

La précision des tests diagnostiques pour le dépistage de la Covid-19

Référence

Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, et al. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control* 2021;49:21-9. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.07.01

Analyse de

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Question clinique

Quelle est la précision diagnostique des différents tests du SARS-CoV-2 ?

Contexte

Bien diagnostiquer la Covid-19 n'est pas chose aisée, et ce depuis le début de la pandémie. Cette infection respiratoire peut se présenter de diverses manières ; elle débute généralement par des symptômes légers qu'il est cliniquement difficile de distinguer d'autres infections virales. Dans un faible pourcentage de cas, la maladie évolue en une forme grave, se manifestant principalement par une insuffisance respiratoire. Le test de réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) est finalement devenu la norme optimale à l'échelle mondiale. Ce test détecte l'ARN du virus SARS-CoV-2 dans des échantillons respiratoires tels qu'un écouvillon rhinopharyngé (1). En très peu de temps, la capacité de test a été considérablement augmentée, en Belgique également, en partie grâce à une automatisation réussie. Outre ce test RT-PCR, les anticorps IgM et IgG peuvent aussi être détectés dans des échantillons de sang comme signes d'une infection, mais ils ne sont détectables qu'une à trois semaines après le début des symptômes. Nous avons maintenant également des tests antigéniques, qui sont généralement utilisés comme tests rapides. De nombreux fabricants commercialisent différents tests pour chaque type de test, chacun avec des caractéristiques spécifiques et leur propre degré de précision diagnostique (2). En outre, les objectifs du dépistage de la Covid-19 ont progressivement évolué d'un simple outil de diagnostic pour les patients hospitalisés à un moyen de contenir la pandémie par l'isolement et la quarantaine, y compris pour les personnes asymptomatiques (3).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- PubMed et Scopus ; jusqu'en avril 2020
- recherche manuelle supplémentaire dans les références bibliographiques des études incluses et dans la littérature grise (comme Google Scholar)
- pas de restriction quant à la langue de publication.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : évaluation de toute méthode de diagnostic d'une infection par le SARS-CoV-2 (Covid-19) sur n'importe quel matériel corporel humain, la précision (sensibilité et spécificité) faisant l'objet d'un rapport
- exclusion des études non publiées dans une langue utilisant les caractères latins
- finalement, 16 études (n = 2297 patients) ont été incluses dans la synthèse méthodique ; 14 des 16 études ont été menées en Chine ; toutes les études étaient des études rétrospectives observationnelles de cohorte ; 14 études ont été incluses dans une méta-analyse.

Population étudiée

- le groupe de test était composé de patients atteints de Covid-19 diagnostiquée à l'avance par un test RT-PCR sur un échantillon respiratoire (= test de référence)
- seules 6 études comportaient également un groupe témoin avec des patients négatifs pour la Covid-19.

Mesure des résultats

- sensibilité, spécificité, rapport de vraisemblance (*likelihood ratio*) positif et négatif (LR+ et LR-) du scanner thoracique et du test RT-PCR ou du test immunologique sur prélèvement rhinopharyngé réalisé avec un écouvillon, aspiration rhinopharyngée, prélèvement de gorge, sang, salive, expectoration, urine, selles et écouvillon rectal (tests à l'étude) par rapport au test RT-PCR sur un échantillon respiratoire (test de référence).

