Article original

Ann Biol Clin 2021 ; 79 (2) : 168-75

Analyse rétrospective des performances du test de détection rapide antigénique du SARS-CoV-2 comparé au test de référence RT-PCR

Retrospective analysis of the performance of the SARS-CoV-2 rapid antigen detection test compared to the reference RT-PCR test

Mathieu Bernard[1]
Gina Cosentino[2,3]
Laura Pieri[4]
Pierre Zachary[5]
Michael Buser[6]
Laurent Kbaier[4]
Jean-Marc Giannoli[7]

[1] BioLittoral-Biogroup, Plateau technique la Bastide, Sanary-sur-Mer, France

[2] BPO-BioÉpine-Biogroup, Plateau technique Chocolaterie, Levallois-Perret, France

[3] UMR 1173 Inserm, Université Paris-Saclay - UVSQ, Montigny-le-Bretonneux, France

[4] BioEsterel-Biogroup, Plateau technique de Mouans-Sartoux, France

[5] CAB-Biogroup, Plateau technique des Poteries, Strasbourg, France

[6] Biolam-LCD-Biogroup, Saint-Denis, France

[7] Dyomedea-Neolab-Biogroup-Plateau technique de la Sauvegarde, Lyon, France

Article reçu le 01 mars 2021, accepté le 09 avril 2021

Correspondance : J.-M. Giannoli
<jeanmarc.giannoli@biogroup.fr>

Résumé. *Introduction :* Découvert en 2019 dans la région de Wuhan en Chine, le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) s'est rapidement imposé comme un agent pathogène majeur de morbi-mortalité. Aujourd'hui, la France a mis en place une stratégie de lutte contre ce virus. Elle repose essentiellement sur la réalisation massive de tests virologiques RT-PCR afin d'isoler les patients positifs. Récemment, des tests antigéniques ont été mis à disposition pour aider au diagnostic. Nous avons réalisé une étude rétrospective pour déterminer la sensibilité des tests antigéniques par rapport à la méthode de référence RT-PCR. *Méthode :* Entre le 7 décembre 2020 et le 31 janvier 2021, chaque patient venant dans nos laboratoires pour un test RT-PCR a été incorporé dans notre étude. Sur 271 649 patients, 4 881 avaient effectué un test antigénique (TDR) dans les 24 heures précédentes. En comparant les données des résultats des deux tests, nous avons déterminé la sensibilité et la spécificité des tests antigéniques. Pour notre analyse, nous avons inclus la durée des symptômes et/ou les valeurs de Cycles threshold (Ct) dans nos paramètres. *Résultats :* La sensibilité des TDRs comparée à toutes les RT-PCR positives est de 56 %. Nous montrons une corrélation positive entre la durée des symptômes et la diminution de la charge virale nasopharyngée. À partir de ces données, nous avons pu déterminer que la sensibilité des TDRs diminue très rapidement après l'apparition des symptômes contrairement à la charge virale estimée en RT-PCR. En effet, 24 heures après l'apparition des symptômes la sensibilité des TDRs passe de 74 % à 60 %. En incluant les valeurs de Ct dans nos paramètres, nous avons montré que malgré une charge virale élevée et des symptômes datant de moins de 7 jours, la sensibilité des TDRs est de 66 %. Malgré les difficultés inhérentes au taux élevé de patients asymptomatiques parmi les porteurs de SARS-CoV-2, nous avons estimé une spécificité des TDR de 93 %. *Conclusions :* Les performances en termes de sensibilité et de spécificité du TDR évaluées sur le terrain sont inférieures à celles rapportées par les fabricants, ce qui soulève plusieurs questions. Quel est l'impact de résultats rendus faussement négatifs pour les patients ayant une charge virale élevée ? Les mesures appliquées sont-elles suffisantes pour prévenir l'épidémie ?

Mots clés : *SARS-CoV-2, RT-PCR, diagnostic, test de détection rapide antigénique, sensibilité, spécificité, symptômes, valeur de Cycles Treshold*

Abstract. *Background:* Discovered in 2019 in the region of Wuhan, China, the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) rapidly established itself as a major pathogenic agent of morbidity and mortality. France has implemented a strategy to fight this virus which relies essentially on widespread RT-PCR virological testing in order to isolate positive patients. Antigenic tests

doi:10.1684/abc.2021.1641

Pour citer cet article : Bernard M, Cosentino G, Pieri L, Zachary P, Buser M, Kbaier L, Giannoli JM. Analyse rétrospective des performances du test de détection rapide antigénique du SARS-CoV-2 comparé au test de référence RT-PCR. *Ann Biol Clin* 2021 ; 79(2) : 168-75 doi:10.1684/abc.2021.1641

