



NOVEMBRE 2020

Newsletter #15

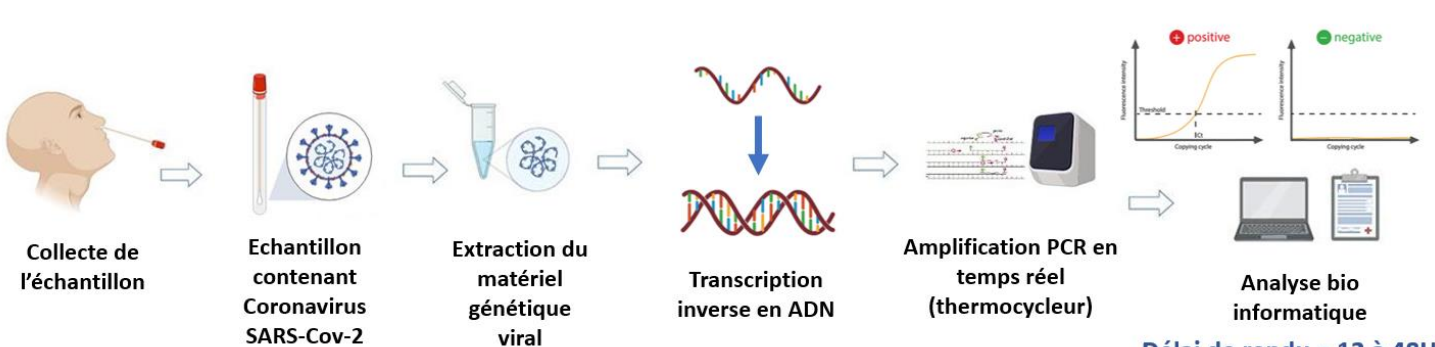
Rédaction : Dr G. JACOB
Médecin biologiste
geraldine.jacob@bioexcel.fr

Focus sur les tests antigéniques rapides Covid-19

Dans l'arsenal de la lutte anti Covid-19 « tester, alerter, protéger », les pouvoirs publics ont souhaité introduire **les tests antigéniques en complément des tests RT-PCR**. Comme les tests RT PCR classiques, ils se font sur un **prélèvement nasopharyngé obtenu par voie nasale avec un écouvillon**.

Quelles sont les indications, les limites d'utilisation et les précautions à prendre avec ces nouveaux tests ? Nous vous proposons une revue des connaissances actuellement disponibles sur ce dispositif d'orientation diagnostique.

