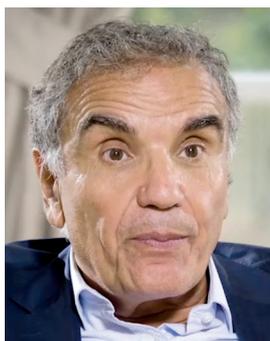


Les tests de diagnostic rapide du SARS-CoV-2: quelle stratégie ?

Rapid diagnostic test for SARS-Cov-2: which strategy?



Pr Robert Cohen
GRC Gemini, CHI de Créteil,
GPIP, AFPA et ACTIV

Dr Robert Touitou
médecin généraliste,
ACTIV

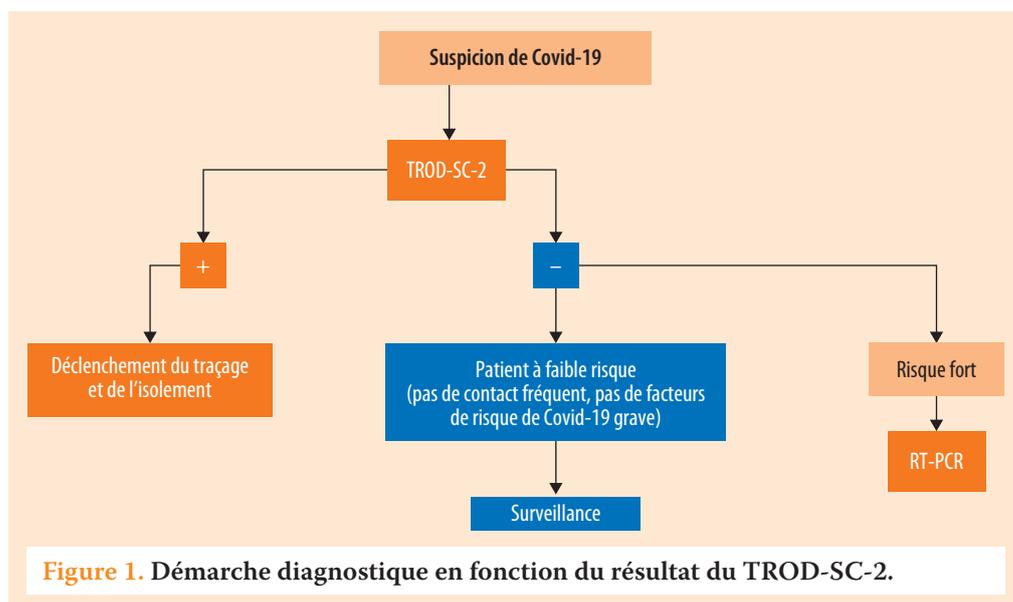
Dr Corinne Levy
GRC Gemini, CHI de Créteil,
et ACTIV

Des tests de diagnostic rapide antigéniques du SARS-CoV-2 (TROD-SC-2) sont maintenant disponibles et accessibles chez les médecins, pharmaciens et infirmières. Ils vont même pouvoir justifier d'une cotation relativement avantageuse pour les soignants (2 C pour les médecins). Depuis maintenant plusieurs mois, des articles plaçant pour leur utilisation ont été publiés dans des journaux prestigieux comme le *New England Journal of Medicine* ou le *New York Times*, leurs auteurs considérant qu'ils pourraient constituer un tournant dans l'évolution de la pandémie, presque au même titre que les vaccins [1-3]. Nous-mêmes, sur le site Infovac, nous insistions depuis le mois d'août sur l'importance du développement et de l'utilisation de ces tests, et proposons un algorithme (figure 1), sans grand succès. Plusieurs mois après, le 16 octobre 2020, la Haute Autorité de santé (HAS) a enfin pris position pour leur mise en pratique dans les premiers jours de symptômes de la Covid-19 [4].

Vignette clinique

Mme B. consulte car elle a de la fièvre depuis trois-quatre jours, est enrhumée et a mal à la gorge. Elle est accompagnée de l'un de ses enfants, adolescent, qui présente des signes respiratoires depuis une huitaine de jours et se plaint de moins bien percevoir les odeurs et le goût des aliments.

En cette période de circulation du SARS-CoV-2, le médecin propose un test de diagnostic rapide (TROD-SC-2) à la mère, qui semble être en début de maladie, et une RT-PCR à son fils, car il présente des symptômes depuis plus de huit jours.



Le TROD-SC-2 de la mère se positive en moins d'une minute (*figure 2*).