have recently been made available to help the diagnostics. We have conducted a retrospective study to determine the sensitivity of these antigenic tests, comparing them to the reference RT-PCR method. *Method:* Between December 7, 2020 and January 31, 2021, each patient we received in our laboratories for an RT-PCR test was enrolled. Out of 271,649 patients, 4,881 had been submitted to an antigenic test (TDR) in the preceding 24 hours. Comparing the data resulting from both tests, we established the sensitivity and the specificity of the antigenic tests. For our analysis we included the parameter of symptom and/or the value of Cycles threshold (Ct) in our parameters. *Results:* The sensitivity of the TDRs compared to all the positive RT-PCR tests is 56%. We further demonstrate the correlation between the symptom duration and the reduction of the nasopharyngeal viral load. Based on this data, we have established that the sensitivity of the TDRs decreases very rapidly after symptom onset, contrary to the estimated viral load in the RT-PCR. Indeed, less the 24 hours after clinical symptom onset, the sensitivity of the TDRs decreases from 74% to 60%. By including the Ct value in our parameters, we have established that, despite a high viral load and clinical symptoms since 7 days or less, the sensitivity of the TDRs is 66%. Although, a high number of asymptomatic patients among carriers of SARS-CoV-2, we have estimated a specificity of 93% for our test. *Conclusions:* Performance in terms of sensitivity and specificity of the TDR, as assessed in practice, are inferior to those given by the manufacturer, which raises several questions. What is the impact of falsely negative results for patients carrying a high viral load? Are the implemented measures sufficient to prevent the epidemic?

Key words : SARS-CoV-2, RT-PCR, diagnosis, rapid antigen detection test, sensitivity, symptoms, specificity, Cycle-Threshold Value

Introduction

Découvert en 2019 dans la région de Wuhan en Chine, le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) s'est rapidement imposé comme un agent pathogène majeur de morbi-mortalité [1]. Il est responsable de diverses pathologies tels que pneumonies, fièvre, symptômes intestinaux affectant toute la population avec un impact plus important sur les personnes âgées et/ou immunodéprimées [2].

Afin de lutter contre l'épidémie de SARS-CoV-2, la France a mis en place une stratégie reposant sur la réalisation massive de tests virologiques. Aujourd'hui, le test RT-PCR reste le test de référence pour le diagnostic et le dépistage du virus compte tenu de ses performances [3]. Son principe repose sur l'amplification de gènes codant certaines protéines virales notamment la 8e protéine (ORF8) et la polymérase virale (RpRd) [4].

Début octobre, le déploiement des tests antigéniques (TDR) a permis de compléter l'arsenal de diagnostic du SARS-CoV-2. La Haute Autorité de santé (HAS) n'a cependant autorisé sur le marché que ceux bénéficiant d'une sensibilité > 80 % et une spécificité > 99 % [5].

Malgré les différentes méthodes de diagnostic, il n'existe, à notre connaissance, aucune étude comparant les performances des TDR par rapport à la RT-PCR recouvrant l'ensemble des processus pré-analytiques, analytiques et post-analytiques des deux examens. Dans ce but, nous avons réalisé une étude rétrospective en nous appuyant sur les tests réalisés au sein des laboratoires Biogroup de la région PACA.

Matériels et méthodes

Cette étude a été réalisée entre le 7 décembre 2020 et le 31 janvier 2021 sur les départements du Var, des Alpes-Maritimes et des Bouches-du-Rhône. Tous les dossiers enregistrés pour un prélèvement nasopharyngé ont été inclus dans notre analyse. Au total, 271 649 patients ont été enregistrés au sein des laboratoires Biogroup afin de réaliser un test RT-PCR pour la recherche du SARS-CoV-2. Seuls les patients pour lesquels le résultat était ininterprétable ou non rendu ont été exclus de notre étude.

Les patients testés sur cette période ont une moyenne d'âge de 46,9 ans (SD : 22,5 ans). Les patients hospitalisés ou en structure de soins représentent 5,3 % des prélèvements.

Les prélèvements antigéniques ont été réalisés par divers professionnels de santé tels qu'infirmiers libéraux, pharmaciens et médecins ne faisant pas partie de nos laboratoires. Les références des réactifs utilisés, les lots, les fournisseurs ainsi que les conditions de réalisation du TDR nous sont donc inconnus. Le résultat du test antigénique, s'il a préalablement été réalisé, est demandé au patient lors de l'enregistrement du dossier quand le patient se présente au laboratoire pour réaliser un test RT-PCR. Seuls les tests antigéniques de moins de 24 h sont pris en compte pour notre étude, soit 4 881 dossiers. Lors de l'enregistrement des dossiers, les renseignements cliniques sont recueillis. Chaque patient doit répondre à un questionnaire à choix multiples concernant ses symptômes et sa durée (asymptomatique, symptomatique ≤ 24 heures, entre 2 et 4 jours, 5 et 7 jours, 8 à 15 jours et < 15 jours). Le type de symptômes n'a pas été recueilli.

Les prélèvements nasopharyngés destinés à la RT-PCR ont été réalisés au sein de nos laboratoires accrédités selon la norme NF EN ISO 15189 (v2012), dans nos centres de prélèvements ou par des IDE externes qualifiées et habilitées. Les prélèvements sont réalisés à l'aide d'un écouvillon puis déchargés dans des milieux de conservation (Kit Lingen Virus sampling tube ou Kit Beijing OriginGene-Tech) dont les performances n'ont pas montré de différences lors de la vérification de méthode. Dès lors, la proportion d'utilisation de ces différents milieux de conservation pour la réalisation des RT-PCR n'est pas prise en compte dans notre étude.