PCR : amplification et détection de **l'ARN viral** du SARS-Cov-2

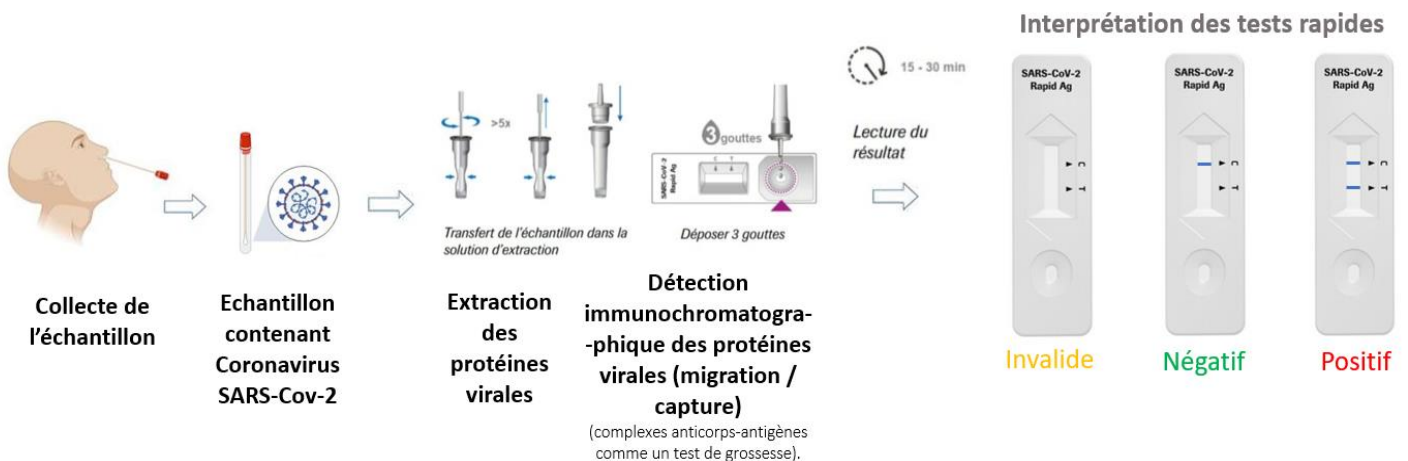


Délai de rendu = 12 à 48H

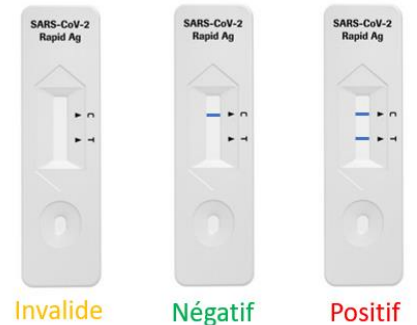
- Dépend du volume à traiter
- Dépend du site analytique (sur place ou sous traité)

Technique diagnostique de référence entre J-2 et J7/10 (détection possible jusqu'à 60 jours post infection)

Tests rapides antigéniques : détection de **particules protéiques virales** du SARS-CoV-2



Interprétation des tests rapides



15 - 30 min

Lecture du résultat

Invalide **Négatif** **Positif**

Les indications de l'arrêté du 16/11/2020

Les professionnels autorisés à réaliser, interpréter et à rendre les résultats des tests rapides antigéniques dans une logique de dépistage individuel type "point-of-care" sont : les médecins, les pharmaciens et les IDE, avec une collaboration si nécessaire. Ils peuvent être appuyés par les personnes autorisées à réaliser des prélèvements nasopharyngés (article 25 - IV et V - arrêté du 10 juillet 2020 modifié par l'arrêté du 16 octobre 2020), qui sont alors placées sous leur responsabilité.

1. Patients **symptomatiques récents** : en priorité

Les tests antigéniques sont **prioritairement réservés aux patients symptomatiques dans les 4 premiers jours suivant l'infection**. La référence à l'âge et aux risques de formes graves (au sens du HCSP) nécessitant de recourir préférentiellement à la PCR a été supprimée, de même que la condition d'accès aux tests RT-PCR dans un délai inférieur à 48h préconisé initialement par la HAS.

2. Patients **asymptomatiques** : en option, de manière ciblée, sauf personnes contacts et cluster

"A titre subsidiaire, lorsque les professionnels de santé l'estiment nécessaire dans le cadre d'un diagnostic, ces tests peuvent être utilisés pour des personnes **asymptomatiques, à l'exclusion des personnes contacts et des personnes identifiées au sein d'un cluster".**

Dans le cadre d'opérations de dépistage collectif, organisées par l'employeur ou une collectivité publique, la HAS reconnaît l'utilité des tests antigéniques rapides pour « les personnes qui vivent, travaillent ou étudient dans des lieux confinés, qui favorisent la transmission du virus à un grand nombre de personnes (universités, abattoirs, personnels des Ehpad, aéroports, établissements pénitentiaires...) après déclaration de l'opération de dépistage au représentant de l'Etat dans le département.

Les aspects réglementaires

Les professionnels de santé autorisés à pratiquer les tests antigéniques doivent remplir diverses obligations (arrêté du 16/10/20).

Obligation de formation

Comme pour les PCR, un prélèvement inadéquat peut fortement influencer la qualité du résultat et nécessite la formation du préleveur afin de recueillir une **cellularité de la sphère naso pharyngée suffisante**.

Obligation vis-à-vis des personnes testées

Après avoir vérifié les critères d'éligibilité au TROD antigénique, l'opérateur doit :

- informer la personne des **avantages et des limites du test antigénique** ; et recueillir son **consentement libre et éclairé**.