En attendant le résultat de la RT-PCR du fils (obtention en 20 mn sur la machine utilisée), le médecin explique à la mère les mesures à prendre : isolement, durée de l'arrêt de travail et information de toutes les personnes avec lesquelles elle a été en contact cette dernière semaine.

Au bout de 20 mn, le résultat de la RT-PCR de l'adolescent apparaît sur la machine comme "invalidé".

Le médecin décide donc, d'une part, de pratiquer un TROD-SC-2, qui s'avérera faiblement positif en 15 mn (*figure 3*) et, d'autre part, de réaliser une nouvelle RT-PCR avec le reste du liquide (aliquote) de la première.

Cette seconde RT-PCR sera positive avec un nombre de cycles supérieur à 30 pour les deux antigènes testés, témoignant d'une charge virale peu élevée (*figure 4*).

Le médecin réalise ensuite deux TROD-SC-2 avec le liquide restant de la première PCR (l'aliquote) : il sera négatif en utilisant 20 mL de l'aliquote et positif avec 200 mL (*figure 5*).



Figure 2. TROD-SC-2 de la mère.
C : trait contrôle.
T : trait de positivité bien plus foncé que le trait contrôle.



Figure 3. TROD-SC-2 de l'adolescent.
C : trait contrôle.
T : trait de positivité bien plus clair que le trait contrôle.



Figure 4. Seconde PCR de l'adolescent réalisée sur l'aliquote de la première PCR.
Courbe verte : amplification du gène contrôle présent sur les muqueuses respiratoires.
Courbes rouge et jaune : amplification de gènes du SARS-CoV-2.



Test négatif avec 20 µL d'aliquote.

Test positif avec 200 µL d'aliquote.

Figure 5. TROD-SC-2 de l'adolescent réalisés sur l'aliquote de la première PCR.

Le test de diagnostic rapide a donc une excellente sensibilité dans les premiers jours de la maladie, comme en témoigne la positivité rapide du test réalisé chez la mère, mais moins bonne lorsque la quantité de virus diminue. Une positivité rapide du test et un trait intense plaident pour une charge virale élevée.

La négativité du TROD quand la quantité de liquide provenant de l'aliquote est faible et sa positivité quand elle est plus importante confirment à la fois que la sensibilité de ces tests est très dépendante de la quantité d'antigènes et que l'évaluation des TROD sur des aliquotes, telle qu'elle a été réalisée à l'Assistance publique ou dans d'autres structures, la sous-estime.

Cela doit faire relativiser les évaluations faites dans les différents hôpitaux à partir des aliquotes de RT-PCR concluant à des sensibilités non optimales, les résultats étant dépendants de la quantité d'antigènes, elle-même liée au volume d'aliquote utilisé.

Ces TROD-SC-2 sont donc probablement plus sensibles, même avec des charges virales un peu plus faibles, qu'il ne l'a été suggéré jusqu'à présent.