Les ARN viraux sont extraits avec le kit SARS-Cov-2 ELITe MGB Kit (ElitechGroup) et amplifiés par CFX Maestro Bio-rad. Le Mix PCR contient les amorces et les sondes spécifiques pour les séquences des gènes *RdRp* et *ORF8* du SARS-Cov-2 ainsi que les amorces spécifiques de la RNaseP humaine servant de contrôle interne endogène. Un contrôle négatif et positif est ajouté à chaque série d'analyse. Il faut noter que le fabricant a également testé la spécificité du kit en ajoutant divers micro-organismes et notamment deux des coronavirus saisonniers ainsi que le virus SARS-CoV-1. Il n'a pas été montré de différence significative en fonction de la qualité du prélèvement notamment hémorragiques ou muqueux. Ces performances ont été vérifiées et collectées dans un dossier de vérification de méthode.

Le test de référence étant la RT-PCR, dans notre étude, nous considérons les patients dont la RT-PCR et le TDR sont positifs comme vrais positifs (VP), au contraire les patients dont la RT-PCR est positive mais le TDR négatif sont considérés faux négatifs (FN). Les vrais négatifs ont une RT-PCR et un TDR négatif, et les faux positifs un TDR positif mais une RT-PCR négative. Il faut souligner que seuls les TDR effectués dans les 24 h précédent le test RT-PCR sont pris en compte ici.

La sensibilité et spécificité des tests ainsi que l'intervalle de confiance (IC) de chacun sont calculés selon les formules suivantes :

$$Sensibilité\ (Se) = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$Spécifité\ (Sp) = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$ICse_{1-\alpha} = Se \pm N_{\alpha}\sqrt{\frac{Se\,(1 - Se)}{M}}$$

$$ICsp_{1-\alpha} = Sp \pm N_{\alpha}\sqrt{\frac{Sp\,(1 - Sp)}{S}}$$

Pour nos calculs, nous considérerons des intervalles de confiance (IC) à 95 % avec un Nα = 1,96, M correspondant à l'effectif des malades (VP+FN) et S à l'effectif des sujets sains (VN+FP).

$\bar{x}$: moyenne des Ct ; σ : écart type de la moyenne des Ct ; n : nombre de valeurs de Ct inclues dans le calcul.

Résultats

La charge virale nasopharyngée du SARS-CoV 2 diminue quelques jours après l'apparition des symptômes

Afin d'effectuer notre étude de performance entre TDR et RT-PCR, nous avons tout d'abord vérifié la pertinence d'inclure le paramètre de durée des symptômes. Nous avons d'abord vérifié si la valeur des Ct (Cycles threshold) était corrélée à la durée des symptômes [6]. Pour cela, nous avons analysé les valeurs des Ct des gènes *ORF8* et *RdRp* à un temps « t » après apparition de ceux-ci. Nous avons premièrement confirmé que les valeurs de Ct des gènes ORF8 et RdRp sont très proches (*tableau 1*), ce qui est cohérent avec les résultats attendus. Puis, nous avons pu observer que lors de symptômes apparus le jour ou la veille du prélèvement, les valeurs des Ct sont inférieures à 25, quel que soit le gène. De plus, les valeurs des Ct obtenues sont presque similaires entre 1 et 4 jours de symptômes. Au contraire, à partir de 5 jours et jusqu'à 15 jours de symptômes, nous constatons une augmentation importante des valeurs de Ct, qui deviennent supérieures à 25. Cette augmentation est le signe d'une présence plus faible du virus dans les voies respiratoires du patient. De ce fait, cette analyse nous a permis de vérifier que la valeur des Ct obtenue pour les gènes ORF8 et RdRp est bien corrélée positivement avec la durée des symptômes (*figure 1*). De plus, cette analyse

Tableau 1. Tableau récapitulatif des valeurs des Ct en fonction de la durée des symptômes. Ce tableau regroupe les valeurs obtenues pour chaque gène, l'IC 95% et le nombre d'échantillon (n).

Durée des symptômes	Gène RdRp			Gène ORF8		
	Valeur Ct	**IC 95 %**	**n**	**Valeur Ct**	**IC 95 %**	**n**
≤ J1	23,5	0,31	1548	22,4	0,38	1 603
J 2-3-4	23,78	0,22	3147	22,75	0,26	3 260
J 5-6-7	28,12	0,37	1036	27,2	0,42	1 060
J 8-15	31,95	0,4	637	31,43	0,45	671
J ≥ 15	34,3	0,72	254	34,66	0,73	287