Résultats

- trois études ont examiné à quelle séquence de gène le test RT-PCR était le plus sensible (le moins de copies par réaction) pour détecter le SARS-CoV-2
- la TDM thoracique a une sensibilité de 91,9% (IC à 95% de 89,8 à 93,7), une spécificité de 25,1% (IC à 95% de 21,0 à 29,5), un LR+ de 1,19 (IC à 95% de 0,93 à 1,52) et un LR- de 0,3 (IC à 95% de 0,04 à 2,12) (N = 6 études avec I² de 32,8% à 92,9%)
- les tests immunologiques avec détermination des IgM et IgG ensemble sur le sang (prélèvement sanguin et piqûre au doigt), le sérum ou le plasma ont une sensibilité de 84,5% (IC à 95% de 82,2 à 86,6), une spécificité de 91,6% (IC à 95% de 86,0 à 95,4), un LR+ de 7,60 (IC à 95 % de 3,90 à 14,81) et un LR- de 0,17 (IC à 95% de 0,04 à 0,69) (N = 4 études avec I² de 0% à 99%) ; les tests immunologiques avec uniquement la détermination des IgM ou des IgG étaient moins sensibles (sensibilité respectivement de 77% (IC à 95% de 74,5 à 79,5) et de 69,4 (IC à 95% de 66,6 à 72,1) (N = 5 études)) ; les tests immunologiques déterminant uniquement les IgG étaient également moins spécifiques (spécificité 69,4% (IC à 95% de 66,6 à 72,1) (N = 5 études))
- la sensibilité du test RT-PCR n'est que de 24,1% (IC à 95% de 16,7 à 33,0) sur un écouvillon rectal ou un échantillon de selles, de 0% (IC à 95% de 0,0 à 3,7) sur l'urine, de 7,3% (IC à 95% de 4,1 à 11,7) sur le plasma, mais elle est meilleure sur les expectorations (97,2% avec IC à 95% de 90,3 à 99,7), sur la salive (62,3% avec IC à 95% de 54,5 à 69,6) et sur l'aspiration rhinopharyngée ou le prélèvement rhinopharyngé réalisé avec un écouvillon ou sur l'écouvillon de gorge (73,7% avec IC à 95% de 68,1 à 78) (N = sept études avec I² > 50%) ; deux études avec un groupe témoin de patients négatifs pour la Covid-19 ont montré une spécificité de 100% (IC à 95% de 69,2 à 100) sur les selles, l'urine, le sang, les écouvillons nasaux, de 98,6% (IC à 95 % 92,5 à 100) sur des prélèvements de gorge et de 90,0% (IC à 95% de 73,5 à 97,9) sur des échantillons d'expectorations.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le test RT-PCR reste la norme optimale pour le diagnostic de la Covid-19 dans les échantillons d'expectorations. Cependant, ils recommandent de combiner différents tests diagnostiques pour obtenir une sensibilité et une spécificité optimales.

Financement de l'étude

Fonds scientifique du gouvernement brésilien.

Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun n'est mentionné.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses de divers tests de diagnostic de la Covid-19 ne pouvait être basée que sur des études publiées en 2020 et principalement en Chine. La stratégie de recherche, la sélection des articles, l'extraction des données et l'évaluation de la qualité ont été minutieusement effectuées par deux auteurs indépendants selon les directives existantes de la Cochrane Collaboration. Le compte rendu de la synthèse méthodique a été élaboré en suivant **PRISMA-DTA** (*Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic test Accuracy Studies*, éléments préférés pour le rapport dans le cadre d'une synthèse méthodique et méta-analyse d'études portant sur la précision de tests diagnostiques). La qualité des études incluses a été évaluée globalement comme étant « modérée » d'après l'instrument **QUADAS-2**. Une étude sur quatre ne décrivait pas comment les patients avaient été sélectionnés, et 46% des études ont inclus des cas de Covid-19 diagnostiquée au préalable. Cela peut avoir augmenté le risque de biais de sélection et a également des implications pour l'extrapolation des résultats des tests. De plus, toutes les études ont été réalisées rétrospectivement sur des échantillons historiques, et l'examen a surtout porté sur la précision des tests en laboratoire. Cependant, les auteurs eux-mêmes considèrent que l'extrapolation des données au contexte clinique ne pose aucun problème. 80% des études ont rapporté correctement le test à l'étude et le test de référence utilisés, mais seulement 20% indiquaient l'intervalle de temps entre la réalisation des deux tests. Un délai plus long pourrait influencer le résultat du test par une dégradation de l'ARN pendant le stockage, par exemple. Pour les méta-analyses avec une hétérogénéité statistique importante, les auteurs ont réalisé des analyses de sensibilité, mais celles-ci n'ont pas donné de résultats différents.

Interprétation des résultats

Le test RT-PCR sur un échantillon respiratoire est généralement considéré comme la norme optimale pour le diagnostic de la Covid-19 (1). Cependant, il existe un débat sur la norme optimale par rapport à laquelle le test RT-PCR lui-même pourrait être évalué. Le test RT-PCR ne permet pas de distinguer l'évolution clinique attendue de très légère à très sévère. Hormis le fait qu'en présence d'un test positif, on peut prendre la décision d'isoler un patient Covid-19 positif, le résultat du test n'a donc aucun impact sur l'approche individuelle si ce n'est en évitant des traitements inutiles (comme une prescription d'antibiotiques qui n'a pas lieu d'être). Le test RT-PCR ne mesure que la présence d'un petit fragment d'ARN du virus. Le nombre de fois qu'il faut multiplier l'ARN trouvé pour qu'il soit détectable est une indication indirecte de la charge virale. Les laboratoires médicaux parlent de la valeur de Ct (*Cycle threshold value*). Plus cette valeur est basse, moins il faut répliquer l'ARN pour le détecter par fluorescence et plus la charge virale est donc élevée. Cependant, ce test ne fait pas la différence entre le matériel viral vivant et mort, et la quantité d'ARN dépend de la qualité du prélèvement de l'échantillon. La capacité du test à détecter la contagiosité en est compromise. La véritable norme optimale pour estimer la contagiosité est la culture du virus sur des cultures de cellules, ce qui, en pratique, est difficile à réaliser (2,4).