Spécificité et sensibilité des TROD-SC-2

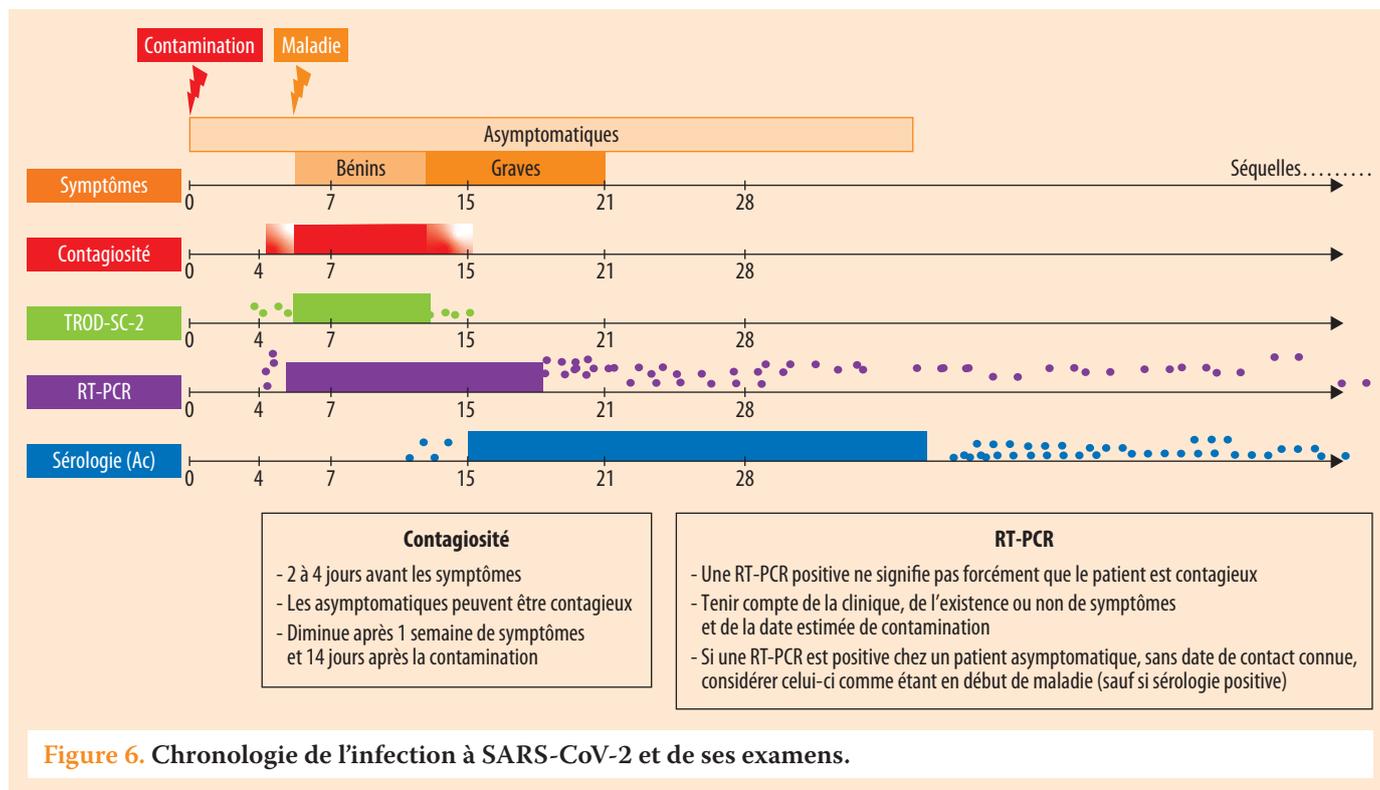
Les TROD-SC-2 sont basés sur la même technologie que celle utilisée depuis quarante ans pour les tests de diagnostic rapide de grosseur, d'angine ou de grippe, les antigènes ciblés étant ceux spécifiques du SARS-CoV-2. Ils ne nécessitent aucune installation particulière, sont extrêmement simples à réaliser et donnent des résultats en quelques minutes. Enfin, le coût des réactifs est 4 fois inférieur à celui des RT-PCR.

En pratique clinique, après la préparation initiale et le prélèvement nasopharyngé (geste très simple à réaliser en moins de 2 mn), le test se positive très rapidement, en moins de 5 mn (le plus souvent en moins de 2 mn!) pour la grande majorité des patients. En cas de test négatif au bout de 5 mn, il faut cependant attendre la quinzième minute pour affirmer la négativité, ce qui n'empêche pas de terminer la consultation et de demander au patient d'attendre le résultat, soit à l'extérieur du cabinet, soit seul dans une salle d'attente dédiée, et ce toujours en respectant scrupuleusement les gestes barrières.

Les premiers tests disponibles, courant avril 2020, ont démontré leur spécificité (un test positif affirmant l'infection de façon quasi certaine) mais présentaient une sensibilité inférieure à celle des RT-PCR. Les TROD-SC-2 actuels, tout aussi spécifiques que les premiers, sont plus sensibles mais restent néanmoins moins sensibles qu'une RT-PCR [5, 6].

La quantité d'antigènes viraux est l'élément essentiel de sensibilité des TROD-SC-2. Cette quantité est dépendante du stade de la maladie (*figure 6*) et de la qualité du prélèvement :

- pour des charges virales élevées, la sensibilité avoisine 100 %, mais elle chute rapidement pour les charges virales plus basses (traduites par un nombre de cycles en RT-PCR > 30) [7, 8]. Or, la charge virale est très élevée dès le début des symptômes mais diminue rapidement après le quatrième jour ;
- la qualité du prélèvement est essentielle et représente le point délicat de la technique, puisque les résultats, en terme de sensibilité (possibilité de faux négatif), dépendent presque exclusivement de la quantité de virus présents. La quantité de virus étant moins importante dans la salive, la majorité des études ont été réalisées à partir de prélèvements nasopharyngés.



La question de la quantité d'antigènes viraux se pose moins avec les RT-PCR, qui amplifient les gènes viraux recherchés : un prélèvement de qualité médiocre ou moyenne se traduit, pour une RT-PCR, par un nombre plus élevé de cycles nécessaires pour détecter la présence de virus, mais par un résultat qui passe de la zone positive à la zone négative pour un TROD-SC-2.