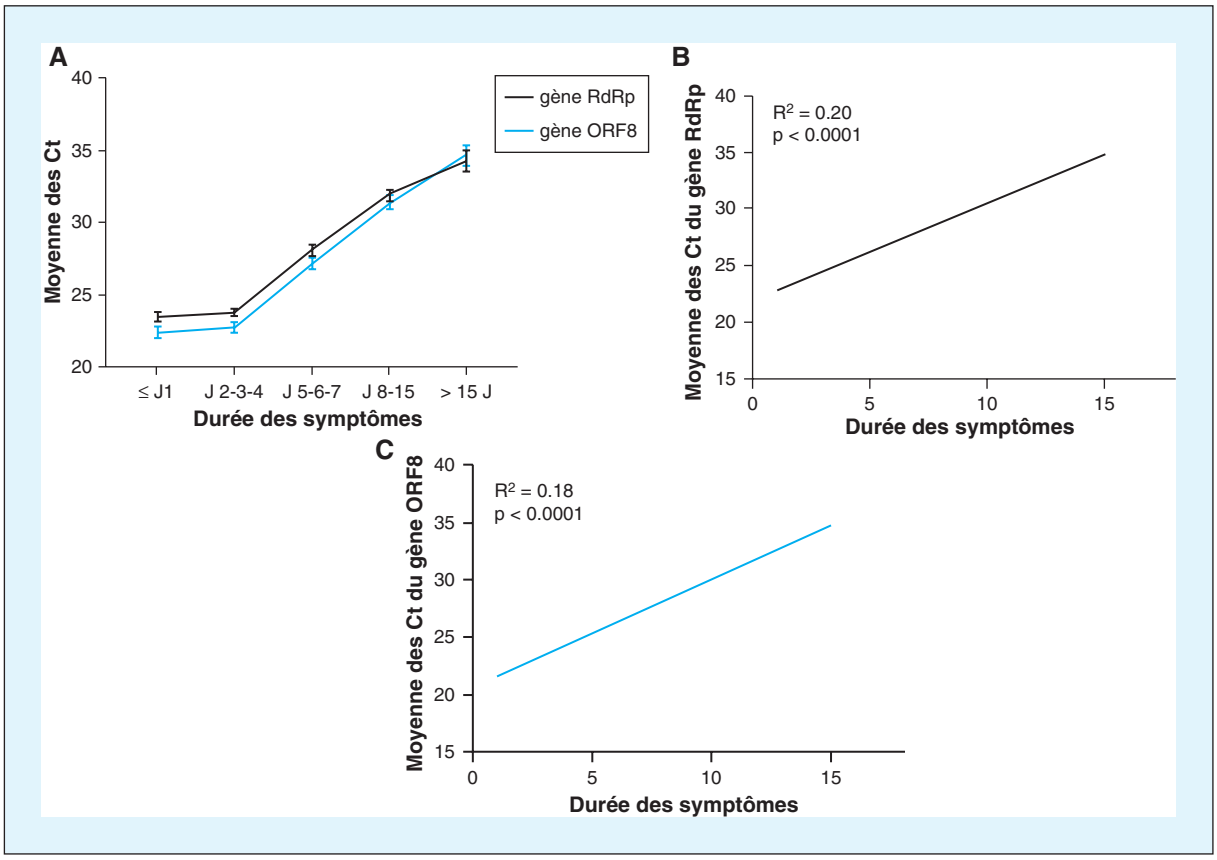

Figure 1. Corrélation entre la moyenne des Ct et la durée des symptômes. **A.** Les moyennes des Ct pour les gènes RdRp et ORF8 obtenues en RT-PCR visualisées par rapport à la durée des symptômes. **B-C.** Corrélation entre la moyenne des Ct pour le gène RdRp et OFR8 et la durée des symptômes. Les moyennes des Ct sont calculées pour un intervalle de confiance (IC) de 95 %.

nous permet de vérifier de manière implicite la cohérence de la méthode et de la qualité du recueil des renseignements cliniques.

La sensibilité du TDR diminue avec la durée des symptômes.

Tout d'abord, nous avons comparé les TDR à toutes les RT-PCR positives. Nous constatons que les TDR possèdent une sensibilité de seulement 0,56 (IC 95 % : 0,53 à 0,59). Puis, nous avons comparé les performances diagnostiques du TDR. Pour cela, nous avons fait varier le référentiel en fonction des conditions cliniques et/ou biologiques des patients. Nous avons repris les résultats des patients dont les symptômes étaient inférieurs à 7 jours et possédaient un TDR de moins de 24 h. Le *tableau 2* représente la répartition des prélèvements RT-PCR réalisés en fonction de la durée des symptômes. Pour déterminer plus précisément la sensibilité des TDR, nous avons trié les résultats en fonction de ces durées et relevé parmi eux le nombre de vrais positifs et faux négatifs. Nous avons pu observer une sensibilité égale à 0,74 (0,66-0,82) lorsque les symptômes sont

Tableau 2. Répartition du nombre de tests RT-PCR analysés en fonction de la durée des symptômes. Le tableau regroupe le nombre de test RT-PCR total dont les patients avaient déjà effectué un test TDR 24 h avant, quel que soit le résultat du TDR.

Durée des symptômes	Nombre de tests réalisés
0 < J < 1	288
2 < J < 4	653
5 < J < 7	209

Tableau 3. Estimation de l'excrétion virale en fonction de la valeur des Ct des gènes RdRp et ORF8 selon la SFM.