Obligation en termes de locaux et de matériel

La réalisation des TROD antigéniques exige notamment :

- des locaux adaptés, notamment un espace de confidentialité pour mener l'entretien préalable ;
- des EPI, du matériel et consommables permettant la désinfection des surfaces
- un circuit d'élimination des déchets d'activité de soins à risque infectieux

Obligation de qualité

Conformément aux annexes II et III de l'arrêté du 1er août 2016 (arrêté autorisant les TROD), les professionnels de santé assurant les tests rapides antigéniques s'engagent à rédiger et respecter une procédure d'assurance qualité précisant

- Les modalités de recueil, de transfert et de stockage des données recueillies, en conformité avec la réglementation sur la confidentialité des données,
- Les modalités de prélèvement, de réalisation du test et son interprétation, dans le respect des règles d'hygiène et de sécurité et des préconisations du fabricant,
- Les modalités de traçabilité de l'ensemble des opérations (identification de la personne dépistée, celle du professionnel préleveur et ayant réalisé le TROD, la date et l'heure du prélèvement et de la réalisation du test, le numéro de lot du TROD utilisé doivent être enregistrés pour garantir la traçabilité exigée)
- Le renvoi éventuel vers le Médecin Traitant dès lors que la personne testée est positive
- La remise d'un document de traçabilité de la réalisation du test quel que soit le résultat du test

Il est nécessaire de respecter ces précautions car un traitement manuel est toujours source d'erreur, d'inversion de résultat, d'erreur d'interprétation, etc... Les laboratoires ont progressivement éliminé toutes manipulations manuelles car elles étaient à l'origine de 90% des erreurs de résultats. L'automatisation, les connexions informatiques, les procédures qualité ont permis d'éliminer (ou de sécuriser) le traitement des données, rendant les résultats plus fiables et permettant une traçabilité totale.

Les données scientifiques disponibles sur les tests rapides antigéniques

Il existe actuellement **47 références de tests rapides antigéniques commercialisés** consultable sur <https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>

Pour garantir un niveau de fiabilité suffisant, la HAS a défini des **seuils minimaux de performance par rapport aux tests PCR de référence**:

- une sensibilité clinique $\geq 80\%$ (pour limiter le nombre de faux négatifs) ;
- une spécificité clinique $\geq 99\%$ (pour s'assurer que les cas positifs soient bien des cas de COVID-19 et pas d'autres virus respiratoires saisonniers).

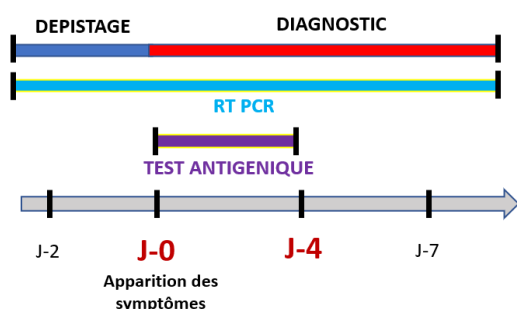
Une grande hétérogénéité de fiabilité suivant les tests, sans évaluation par le CNR (Centre National de Référence)

Contrairement aux tests rapides sérologiques et réactifs de PCR ayant bénéficié d'une évaluation par le CNR, aucun test rapide antigénique n'a encore été évalué et validé par celui-ci. Les performances diagnostiques des tests rapides relèvent de l'unique responsabilité du fabricant, suivant des standards qui leur sont propres, en parallèle du marquage CE.

Un test peu sensible, dépendant fortement de la charge virale, mais relativement spécifique

Efficacité prouvée chez les patients symptomatiques avec une forte excrétion virale, soit dans les premiers jours d'apparition des symptômes.

Risque de faux négatifs (non détection des faibles excréctions virales (état pré symptomatique ou après 5 jours d'évolution) ou du fait d'un prélèvement mal exécuté : un test positif permet a priori de poser le diagnostic avec certitude...mais à contrario, un résultat négatif ne sera pas concluant et devra être interprété avec toute la prudence nécessaire.



Méta analyse des études cliniques sur performances diagnostiques de 6 tests rapides antigéniques (laboratoire de Virologie Henri-Mondor (AP-HP, Université Paris-est-Créteil, et INSERM) 29/09/20.

