of a Swiss university hospital: the INCREASE study. Giorgia Caruana, Antony Croxatto, Eleftheria Kampouri, Antonios Kritikos, Onya Opota, Marylin Foerster, René Brouillet, Laurence Senn, Reto Lienhard, Adrian Egli, Giuseppe Pantaleo, Pierre-Nicolas Carron, Gilbert Greub. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.10.21250915v1>
11. Computer-aided medical microbiology monitoring tool: a strategy to adapt to the SARS-CoV-2 epidemic and that highlights RT-PCR consistency Mueller, Scherz, Greub, Jatton, Opota. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.27.20162123v1>
12. Greub G, Brouillet R, Opota O. Fiability of RT-PCR tests : why it is important to consider results lower than 1000 copies/ml. Manuscript in preparation.
13. Size and duration of COVID-19 clusters go along with a high SARS-CoV-2 viral load : a spatio-temporal investigation in Vaud state, Switzerland. Anaïs Ladoy, Onya Opota, Pierre-Nicolas Carron, Idris Guessous, Séverine Vuilleumier, Stéphane Joost, Gilbert Greub. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.16.21251641v1.article-metrics>
14. Antigen rapid tests, nasopharyngeal PCR and saliva PCR to detect SARS-CoV-2: a prospective comparative clinical trial. Jean Marc Schwob, Alix Miauton, Dusan Petrovic, Jean Perdrix, Nicolas Senn, Katia Jatton, Opota Onya, Alain Maillard, Gianni Minghelli, Jacques Cornuz, Gilbert Greub, Blaise Genton, Valérie D'Acremont. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.23.20237057v1.full>
15. Sensitivity of rapid antigen testing and RT-PCR performed on nasopharyngeal swabs versus saliva samples in COVID-19 hospitalized patients: results of a prospective comparative trial (RESTART). Antonios Kritikos, Giorgia Caruana, René Brouillet, John-Paul Miroz, Onya Opota, Antony Croxatto, Peter Vollenweider, Pierre-Alexandre Bart, Jean-Daniel Chiche, and Gilbert Greub. Manuscript in preparation.
16. Recommendations of CCCM-SSM SARS-CoV-2 diagnostics working group on indications and limitations of the SARS-CoV-2 PCR testing from saliva. Gilbert Greub, Reto Lienhard, and Adrian Egli for the Coordinated Commission for Clinical Microbiology of the Swiss Society of Microbiology (CCCM-SSM)*. [file:///C:/Users/ggreub/Downloads/20201221_Saliva%20PCR%20recommendations_v002_21_12_2020_def%20\(9\).pdf](file:///C:/Users/ggreub/Downloads/20201221_Saliva%20PCR%20recommendations_v002_21_12_2020_def%20(9).pdf)

17. Comparison of SARS-CoV-2 serological tests with different antigen targets. Coste AT, Jatton K, Papadimitriou-Olivgeris M, Greub G, Croxatto A. J Clin Virol. 2021 Jan;134:104690.
18. Changes in SARS-CoV-2 Spike versus Nucleoprotein Antibody Responses Impact the Estimates of Infections in Population-Based Seroprevalence Studies. Fenwick C, Croxatto A, Coste AT, Pojer F, André C, Pellaton C, Farina A, Campos J, Hacker D, Lau K, Bosch BJ, Gonseth Nussle S, Bochud M, D'Acremont V, Trono D, Greub G, Pantaleo G. J Virol. 2021 Jan 13;95(3):e01828-20.
19. Indication for SARS-CoV-2 serology: first month follow-up. Alix Coste, Katia Jatton; Mathias papadimitriou, Antony Croxatto & Gilbert Greub. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.30.20140715v1>
20. Greub G, Coste A, Croxatto A. Sérologie SARS-CoV-2: quand la prescrire? PIPETTE – Swiss Laboratory Medicine Journal 2020; 2:14-15. https://www.sulm.ch/pipette_magazin/files/pipette/2020-02/pipette_2-2020-014_Gilbert-Greub_Alix-T-Coste_Antony-Croxatto_Serologie-SARS-CoV-2_quand-la-prescrire.pdf
21. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. Caruana G, Croxatto A, Coste AT, Opota O, Lamoth F, Jatton K, Greub G. Clin Microbiol Infect. 2020 Sep;26(9):1178-1182.
22. Kaiser et al. https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/laboratoire_de_virologie/documents/Centre_maladies_virales_infectieuses/ofsp_rdt_report_gce-vd_27.10.2020.pdf
23. The dark side of SARS-CoV-2 rapid antigen testing: screening asymptomatic patients. Giorgia Caruana, Laure-Line Lebrun, Oriane Aebischer, Onya Opota, Luis Urbano, Mikael de Rham, Oscar Marchetti, and Gilbert Greub. Manuscript submitted for publication.
24. Adrian Egli, Reto Lienhard, Katia Jatton and Gilbert Greub for the Swiss Society of Microbiology*. Recommendation of the Swiss Society of Microbiology for usage of SARS-CoV-2 specific antigen tests. PIPETTE – Swiss Laboratory Medicine Journal 2020; 6:18-20. https://www.sulm.ch/pipette_magazin/files/pipette/2020-06/pipette_6-2020-018_Adrian-Egli-et-al_Recommendation-of-the-Swiss-Society-of-Microbiology-for-usage-of-SARS-CoV-2-specific-antigen-tests.pdf
25. Multicentric prospective VALIDation of 36 rapid Antigen TESts for the detection of SARS-CoV-2 in Switzerland: the VALIDATE study. Gilbert Greub, Giorgia Caruana, Selina Schwegler, Hans Fankhauser, Mauro Imperiali, Martin Risch, Antony Croxatto, Onya Opota, Michel Schweitzer, Stefanie Heller, Diana Albertos Torres, Marie-Lise Tritten, Karoline Leuzinger, Hans Hirsch, Reto Lienhard, Adrian Egli. Manuscript in preparation.