Les décisions de la HAS

Aujourd'hui, la HAS propose que les TROD-SC-2 soient uniquement utilisés chez les sujets symptomatiques, lors des quatre premiers jours de symptômes (charge virale élevée), et qu'ils soient réalisés par un professionnel de santé [4]. Très récemment, l'assurance maladie a posé des conditions très restrictives pour la réalisation de ces tests chez un patient symptomatique :

- il doit être impossible de réaliser une RT-PCR sous 48 h ;
- le patient doit être âgé de moins de 65 ans et ne doit pas présenter de facteur de risque ;
- le test doit être réalisé moins de 4 jours après le début des symptômes.

Les deux premières restrictions semblent contre-productives et responsables d'une perte de temps dommageable. En effet, si le patient est symptomatique, quels que soient son âge ou ses facteurs de risque, un résultat positif est une information essentielle à obtenir immédiatement, car la spécificité proche de 100 % affirme sans ambiguïté le diagnostic de maladie à SARS-CoV-2.

Dans le cas d'un patient à risque ayant un TROD-SC-2 négatif, le test RT-PCR sera prescrit en ambulatoire afin d'exclure le diagnostic (figure 1, p. 2).

1. Wu KJ. 'It's kitchen sink time': fast, less-accurate Coronavirus tests may be good enough. *New York Times*, August 6, 2020.

2. Tromberg BJ et al. Rapid scaling up of Covid-19 diagnostic testing in the United States - The NIH RADx Initiative. *N Engl J Med* 2020;383:1071-7.

3. Mina MJ et al. Rethinking Covid-19 test sensitivity - A strategy for containment. *N Engl J Med* 2020 Sep 30. doi : 10.1056/NEJMp2025631.

4. HAS. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/synthese_tests_antigeniques_vd.pdf.
5. Kontou PI et al. Antibody tests in detecting SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:319.
6. Deeks JJ et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection and Covid-19: accuracy of signs and symptoms; molecular, antigen, and antibody tests; and routine laboratory markers [Protocol]. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD013596.
7. Fourati S et al. Évaluation de la performance diagnostique des tests rapides d'orientation diagnostique antigéniques SARS-CoV-2. *Évaluation APHP*, septembre 2020.
8. Fafi-Kremer S et al. Évaluation du test antigénique Biosynex®. *Institut virologique de Strasbourg*.
9. Tom MR, Mina MJ. To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. *Clin Infect Dis* 2020 May21; ciaa619.

R. Cohen, R. Touitou et C. Levy déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Ces TROD-SC-2 permettraient ainsi de désengorger les laboratoires d'analyses et d'obtenir des résultats de RT-PCR dans un délai court (24 à 48 h).

Par ailleurs, comment s'assurer de la réalisation d'un test RT-PCR dans les 48 h ? Qui doit chercher ce rendez-vous ? Le médecin en consultation ? Le patient ? Doit-on adresser nos malades dans des centres de prélèvements sans rendez-vous et les faire attendre plusieurs heures à l'extérieur ? Les médecins de soins primaires ont été confrontés à ces situations ces dernières semaines ; forts de leur expérience cauchemardesque pour orienter leurs patients afin d'obtenir des RT-PCR rapidement, ils peuvent affirmer que ces deux critères d'exclusion à la réalisation d'un TROD-SC-2 ne sont pas pertinents et seront surtout source de réelles difficultés lors de la consultation d'un patient symptomatique.

Outre leur intérêt incontestable pour une personne symptomatique ou ayant un contact connu, de nouvelles indications de ces TROD-SC-2 devraient rapidement voir le jour. En effet, il existe une relation entre charge virale et risque de transmission : plus la charge virale d'un patient est élevée (donc TROD-SC-2 positif), plus il est contagieux. Il est donc logique de penser que le patient dont le TROD-SC-2 est négatif (charge virale faible) n'est pas ou est peu contagieux.

Ainsi, ces tests pourraient être réalisés avant l'entrée dans un lieu où le port du masque permanent est difficilement applicable : restaurants, fêtes familiales, voyages en avion, etc. De même, dans de nombreux hôpitaux, tous les patients admis en hospitalisation subissent une RT-PCR et sont considérés comme potentiellement infectés en attendant les résultats. La réalisation d'un TROD-SC-2 pourrait faciliter l'orientation précoce des malades. Cette stratégie gommerait un des défauts des RT-PCR, qui restent positives alors même que les sujets ne sont plus contagieux [9].

Il est donc urgent de ne plus perdre de temps et de mettre ces TROD-SC-2 à disposition des médecins, infirmiers et pharmaciens, en modifiant leurs conditions de réalisation.