- ✚ **Sensibilité en moyenne de l'ordre de 66 à 74 % pour des charges virales significatives définies comme ≤ 33 Ct en PCR**
- ✚ **Spécificité entre 93 et 100% suivant les tests évalués**

Exemple : test antigénique Panbio Covid-19 Ag Rapid Test

Par rapport à un test PCR, la sensibilité dans les 7 jours suivant l'apparition de symptômes a été en moyenne de l'ordre de 65 % :

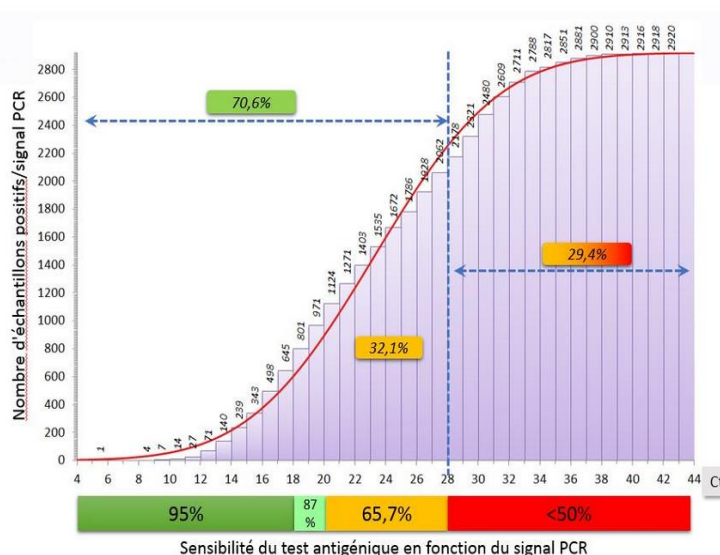
- environ 80 % au cours des 3 premiers jours de symptômes
- 50 % au cours des 4 jours suivants : **1 patient sur 2 ne sera donc pas diagnostiqué par un test rapide après 4 à 5 jours d'évolution des symptômes**
- Moins de 40% de sensibilité globale pour les patients asymptomatiques

=> on constate donc un **relative divergence** entre ces résultats et la sensibilité « globale » de 93 % rapportée par le fabricant (qui en réalité correspond à des Ct forts <25 en PCR).

Analyse de la Société française de Microbiologie (SFM)

Analyse d'environ 3000 échantillons de PCR positives (Drive, consultation SAU) : permet d'objectiver la proportion de manquer un diagnostic du fait d'un signal faible en PCR (Ct élevé) par rapport à l'utilisation d'un test moléculaire (ici test rapide antigénique Abbott) dans des conditions réelles de diagnostic.

Pourcentage d'échantillons distribués selon la sensibilité du test antigénique



Rendu des résultats



Le professionnel de santé doit compléter et remettre au patient un document de traçabilité de la réalisation du test quel que soit le résultat du test et des explications adaptées à sa situation.

Résultat positif

Résultat fortement en faveur d'une infection virale à SARS Cov-2, en tenant compte de la **spécificité intrinsèque du test utilisé** (risque de faux positif).

- ⇒ Le professionnel de santé procède à l'explication immédiate de l'ensemble des mesures à prendre (explication de la contagiosité, de la durée d'isolement nécessaire, du strict respect des gestes barrières, évaluation des situations devant faire l'objet d'une vigilance particulière) et l'initiation du contact tracing. Le médecin traitant doit être prévenu le cas échéant.

Résultat négatif

Résultat négatif, ne pouvant exclure formellement le diagnostic d'infection virale à SARS-Cov-2. Il reste nécessaire de respecter strictement les gestes barrières et de rester vigilant sur le risque **d'un éventuel niveau de contagiosité non détecté** par le test rapide.

En cas de symptômes évocateurs, il est recommandé de confirmer ce résultat par un examen de détection du génome du Sars-CoV-2 par RT-PCR.



À l'issue de la réalisation d'un test antigénique, certains patients diagnostiqués positifs peuvent vouloir se déclarer immédiatement comme cas positif dans l'**application TousAntiCovid** (sans attendre l'envoi du QR Code par mail ou SMS, si les données sont renseignées sur la plateforme par les professionnels de santé ayant réalisé le test).

