



République Tunisienne
Ministère de la Santé

Avis d'Evaluation des Technologies de Santé

Revue rapide **COVID-19**

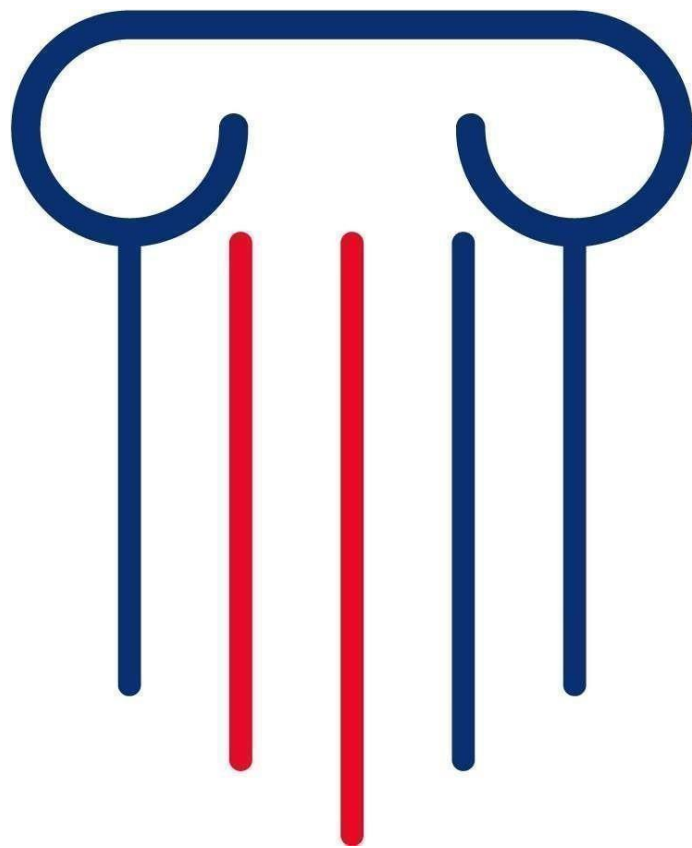
Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19

Complément d'informations

22 Mai 2020

Direction de l'Evaluation des
Interventions et Technologies de Santé





DESCRIPTIF DU DOCUMENT

Nom du document	Complément d'informations sur les tests de diagnostic rapide COVID-19
Méthode d'élaboration	Recherche non systématique (orientée*) de la littérature associée à la position d'un groupe d'experts
Objectifs	Evaluer la place des tests de diagnostic rapide dans la prise en charge de la maladie de la COVID-19
Public cible	Autorités de Santé, professionnels de santé, patients, parties intéressées
Demandeur	Ministère de la Santé
Producteur	Direction de l'évaluation des interventions et technologies de santé, INEAS
Auteurs	Dr Mouna Jameleddine (Directrice évaluation des interventions et technologies de santé), Dr Hela Grati (chef de service évaluation des médicaments), Dr Nabil Harzallah (chargé du service évaluation des actes professionnels), Marie Christine Jebali (chargée du service évaluation des équipements médicaux)
Directeur Général	Pr Chokri Hamouda
Groupe consultatif d'experts	Pr Abdelhalim Trabelsi (Professeur en virologie, Doyen de la Faculté de pharmacie de Monastir, représentant de la STBC) ; Pr Adnene Toumi (Professeur en maladies infectieuses, Président de la STPI) ; Pr Habiba Ben Romdhane (Professeur émérite en médecine préventive), Pr Lamia Thabet (Professeur en microbiologie, représentante de la STPI) ; Pr Melika Ben Ahmed (Professeur en immunologie, représentante de l'Institut Pasteur Tunis) ; Pr Mohamed Ben Moussa (Professeur en virologie, représentant de la Direction Générale de la Santé Militaire) ; Pr Ag. Salma Mhalla (Prof. Ag en virologie, représentante de la STPI) ; Dr Sonia Dhaouadi (Représentante de l'Observatoire National des Maladies Emergentes), Pr Taieb Messaoud (Professeur en biochimie, président de la STBC).
Déclaration des liens d'intérêts	Tous les experts déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.
Mise à jour	Complément d'informations du 22 Mai 2020

Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19

Complément d'informations

22/05/20

DESCRIPTIF DU DOCUMENT

Dans le cadre du processus de veille bibliographique de la direction de l'Évaluation des Interventions et Technologies de Santé, une nouvelle recherche dans la littérature scientifique (sources préalablement consultées) a été effectuée jusqu'à la date du 21/05/20 et a permis d'extraire de nouvelles informations potentiellement utiles dans le cadre de la gestion de la crise COVID-19. Ces informations proviennent de la FDA et la HAS et s'ajoutent à la section 4.1 de l'avis d'évaluation des technologies de santé publié le 18/05/20.

MESSAGES CLES

Food and Drug Administration (USA)¹

A la date du 09/05/2020, la FDA (USA) a délivré la première autorisation d'utilisation en urgence (EUA) pour un test rapide basé sur la détection d'antigènes COVID-19 de la société Quidel pour l'antigène *Sofia 2 SRAS FIA*. Ce test est autorisé pour une utilisation dans les laboratoires de « complexité jugée élevée ou modérée » certifiés par "Clinical Laboratory Improvement Amendments" (CLIA) ou pour les établissements fonctionnant sous un certificat de dérogation CLIA et pouvant assurer des tests à proximité des patients dits «point of care tests». Il est à rappeler que la FDA a préalablement délivré des EUA pour des tests sérologiques qui peuvent aider à identifier les personnes qui ont développé une réponse immunitaire au virus. Les informations concernant ce test proviennent du site du fabricant. Notre recherche (jusqu'à la date du 20/05/2020) n'a pas mis en évidence des études de

¹ FDA Authorizes First Antigen Test to Help in the Rapid Detection of the Virus that Causes COVID-19 in Patients [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes>

validation publiés dans la littérature scientifique concernant ce test. Cette première autorisation délivrée pour un test antigénique vient s'ajouter à la liste des EUA délivrées par la FDA aux tests rapides (tableau1):

Fabricant	Nom du produit	Type de test
• Quidel	• Sofia 2 SARS Antigen FIA	TDR Ag ^{2,3}
• Cellex Inc.	• Cellex qSARS-CoV-2 IgGIgM Cassette Rapid Test	TDR Ac ^{2,3}
• Jiangsu Superbio Biomedical Technology (Nanjing) Co., Ltd	• SARS-CoV-2 (COVID-19) IgM/IgG Antibody Fast Detection Kit (Colloidal Gold)	TDR Ac ³
• ScheBo Biotech AG	• ScheBo SARS-CoV-2 Quick	TDR AC ³
• Chembio Diagnostic Systems	• DPP COVID-19 IgM/IgG System	TDR AC ²

Tableau1. Liste des EUA délivrées par la FDA aux tests rapides^{2, 3}

² Emergency Use Authorizations | FDA [Internet]. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#COVID19IVD>

³ SARS-CoV-2 diagnostic pipeline [Internet]. FIND. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.finddx.org/covid19/pipeline/>

Haute Autorité de Santé (France)⁴

Après avoir défini les critères de performance exigibles pour les tests sérologiques COVID-19 et la stratégie d'utilisation des tests automatisables de type ELISA⁵, la HAS a publié le 18 mai 2020 la stratégie d'utilisation des tests unitaires qui élargissent les lieux et les circonstances de du testing. Il est à rappeler que les tests sérologiques utilisés pour le diagnostic de la COVID-19 sont divisés en deux catégories : **les tests automatisables** (de type ELISA), réalisés à partir d'une prise de sang et qui nécessitent un plateau technique adapté pour analyser les échantillons et **les tests unitaires**, réalisés à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt et dont le résultat est rendu directement, en quelques minutes. Ces tests unitaires se divisent en trois catégories : *les tests diagnostiques rapides* (TDR), *les tests rapides d'orientation diagnostique* (TROD) et *les autotests*. Chacun correspond à des modalités de réalisation, mais aussi à des finalités différentes (diagnostic ou orientation diagnostique) :

