



Tests de diagnostic rapide : Intérêt, limites et place dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19 en Tunisie

Rapid diagnostic tests : Pros, cons and potential use in the COVID-19 management in Tunisia

Mouna Jameleddine Chtioui¹, Hela Grati¹, Nabil Harzallah¹, Marie Christine Odabachian Jebali¹, Abdelhalim Trabelsi², Mélika Ben Ahmed³, Lamia Thabet⁴, Salma Mhalla⁵, Mohamed Ben Moussa⁶, Taieb Messaoud⁷, Habiba Ben Romdhane⁸, Adnene Toumi⁵, Chokri Hamouda^{1,8}

1-Instance nationale de l'évaluation et de l'accréditation en santé

2-Hôpital universitaire Sahloul Sousse, Faculté de pharmacie de Monastir

3-Institut Pasteur de Tunis, Faculté de médecine de Tunis

4-Centre de Traumatologie et Grands brûlés Ben Arous, Faculté de médecine de Tunis

5-Hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir, Faculté de Médecine de Monastir

6-Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis, Faculté de pharmacie de Monastir

7-Hôpital d'enfants Béchir-Hamza Tunis, Faculté de pharmacie de Monastir

8- Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

RÉSUMÉ

Objectifs : Le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 est un enjeu majeur de santé publique. Dans un contexte de capacité limitée de diagnostic à travers la technique de référence (RT-PCR en temps réel), de nombreux fabricants ont développé des tests de diagnostic rapide (TDR). Bien que très prometteurs en théorie, ces tests ont soulevé beaucoup d'interrogations. Cet article est une revue rapide de la littérature qui fait le point sur les types de TDR, leur intérêt, leurs limites et les indications potentielles proposées par un groupe multidisciplinaire d'experts.

Méthodes : Une revue de la littérature a été effectuée sur des sites d'organismes internationaux, d'instances gouvernementales et sur la base de données INAHTA, complétée par une recherche d'articles scientifiques jusqu'au 1er juin 2020. La synthèse des données a été soumise à un panel d'experts pour émettre des recommandations.

Résultats : Les TDR à base de détection d'antigènes et d'anticorps présentent des problèmes de sensibilité et de spécificité. Peu de rapports de validation sont publiés dans la littérature scientifique. Les organismes internationaux les recommandent uniquement dans un contexte de recherche en attendant plus de preuves sur leur performance et leur validité. Les TDR basés sur la détection d'anticorps ne sont pas appropriés pour le diagnostic précoce de la COVID-19. Toutefois, des tests validés et spécifiques pourraient amener une information diagnostique complémentaire aux tests moléculaires.

Conclusion : En attendant plus de preuves, le panel recommande l'utilisation des TDR en parallèle avec la RT-PCR dans un but d'évaluation et à l'échelle communautaire à des fins de recherche.

Mot clés : Tests de diagnostic rapide, COVID-19, SARS-CoV-2

SUMMARY

Objectives : Diagnosis of SARS-CoV-2 infection is a major public health issue. In a context of limited diagnostic capacity with the reference technique (real-time RT-PCR), many manufacturers have developed rapid diagnostic tests (RDTs). Although very promising in theory, these tests have raised many questions. This article is a rapid review that synthesizes data regarding different types of available RDTs, their performance, their limits and their potential indications in Tunisia as proposed by a multidisciplinary group of experts.

Methods : A literature review was carried out on the websites of international organizations, governmental bodies and on INAHTA database, completed by a search of relevant scientific articles up to 1 June 2020. The synthesis of the data was submitted to a panel of experts to propose recommendations for the Tunisian context.

Results : RDTs based on the detection of antigens and antibodies have sensitivity and specificity related issues. Few validation reports are published in the scientific literature. Pending more evidence on their performance and validity, several international organizations recommend their use only for research purposes. TDRs based on antibody detection are not appropriate for the early diagnosis of COVID-19. However, validated and specific tests could provide complementary diagnostic information to reference tests.

Conclusion : Pending further evidence, the panel recommends the use of RDTs mainly for research purposes at the community level.