- ⇒ Génération code à 6 caractères d'une validité de 60 minutes via l'interface Pro-TousAntiCovid, accessible depuis Pro Santé Connect avec la carte CPS ou e-CPS

Déclaration à la plateforme SI-DEP



Depuis le lundi 16/11/20, le **remboursement des tests rapides est subordonné à la transmission des résultats négatifs comme positifs** dans le **système dénommé « SI-DEP IV »** via le dispositif « Pro Santé Connect » (identification via e-CPS) dans **un délai maximal de 24h après l'opération.**

Synthèse

Le laboratoire Bioexcel n'effectue pas de tests rapides antigéniques manuels sur ses sites. Doté d'une nouvelle plateforme PCR automatisée, nous disposons actuellement d'une capacité d'environ **300 tests par jour sur place, d'une externalisation possible en cas de dépassement et d'une organisation rodée avec une priorisation des patients symptomatiques et cas contacts, dans un parcours différencié au sein de nos différents sites.** Nos délais de rendu moyen des résultats pour les examens non externalisés sont de 12 à 24H. Au pic de la 2^{ème} vague, nos délais de rendez-vous ont augmenté (plusieurs jours) mais un retour à la normale à J+1 de la demande de rendez-vous est à présent observé.

Nous estimons que les **tests rapides antigéniques sont un outil complémentaire à la PCR qui devraient pouvoir bénéficier d'une évaluation indépendante de leurs performances analytiques par le CNR** (comme en ont bénéficié les autres tests diagnostiques Covid-19 PCR et sérologique) **pour une utilisation éclairée dans une situation clinique définie en termes de sensibilité et spécificité diagnostique.**

Les tests antigéniques sont un outil intéressant pour déterminer prioritairement et rapidement un niveau important de contagiosité à SARS-Cov-2 pour des patients présentant des symptômes < 4 jours, notamment lorsque les capacités PCR sont dépassées localement en termes de délai de rendez-vous et de rendu, ou dans **des situations d'urgence** afin d'isoler ou de trier rapidement des patients en contexte hospitalier ou de **testing de professions exposées/situations à risque.**

Il est par ailleurs recommandé d'orienter rapidement les patients **suspects cliniquement de Covid-19 avec test antigénique négatif ou douteux vers un laboratoire afin de réaliser un test PCR de certitude.**

Avec une sensibilité et spécificité imparfaite, l'utilisation sur les patients asymptomatiques doit être prudente, ce qui a fondé l'avis de la HAS ne le recommandant pas pour les sujets contacts ou les dépistages de masse (sensibilité globale de seulement 50 % des tests antigéniques par rapport à la PCR dans ces situations).

L'information du patient est plus que jamais capitale quant à la performance des tests pratiqués et sur la conduite à tenir suivant le résultat obtenu.

Références

Arrêtés ministériels

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042430864>

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042430920?r=AdE6hdXMdl>

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042525251>

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042469123>

Recommandations HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212125/fr/covid-19-la-has-positionne-les-tests-antigeniques-dans-trois-situations

Revue rapide HAS tests de détection antigénique Sars-CoV-2 / 8 octobre 2020

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/synthese_tests_antigeniques_vd.pdf

Etude SFM

<https://www.sfm-microbiologie.org/2020/11/09/analyse-des-valeurs-de-ct-obtenues-sur-environ-3000-ecouvillons-naso-pharynges-detectes-positifs-pour-au-moins-un-gene-du-sars-cov-2-et-analyses-au-chu-de-rennes-entre-juin-et-octobre-2020/>

Évaluation CHU Henri Mondor

https://www.aphp.fr/sites/default/files/rapport_trod_antigene_covid_hmn_-_29_septembre_2020.pdf

Evaluation du test antigénique Abbott dans un cluster (Lyon)

<https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/10/Evaluation-du-Test-Antige%CC%81nique-ABBOTT-SARS-CoV-2-Final.pdf>

Article VIDAL (20/10/2020)

https://www.vidal.fr/actualites/26039/depistage_de_la_covid_19_les_trod_antigeniques_desormais_autorises_en_ville/?cid=eml_001183

Article revue prescrire (30/10/2020)

<https://www.prescrire.org/fr/203/1845/60329/0/PositionDetails.aspx>

Outil d'estimation statistique de la fiabilité des tests en fonction de la prévalence, sensibilité et spécificité

<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1808>