Pour évaluer la performance des différents tests diagnostiques, il est important de toujours connaître la sélection clinique préalable et le risque préalable (5). Si le risque préalable est faible, le groupe de faux positifs augmentera par rapport aux vrais positifs ; à l'inverse, si le risque préalable est important, c'est plutôt le groupe de faux négatifs qui augmentera par rapport aux vrais négatifs. Cela implique que la valeur prédictive positive diminuera proportionnellement à une diminution du risque préalable (6). Les résultats de tests faussement positifs sont associés à de nombreux inconvénients et coûts, tels que le coût d'une mise en quarantaine à tort ou d'un isolement inapproprié, dont il est peu question actuellement (7). Nous devons également faire une distinction entre la validité biologique et la validité clinique. Un groupe asymptomatique n'a pas été spécifiquement examiné, et la sensibilité de la RT-PCR dans ce groupe sera peut-être plus faible en raison d'une moindre charge virale.

Comme la période d'incubation de la Covid-19 est de cinq jours avant l'apparition des symptômes et que, dans 30 à 40% des cas, le test RT-PCR sera encore négatif les deux premiers jours après le début des symptômes, le nombre de faux négatifs ne peut qu'augmenter, et la sensibilité clinique du test en est diminuée, disent les auteurs de la présente étude. En outre, certains patients ont des résultats du test RT-PCR qui restent positifs longtemps après la Covid-19, sans être contagieux pour autant (2). Cela

augmente le nombre de faux positifs et diminue la spécificité clinique lorsqu'il s'agit d'évaluer la contagiosité. Pour le diagnostic d'une Covid-19 (passée), la spécificité restera toutefois inchangée. L'objectif du test est donc un paramètre important à prendre en compte si on veut évaluer la précision du test. Si le test sert à confirmer le diagnostic en cas de suspicion clinique (symptômes spécifiques) pour entreprendre un suivi et prescrire un isolement et le traitement approprié, la RT-PCR est le test le plus précis, en tenant compte des limites indiquées plus haut. Si l'objectif est de tester des personnes asymptomatiques (qu'il s'agisse de contacts à haut risque ou non) afin de les mettre en quarantaine à temps et pendant une durée suffisante, le fait que les études menées à ce sujet sont en nombre insuffisant pose problème (6). Comme mentionné plus haut, c'est surtout la sensibilité qui diminuera alors considérablement. La question peut donc se poser de savoir si une mise en quarantaine des contacts asymptomatiques à haut risque sans test n'est pas suffisante pour atteindre l'objectif de réduction de la transmission. La stratégie « test et traçage » vise à identifier une source d'infection pour prévenir de nouvelles infections. Cela peut être utile du point de vue scientifique, mais ne fonctionnera pas en pratique pour empêcher la transmission si plus de trois jours après la contamination initiale sont nécessaires pour tester les différentes personnes, obtenir les résultats des tests et contacter les contacts à haut risque (8). Le test a également un objectif épidémiologique, à savoir la cartographie et le suivi d'une épidémie dans une population plus vaste. Les tests sérologiques avec détection des IgM et des IgG dans des échantillons (médecins-vigies et hôpitaux) apportent des informations sur l'immunité acquise dans la population. L'utilité clinique du test est toutefois moindre au niveau individuel, sauf s'il s'agit de prouver une infection antérieure, mais les anticorps ne sont mesurables que temporairement (1-3). Un nouvel objectif des tests est la détection rapide de nouvelles mutations, de nouveaux variants. Ici aussi, on peut utiliser des échantillons dans des groupes spécifiques (voyageurs revenant d'une région où le nouveau variant est très répandu). Cependant, la sensibilité des tests RT-PCR pour les nouveaux mutants doit être suivie de manière stricte, car, en cas de changement significatif dans les séquences d'ARN spécifiques utilisées dans le test, le test RT-PCR ne reconnaîtra plus complètement le virus, et le résultat du test sera un faux négatif (2).