Key words : Rapid diagnostic tests, COVID-19, SARS-CoV-2

Correspondance

Mouna Jameleddine Chtioui

Instance nationale de l'évaluation et de l'accréditation en santé / Faculté de Médecine de Tunis

monajameleddine@gmail.com

INTRODUCTION

Le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 est un enjeu majeur de santé publique. En Tunisie, la confirmation de la contamination est effectuée par diagnostic moléculaire, RT-PCR en temps réel, considéré comme la technique de référence. Cette technique nécessite des laboratoires bien équipés (Poste microbiologique de niveau 2), un personnel hautement qualifié et plusieurs types de réactifs [1]. Toutefois, la capacité de dépistage à travers cette méthode reste limitée. C'est dans ce contexte que de nombreux tests de diagnostic rapide (TDR) ont été développés et commercialisés pour faciliter et élargir le diagnostic de l'infection. La Fondation FIND (*The Foundation for Innovative New Diagnostics*), compile une liste des tests disponibles sur le marché ou en cours de développement [2]. Ces TDR sont basés soit sur la détection des protéines virales dans des échantillons respiratoires, soit sur la détection d'anticorps dans le sang ou le sérum, en réponse à l'infection [1]. Bien que très prometteurs en théorie, ces tests ont soulevé beaucoup d'interrogations. Cet article est une revue de la littérature qui fait le point sur les différents TDR, leur intérêt, leurs limites et leur place potentielle dans la gestion de la crise actuelle. Des recommandations ont été également émises pour le contexte Tunisien par un groupe multidisciplinaire d'experts [3].

MÉTHODES

Une revue de la littérature a été effectuée sur la base de données INAHTA (réseau international des agences d'évaluation des technologies de santé), les sites d'organismes internationaux, d'agences réglementaires, d'agences d'évaluation des technologies de santé et d'organismes de recherche, complétée par une recherche d'articles scientifiques pertinents jusqu'à la date du 1er juin 2020. L'extraction des données à partir des documents retenus a été faite par trois méthodologistes de l'INEAS. Une synthèse des données a été soumise à un groupe d'experts représentant l'Institut Pasteur de Tunis, la Direction Générale de la Santé Militaire, la Société Tunisienne de Biologie Clinique et la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse afin d'enrichir le document en fonction de leurs domaines d'expertise, et d'émettre des recommandations pour faciliter la prise de décision en Tunisie.

RÉSULTATS

Quinze documents ont été retenus, dont dix d'instances gouvernementales (Food and Drug Administration (FDA), Center for Disease Control and Prevention (CDC), Santé Canada, Australian government, public health laboratory network, Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies (CDC chinois), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et la Haute Autorité de Santé (HAS)), deux d'organismes internationaux (OMS et ECDC) ainsi que deux autres documents d'organismes de recherche (Center for evidence-based medicine of Oxford et Institute for Tropical Medicine) [4-17].

A la lumière des ressources consultées, la RT-PCR en temps réel reste la technique de référence pour le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 [4-19]. Les données scientifiques disponibles concernant la place et l'utilité des TDR dans la prise en charge de la COVID-19 sont limitées et doivent être considérées avec prudence. Il y a des enjeux en termes de qualité et d'utilité et un manque de données sur leur performance en milieu clinique. Peu de rapports de validation sont publiés dans la littérature scientifique.

Des tests rapides basés sur la détection d'anticorps et un premier test rapide basé sur la détection d'antigènes viennent d'obtenir une autorisation d'utilisation en urgence de la FDA. Toutefois, les organismes internationaux dont l'OMS et l'ECDC jugent que ces tests présentent des problèmes de sensibilité (surtout dans les 7 à 10 premiers jours de la maladie) et de spécificité (même si elle est généralement plus élevée que la sensibilité) [4]. Ils les recommandent uniquement dans un contexte de recherche en attendant plus de preuves sur leur performance et leur validité. Des dizaines de TDR ont également obtenu le marquage CE selon l'ECDC et FIND [1,15]. Toutefois, ce marquage est fait conformément à la directive 98/79/CE qui se base sur l'auto-déclaration du fabricant et non conformément à la nouvelle directive UE 2017/746 (qui est plus stricte et sera en vigueur à partir de 2022) [18].