Ct pour les gènes RdRp et/ou ORF8	Selon le référentiel SFM du 25 septembre 2020
Ct < 23	Forte excrétion virale
23 ≤ Ct < 33	Excrétion virale significative
33 ≤ Ct < 37	Excrétion virale modérée voire très faible

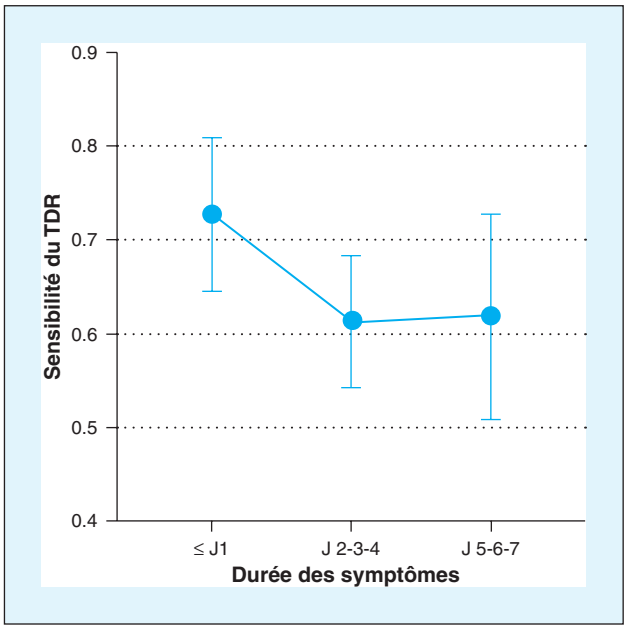

Figure 2. Sensibilité du test antigénique en fonction de la durée des symptômes. La sensibilité est déterminée en fonction du nombre de patients vrais positifs et faux négatifs en TDR et positifs en RT-PCR.

inférieurs à une journée. À partir de 2 jours de symptômes, la sensibilité devient inférieure avec une sensibilité estimée à 0,60 (IC 95 % : 0,53-0,67) pour les patients symptomatiques pour les jours 2-3-4 et 0,62 (IC 95 % : 0,51-0,73) pour les patients symptomatiques pour les jours 5-6-7 (*figure 2*). Ces résultats montrent que la sensibilité du TDR est corrélée négativement avec la durée des symptômes. Enfin, si nous ajoutons une composante biologique au référentiel « symptômes » et que nous nous référons aux RT-PCR fortement positives parmi les patients symptomatiques (< 7 j ; RdRp/ORF8 < 25 Ct sur au moins un gène), la sensibilité est égale à 0,66 (IC 95 % : 0,60-0,71).

Une charge virale faible du SARS-CoV-2 diminue la sensibilité du TDR

Nous avons supposé que la diminution de la sensibilité des tests TDR pourrait être due à une plus faible présence dans les voies aériennes du SARS-CoV-2. Pour vérifier, nous avons comparé les valeurs des Ct obtenus pour les VP et FN. Nous avons également rapporté cela en fonction de la durée des symptômes. Nous avons constaté que la valeur obtenue entre les VP et les FN était inférieure à 25 Ct quel que soit le gène pour des symptômes de 1 à 4 jours (*figure 3*). Comme attendu, les valeurs des Ct augmentent avec la durée des symptômes. Les résultats montrent que la charge virale n'est pas significativement différente entre les patients déclarés VP et ceux FN déterminés en RT-PCR. De plus, les valeurs inférieures à 25 Ct prouvent que la quantité de virus présent est importante, ce qui contredit l'hypothèse qu'une faible charge virale influence des résultats TDR rendus faussement négatifs.

Pour la suite de notre étude de sensibilité du TDR, nous avons uniquement analysé les concordances biologiques en prenant comme seuil de Ct le référentiel proposé par l'avis du 25 septembre 2020 de la Société française de microbiologie (SFM) relatif à l'interprétation de la valeur de Ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR du SARS-CoV-2 (*tableau 3*) [7]. Dès lors, la sensibilité du TDR, en fonction de l'interprétation biologique du test RT-PCR, est de 0.61 (IC 95 % : 0,569-0,659) quand nous prenons uniquement les patients « positif fort » d'après l'avis SFM (au moins un gène ≤ 23 : compatible avec une forte excrétion virale). Puis la sensibilité décroît à 0,55 (IC 95 % : 0,488-0,604) pour les patients ayant une excrétion significative (23 < cycles < 33) et 0,43 (IC 95 % : 0,346-0,522) pour les positifs faibles ayant une excrétion virale modérée voire très faible (33 < cycles < 37) (*figure 4*).

Une spécificité des TDR en dessous des recommandations HAS

L'évaluation de la spécificité des TDR dans cette étude est délicate car la proportion d'asymptomatiques chez les patients porteurs du SARS-CoV-2 est naturellement élevée et très hétérogène selon les études (45 % à 76 %) [8, 9]. La complexité de ces études réside dans la distinction des patients pré-symptomatiques lors de leur test RT-PCR et ceux qui resteront asymptomatiques tout au long de leur portage. L'hétérogénéité de ces études est abordée dans la synthèse : « Part des formes asymptomatiques et transmission du SARS-CoV-2 en phase pré-symptomatique/8 juillet 2020/Santé Publique France ».