Aucune étude n'a évalué l'effet des erreurs lors du prélèvement des échantillons (échantillon insuffisant, contamination, problèmes lors du transport et du stockage) sur la performance des tests (6). Cette synthèse méthodique n'a pas publié de résultats de tests antigéniques et de tests rapides spécifiques. En général, ceux-ci sont moins sensibles, mais donnent un résultat rapide, et ils sont un peu moins chers. Leur place spécifique et leur utilité restent encore à déterminer.

Autres études

Une synthèse méthodique similaire et une méta-analyse ont été récemment publiées et incluait des études jusqu'au 4 mai 2020 (6). Elle a retenu de nombreuses autres études : N = 38 pour les tests moléculaires de dépistage du coronavirus, et N = 25 pour les tests de détection des anticorps. La plupart des études ont été menées dans des hôpitaux chez des patients atteints de Covid-19 sévère. Les auteurs sont arrivés à une sensibilité de 87,8% (IC à 95% de 81,5 à 92,2) pour le test RT-PCR. La spécificité n'a pas pu être déterminée parce que les études ne comportaient généralement pas de groupe témoin. De plus, les auteurs des études qui comptaient un groupe témoin n'étaient pas certains de la valeur du test de référence. Pour les tests immunologiques, ils indiquaient seulement une plage de sensibilité (de 18,4% à 96,1%) et une plage de spécificité (de 88,9% à 100%) en raison de l'hétérogénéité des méthodes de test. Les auteurs ont également noté la présence de nombreux biais, le manque de clarté des rapports sur la sélection des patients, l'absence d'une bonne norme optimale uniforme et le manque d'étude montrant l'effet sur la prise en charge des patients.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le test RT-PCR est la norme optimale pour le diagnostic clinique de la Covid-19 chez les personnes symptomatiques. Sciensano donne la liste suivante des indications dans lesquelles le test RT-PCR est recommandé (3) :

1. toute personne qui répond à la définition d'un cas possible de Covid-19
2. investigation des clusters dans des collectivités et des hôpitaux
3. les personnes ayant eu un contact étroit avec un cas de Covid-19
4. les patients nécessitant une hospitalisation, y compris hospitalisation de jour (première fois)

5. tout nouveau résident qui entre dans une collectivité résidentielle, en particulier en maison de repos et maison de repos et de soins
6. les voyageurs revenant d'une zone rouge (zone de circulation active du coronavirus).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique et méta-analyse confirme la place du test RT-PCR comme test le plus précis pour confirmer ou exclure une Covid-19, bien que la valeur diagnostique chez les patients ambulatoires paucisymptomatiques et chez les patients asymptomatiques n'ait pas été suffisamment étudiée. La valeur du test RT-PCR n'a pas été étudiée au-delà de son objectif diagnostique. Le scanner thoracique et les tests immunologiques sériques n'ont pas leur place dans le diagnostic de la Covid-19.

Références

1. Sciensano. Fact sheet covid-19 disease (SARS-CoV-2 virus). 9 February 2021. Version 8. URL: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf
2. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance. 11 September 2020. Page disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
3. Sciensano. Définition de cas, indications de demande d'un test et déclaration obligatoire de cas covid-19. Version 31 décembre 2020. URL: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Case%20definition_Testing_FR.pdf
4. Sohn Y, Jeong SJ, Chung WS, et al. Assessing viral shedding and infectivity of asymptomatic or mildly symptomatic patients with COVID-19 in a later phase. *J Clin Med* 2020;9:2924. DOI: 10.3390/jcm9092924
5. Chevalier P. Précision d'un test diagnostique et prévalence? *MinervaF* 2011;10(4):51.
6. Jarrom D, Elston L, Washington J, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evid Based Med* 2020;bmjebm-2020-111511. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111511
7. Brooks ZC, Das S. COVID-19 Testing. *Am J Clin Pathol* 2020;154:575-84. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa141
8. Willem L, Abrams S, Libin PJ, et al. The impact of contact tracing and household bubbles on deconfinement strategies for COVID-19: an individual-based modelling study. *medRxiv* 2020. Version 18/11/2020. DOI: 10.1101/2020.07.01.20144444