Les TDR basés sur la détection d'anticorps ne sont pas appropriés pour le diagnostic précoce de la COVID-19, vu que les anticorps deviennent le plus souvent détectables 1 à 3 semaines après l'apparition des symptômes [19]. Des tests sérologiques validés et spécifiques au nouveau coronavirus pourraient amener une information diagnostique complémentaire aux tests moléculaires ; Ils pourraient être utiles pour établir une exposition passée,

détecter une infection à un stade avancé (lorsque le virus ne peut plus être détecté par technique moléculaire), ou apprécier la prévalence des infections asymptomatiques etc. Ces TDR ont des réactions anticorps/antigènes similaires à celles de leurs homologues ELISA ou IFA, mais contrairement à eux, ils ne permettent pas la quantification des anticorps et sont plus susceptibles de donner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs. Afin de minimiser les résultats faussement positifs avec ces tests, le CDC recommande de tester les populations et les individus ayant une probabilité élevée d'exposition antérieure au SARS-CoV-2. Il propose également d'utiliser deux tests indépendants séquentiellement lorsque le premier test donne un résultat positif, quand la valeur prédictive positive attendue d'un seul test est faible [6]. Certaines inquiétudes persistent également quant à la promotion commerciale des TDR. Plusieurs TDR falsifiés et/ou comportant des dossiers techniques incomplets, voire même frauduleux ont été signalés. D'autres TDR sont déclarés et vendus comme des autotests sans respect de la réglementation spécifique qui est plus sévère que celle de la catégorie à usage professionnel. Il est attendu que ces pratiques soient plus fréquentes dans les pays où la

réglementation concernant les tests n'est pas robuste. Le recours à la liste de tests approuvés par l'OMS (liste d'utilisation d'urgence) est donc recommandé.

La problématique de l'abandon des gestes barrières de la part des personnes se considérant faussement protégées (ayant eu recours à des TDR non validés scientifiquement par exemple) pourrait représenter un risque collectif majeur. Le problème d'accès aux tests et la hiérarchisation populationnelle pourrait également représenter un risque sociétal, compte tenu du risque de perception d'inégalité d'accès pour les personnes jugées non prioritaires ou avec un accès limité aux tests.

RECOMMANDATIONS

Au vu des données préalablement discutées et afin d'optimiser les ressources limitées du pays, le panel d'experts a proposé un ensemble d'indications pour les TDR à l'échelle individuelle et à l'échelle communautaire sous réserve qu'ils soient validés et que les TDR antigéniques soient utilisés dans un laboratoire de biologie avec les mêmes conditions de sécurité que la RT-PCR (Tableau 1).

Tableau 1 : Indications proposées par le panel d'experts pour les Tests de diagnostic rapide en Tunisie

A l'échelle individuelle	Patients symptomatiques	<ul style="list-style-type: none"> Les TDR antigéniques peuvent être, en l'absence de tests moléculaires rapides, utiles pour les patients suspects se présentant aux urgences : <ul style="list-style-type: none"> - Si le test est positif, il sera recommandé de diriger le patient vers le circuit COVID-19. - Si le test est négatif, une RT-PCR s'impose Les TDR sérologiques peuvent être utiles en cas de forte suspicion clinique chez les patients avec RT-PCR négative ou si les symptômes ont débuté depuis plus d'une semaine, en complément de la RT-PCR
	Patients asymptomatiques	<ul style="list-style-type: none"> Dans le cas d'un patient se présentant pour un acte invasif, il serait utile de faire les deux tests : <ul style="list-style-type: none"> -Si l'un des deux est positif, un complément d'exploration sera nécessaire -Si les deux tests sont négatifs, l'acte pourra être réalisé tout en respectant les mesures de protection car la négativité de ces deux tests n'élimine pas totalement le risque d'infection
A l'échelle communautaire		<ul style="list-style-type: none"> Une stratégie de test systématique et exhaustive de la totalité de la population ne semblerait pas pertinente. Les potentielles utilisations des TDR basés sur la détection d'anticorps seraient : <ul style="list-style-type: none"> - Les enquêtes de séroprévalence - Les enquêtes sur les foyers en cours et l'évaluation rétrospective du taux d'attaque et de l'étendue d'un foyer. - Le dépistage chez le personnel de santé et les autres catégories socio- professionnelles potentiellement exposées (personnel de service) Les potentielles utilisations des TDR basés sur la détection d'antigènes sont : <ul style="list-style-type: none"> - Le dépistage chez le personnel de santé - Le dépistage chez les autres catégories socio-professionnelles potentiellement exposées (personnel de service) à condition d'avoir accès à un laboratoire muni des règles de sécurité requises - L'utilisation en parallèle avec la RT-PCR dans un but d'évaluation