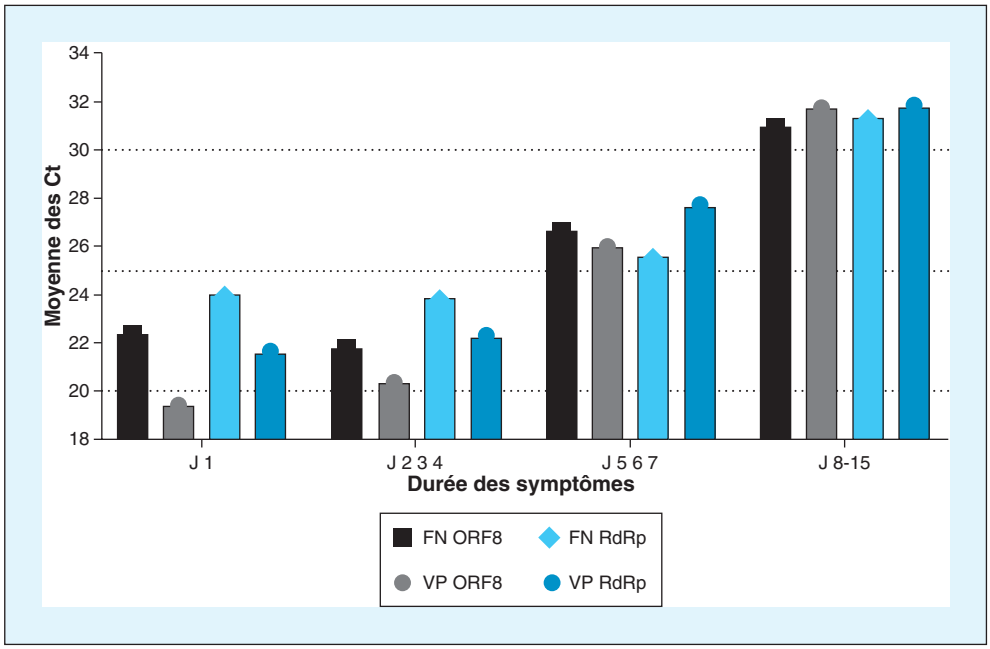

Figure 3. Moyennes des Ct en fonction de la durée des symptômes. Les moyennes des Ct obtenues en RT-PCR pour les patients faux négatifs (FN) et vrais positifs (VP) pour les gènes *RdRp* et *ORF8* sont observées en fonction de la durée des symptômes.

Dans notre étude, la proportion de patients asymptomatiques chez les porteurs du SARS-CoV-2 est inférieure à ce qui est généralement décrit dans la population générale. En effet, le taux de patients asymptomatiques parmi les positifs en RT-PCR (< 38 cycles) est égal à 53 %, et le taux de patients asymptomatiques parmi les positifs en RT-PCR (<38 cycles) ayant fait un TDR est égal à 35,8 %. Afin d'approcher la notion de spécificité du TDR, nous avons pu extraire tous les patients asymptomatiques négatifs en RT-PCR et calculer parmi eux le taux de TDR positifs. Parmi les 1 874 patients asymptomatiques et négatifs en RT-PCR, 135 ont un TDR positif (7,2 %). Ainsi, nous estimons que les tests TDR possèdent une spécificité d'environ 0,93 (IC 95 % : 0,92-0,93), ce qui est légèrement inférieur à l'autorisation de la HAS.

Discussion

La rapidité d'émergence du SARS-CoV-2 a obligé les fabricants à concevoir rapidement des kits de diagnostics fiables ainsi que les laboratoires à s'adapter. Avec ses hautes performances, la RT-PCR s'est rapidement imposée comme la méthode de diagnostic de référence. Face à l'ampleur du nombre de diagnostics à réaliser, les tests antigéniques de diagnostic rapide du SARS-CoV-2 ont été autorisés sur le marché aux conditions d'atteindre certaines performances de sensibilité et de spécificité. À travers notre étude rétrospective, nous avons cherché à étudier les performances des deux méthodes en prenant l'ensemble des processus pré-analytiques, analytiques et post-analytiques sans différencier les différents kits antigéniques pour se rapprocher des données exploitées par les autorités sanitaires.

Nous avons voulu intégrer la notion de symptômes à notre étude afin de comparer les performances des 2 tests. Pour ce faire, nous avons d'abord analysé la valeur des Ct par rapport à la durée des symptômes et montré une corrélation positive entre la clairance virale clinique et la clairance biologique (*figure 1*). En effet, comme prévu les patients symptomatiques depuis 7 jours ont un test RT-PCR concluant biologiquement à une excrétion virale significative (< 30 cycles). Il est cependant plus étonnant de constater que dans la période 8-15 jours de symptômes, les moyennes des Ct restent assez basses (< 33 cycles). Or les mesures mises en place imposaient aux patients SARS-CoV-2 positifs un isolement de seulement 7 jours. Au 19 février 2021 et avec l'apparition du variant anglais (UK) la durée d'isolement a été portée à 10 jours. De plus, l'étude de Lucas *et al.* [10] sur les différents profils immunitaires des patients en fonction de la sévérité de leur maladie suggère la présence d'une signature immunitaire divergente. En effet, c'est vers le 10e jour que les patients basculent soit vers une forme grave soit vers la guérison. Bien que la charge virale nasopharyngée soit comparable entre les deux évolutions au début des symptômes, les jours suivants la charge virale va décroître pour les patients à forme modérée contrairement aux patients hospitalisés pour une forme grave. Ces derniers résultats concordent avec ceux de notre étude. En

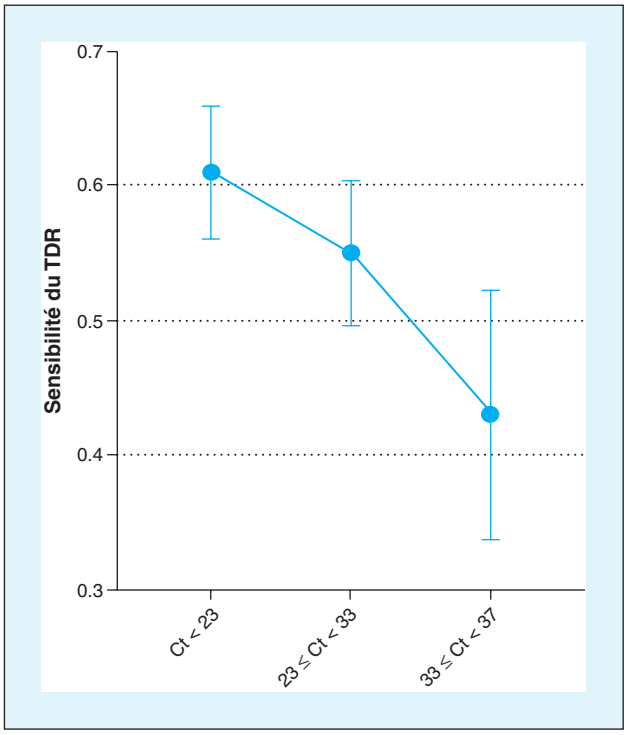

Figure 4. Sensibilité du TDR en fonction de la valeur des Ct. La sensibilité du TDR est calculée en fonction des valeurs de Ct. Le Ct utilisé pour chacun des gènes *RdRp* et/ou *ORF8* est fixé selon le référentiel de la SFM. (Pour Ct < 23 : n = 447 ; pour 23 ≤ Ct < 33 ; n = 282 ; pour Ct 33 ≤ Ct < 37 ; n = 122).

effet, nous constatons qu'entre 8 et 15 jours les patients présentent des Ct compatibles avec une charge virale significative puis qu'au-delà de 15 jours, celle-ci, diminue tout en restant au-dessus du seuil de sensibilité analytique de la technique RT-PCR.

À travers cette première partie de l'étude, nous pouvons nous interroger sur divers points. Du fait d'un manque de connaissance scientifique, la durée d'isolement n'a eu de cesse de changer. Tantôt 14 jours, puis 7 jours pour repasser à 10 jours le 19 février 2021. Quelle serait donc la durée adéquate d'isolement d'un patient SARS-CoV-2 positif afin d'éviter la contamination de tierce personne ? De plus, la clairance virale des nouveaux variants étant plus longue, les mesures actuelles préconisant 10 jours d'isolement permettront-elles de réduire significativement l'épidémie ?

Les tests antigéniques disponibles sur le marché sont aujourd'hui très hétérogènes. La sensibilité et la spécificité de chaque test est étudiée directement par le fabriquant. Néanmoins, certaines études révèlent que la sensibilité des kits est bien plus faible que les données fabricant [11]. Les performances des kits étant très différentes selon les fournisseurs, nous pouvons nous interroger sur la sélection des tests antigéniques par les professionnels de santé, et l'impact de ce choix sur les résultats. En effet, nous ne connaissons pas les fournisseurs des kits utilisés pour les TDR de notre étude. Il est possible que certains kits TDR aient de bonnes performances de spécificité et sensibilité mais que les mauvaises performances de certains kits TDR biaisent notre étude. De plus, l'absence de maîtrise des phases pré-analytiques (réalisation du prélèvement, identitovigilance, etc.), analytiques (maîtrise des conditions de réalisation du test selon les strictes recommandations du fournisseur : température, temps de lecture, etc.) et post-analytiques (résultats interprétés sur un compte rendu, document normalement opposable) pourraient être des facteurs aggravants des faibles performances obtenues avec ces tests TDR. L'analyse d'un même échantillon pourrait permettre de mieux comprendre où se situerait un éventuel biais. Bien que cette étude ne prenne pas en compte l'impact de la phase pré-analytique, elle nous a permis de comparer la résultante de l'ensemble des processus ayant conduit à la réponse finale rendue au patient. De plus, le site de prélèvement du patient étant identique (nasopharyngé) entre le prélèvement RT-PCR et TDR, le test antigénique ne procure pas d'avantage supplémentaire à être utilisé à la place du test RT-PCR. En effet, aujourd'hui tous les laboratoires sont organisés afin d'optimiser le délai de rendu des résultats. Un patient peut obtenir un rendez-vous dans la journée et ses résultats, pour la majorité, en moins de 12 h (maximum de 24 h). À noter que la décision d'utiliser les TDR dans la lutte contre le SARS-Cov-2 fut basée sur des délais de rendus de résultats de RT-PCR supérieurs à ceux tenus réellement par les laboratoires à l'heure actuelle.

Il est important de s'interroger sur l'impact sanitaire d'un prélèvement rendu faussement négatif. Parmi eux figurent des patients fortement symptomatiques et dont les charges virales font d'eux une source importante de contamination possible. La cohorte représentée dans cette étude est uniquement composée de patients ayant effectué un contrôle par RT-PCR après recommandation d'un professionnel de santé lors d'un test TDR [12]. Bien que la quantité des données traitées ait permis une analyse statistique robuste, on peut s'interroger sur le nombre exact de patients ayant finalement contrôlé leur TDR avec un test RT-PCR dans nos laboratoires (n = 4 881). Quel est donc l'impact des TDR non confirmés en RT-PCR sur l'épidémie du SARS-CoV-2 ? Rappelons ici que l'incidence du SARS-CoV-2 pendant la période étudiée était en dessous du seuil d'alerte au 7 décembre 2020 (Santé Publique France), puis au seuil maximal en milieu d'étude (4 janvier 2021) pour finalement rester sur un plateau haut. C'est par ailleurs cette importante variété de situations épidémiologiques couvertes par notre étude qui nous a convaincu de sa pertinence.