TDR : tests de diagnostic rapide RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

CONCLUSION

En attendant plus de preuves sur la performance et l'utilité des TDR, le panel d'experts recommande leur utilisation en parallèle avec la RT-PCR dans un but d'évaluation et à l'échelle communautaire à des fins de recherche.

RÉFÉRENCES

1. Thabet L, Mhalla S, Naija H, Jaoua MA, Hannachi N, Fki-Berrajah L et Al. Stratégie du Diagnostic virologique du SARS-CoV-2. *Tunis Med.* 2020;98: 304-8
2. FIND.SARS-CoV-2 diagnostic pipeline [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.finddx.org/covid19/pipeline/>
3. INEAS. Direction de l'Evaluation des Interventions et Technologies de Santé. Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19 | INEAS [Internet]. INEAS; 2020 mai [cité 18 juillet 2020] p. 44. Disponible sur : http://www.ineas.tn/sites/default/files/ineas_place_des_tests_rapides_dans_la_covid19_0.pdf
4. WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
5. FDA. Emergency Use Authorizations. FDA [Internet]. 5 sept 2020 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-useauthorizations>
6. Centers for disease control and prevention (CDC). Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing May 23, 2020 [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
7. Santé canada. Instruments médicaux homologués en vue d'une utilisation contre le coronavirus (COVID-19) - Canada.ca [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/covid-19.html>
8. Australian Government Department of Health. PHLN statement on point-of-care serology testing for SARS-CoV-2 (the virus that causes COVID-19) | [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.health.gov.au/resources/publications/phln-statement-on-point-of-care-serology->
9. China CDC. Laboratory testing for COVID-19 Emergency Response Technical Centre, NIVD under China CDC [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/202003/P020200323390321297894.pdf>
10. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et tests sérologiques. :61. Disponible sur: https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Serologie.pdf
11. HAS. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. 2020[Internet]. [cité 28 avr 2020] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/cahier_des_charges_test_serologique_covid19.pdf
12. HAS. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19.2020 [Internet]. HAS; 2020 [cité 5 mai 2020] p. 37. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf
13. HAS. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. NOTE DE CADRAGE. [Internet]. HAS; 2020 [cité 1 mai 2020] p. 9. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/cadrage_tests_serologiques_covid-19_vf.pdf
14. HAS. Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19 [Internet]. HAS; 18 mai 2020 [cité 21 mai 2020] p. 34. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_tests_serologiques_rapides_covid-19_vd.pdf
15. ECDC. COVID-19 rapid risk assessment coronavirus disease 2019 eighth update 8 avril 2020 [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-eighth-update-8-april-2020.pdf>
16. CEBM. Molecular and antibody point-of-care tests to support the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 [Internet]. CEBM. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cebm.net/covid-19/molecular-and-antibody-point-of-care-tests-to-support-the-screening-diagnosis-and-monitoring-of-covid-19/>
17. Institute of Tropical Medicine. COVID-19 Rapid Diagnostic Tests: use in low resource settings [Internet].; 2020 avr [cité 11 mai 2020] p. 7. Disponible sur: <https://www.itg.be/E/Article/guidance-on-the-use-of-covid-19-rapid-diagnostic-tests>
18. ECDC. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA [Internet]. p.3. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-rapid-testsituation-for-COVID-19-diagnosis-EU-EEA.pdf>
19. WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020 [Internet]. [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>