De par les progrès en termes de délai, de fiabilité et de traitement des résultats des tests RT-PCR, les TDRs sont-ils toujours aussi bénéfiques au service médical ? Quelle va être la place prise par le diagnostic direct dans la suite

de la crise sanitaire ? Effectivement, entre l'arrivée des vaccins mi-janvier 2021 et la mémoire immunitaire collective, le test sérologique va devoir s'adapter. Notamment en évaluant l'homogénéité des performances des tests sérologiques automatisés et l'aide qu'ils pourraient apporter aux cliniciens dans une période où l'anamnèse risque de se complexifier [13].

Conclusion

Les performances du TDR évaluées sur le terrain sont moindres par rapport à celles annoncées par leur fournisseur. La performance la plus élevée est retrouvé chez les patients symptomatiques depuis moins de 24 h avec une sensibilité évaluée à 74 %.
La donnée la plus préoccupante est surement le taux de patients rendus faux négatifs en TDR parmi ceux possédant une charge virale importante (RdRp et/ou ORF8 < à 25 cycles) dont les symptômes sont inférieurs à 7 jours. En effet, dans cette population présentant un fort potentiel contagieux notre analyse a relevé une sensibilité du TDR de seulement 0,66 (0,60 à 0,71).
Malgré les difficultés dues à l'hétérogénéité des symptômes de la maladie, notre étude montre que la spécificité du TDR est inférieure au référentiel défini par le décret HAS (92,7% *vs* 99 %).
Pris ensemble, ces résultats montrent une plus faible spécificité et sensibilité des TDR en comparaison au test RT-PCR et aux données annoncées par les fabricants lors de leur marquage CE.

Remerciements. Les auteurs remercient d'abord tout le comité scientifique de Biogroup pour sa confiance et sa disponibilité. Ses remarques pertinentes ont facilité notre approche méthodologique. Aux extracteurs de données, Clémence Abad et Joévin Ambroise pour leur rapidité d'exécution malgré les contraintes. Merci aux équipes techniques RT-PCR Covid pour votre rigueur au quotidien. Merci au Dr Kristell Faure pour ces années d'échanges sur l'appréhension du processus analytique. Ainsi qu'à Gregory Roere pour ton aide lors des exercices de traduction.

Liens d'intérêt : Tous les auteurs font partie de Biogroup. Les données traitées ont été récoltées dans ses laboratoires. Les renseignements cliniques et les résultats ont été délivrés directement par les patients. L'HAS impose une confirmation des résultats des TDR avec une technique RT-PCR. Il n'y a pas de mise en concurrence financière de ces deux tests.

Références

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al*. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 727-33.

2. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021 ; 174 : 69-79.

3. Hantz S. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *Rev Francoph des Lab* 2020 ; 526 : 48-56.

4. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron* 2020 ; 165 : 112454.

5. Haute Autorité de Santé - HAS. *Revue Rapide Sur Les Tests de Détection Antigénique Du Virus SARS-CoV-2*.; 2020. [Consulté le 25 février 2021]. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213483/fr/revue-rapide-sur-les-tests-de-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2.

6. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, *et al*. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of Covid-19, England, January to May 2020. *Eurosurveillance* 2020 ; 25 : 1.

7. Salomon J, Worms B. *Interprétation de La Valeur de Ct (Estimation de La Charge Virale)*; 2020. [Consulté le 25 février 2021]. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/09/Avis-SFM-valeur-Ct-excrétion-virale-_-Version-Finale-25092020.pdf.

8. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2020 ; 173 : 362-7.

9. Petersen I, Phillips A. Three quarters of people with SARS-CoV-2 infection are asymptomatic: Analysis of english household survey data. *Clin Epidemiol* 2020 ; 12 : 1039-43.

10. Lucas C, Wong P, Klein J, *et al*. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* 2020 ; 584 : 463-9.

11. Fourati S, Audureau PÉ. Évaluation de la performance diagnostique des tests rapides d ' orientation diagnostique antigéniques. Published online 2020. [Consulté le 25 février 2021]. https://www.aphp.fr/actualite/evaluation-de-la-performance-diagnostique-des-tests-rapides-dorientation-diagnostique.

12. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté Du 18 Mai 2020 Complétant l'arrêté Du 23 Mars 2020 Prescrivant Les Mesures d'organisation et de Fonctionnement Du Système de Santé Nécessaires Pour Faire Face à l'épidémie de Covid-19 Dans Le Cadre de l'état d'urgence Sanitaire 2020. [Consulté le 25 février 2021]. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042607794.

13. Sheikhzadeh E, Eissa S, Ismail A, Zourob M. Diagnostic techniques for Covid-19 and new developments. *Talanta* 2020 ; 220 : 121392.