Test de diagnostic rapide (TDR) : la HAS préconise d'y recourir auprès des mêmes populations que les tests automatisables. Par conséquent un avis favorable à l'inscription au remboursement des tests sérologiques automatisables de type ELISA et des tests sérologiques rapides (TDR) a été émis le 20/05/20 dans les indications suivantes :

- Diagnostic initial de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ville, et de patients symptomatiques graves hospitalisés, en cas de discordance entre le tableau clinique et le résultat du test virologique (par RT-PCR) ;
- Diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques - graves et hospitalisés ou sans signe de gravité et suivis en ville - n'ayant pas pu faire l'objet d'un test virologique dans le délai de sept jours durant lequel il est sensible ;
- Diagnostic étiologique à distance chez des patients symptomatiques sans signe de gravité diagnostiqués cliniquement mais n'ayant pas fait l'objet d'un test virologique ;
- Détection d'anticorps chez les professionnels soignants et personnels d'hébergement collectif (EHPAD, prisons etc.) non symptomatiques, lors du dépistage et de la détection de personnes contact selon les recommandations en vigueur, après un test virologique négatif et uniquement à titre individuel.

⁴ 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

⁵ Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19 [Internet]. HAS; 2 mai 2020 [cité 21 mai 2020] p. 37. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf

Le tableau ci-dessous extrait de l'avis de la HAS détaille ces indications :

Présentation clinique	Population cible	Finalité du test	Séquences des tests et temporalité de réalisation détaillée du jour de l'apparition de symptômes (JAS) si symptomatique	Isotype Ig à rechercher
Patients symptomatiques avec signes de gravités	Patients hospitalisés	Diagnostic initial	Si tableau clinique ou scanographique évocateur et RT-PCR négative, recours à la sérologie à partir de JAS 7.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
		Diagnostic de rattrapage	Si tableau clinique ou scanographique évocateur et absence de RT-PCR avant JAS 7, sérologie à partir JAS 7.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
Patients symptomatiques sans signe de gravité	Patients suivis en ville ou en structure d'hébergement	Diagnostic initial	Si tableau clinique évocateur et RT-PCR négative entre JAS 1 et 6, recours à la sérologie à partir de JAS 14.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
		Diagnostic de rattrapage	Si tableau clinique évocateur et absence de RT-PCR avant JAS 7, sérologie à partir JAS 14.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
	Patients suivis en ville ou en structure d'hébergement avec diagnostic syndromique	Diagnostic étiologique à distance	Si patient uniquement diagnostiqué cliniquement (depuis l'entrée en vigueur de la phase 2 en semaine 10 2020), sérologie possible pour confirmation à distance de l'infection COVID-19.	Recherche d'IgG, d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales
Personnels asymptomatiques	Professionnels soignants	Santé publique	Dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon recommandation en vigueur. Possibilité de sérologie complémentaire en cas de RT-PCR négative mais uniquement à l'échelon individuel (autour d'un cas) sur prescription médicale.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales.
	Personnels d'hébergements collectifs,	Santé publique	Dépistage et détection personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur. Possibilité de sérologie complémentaire en cas de RT-PCR négative mais uniquement à l'échelon individuel (autour d'un cas) sur prescription médicale.	Recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales.

Tableau 2 : Indications des tests automatisables et des TDR selon la HAS

Cet avis ne concerne que **les tests dont la fiabilité est validée après évaluation par le Centre national de référence (CNR)*** – selon les standards du cahier des charges publié par la HAS le 16 avril.

Les tests sérologiques de diagnostic du COVID-19, qu'ils soient automatisables ou de type TDR, sont des actes de biologie médicale, réalisés dans des laboratoires de biologie médicale conformément à la réglementation en vigueur. Ils reposent sur un prélèvement sanguin. Ils doivent être réalisés à partir du 7ème jour qui suit l'apparition des symptômes pour les patients symptomatiques graves hospitalisés et à partir du 14ème jour qui suit l'apparition des symptômes pour les patients symptomatiques sans signe de gravité.

Test d'orientation diagnostique (TROD) : La HAS recommande leur utilisation dans un champ plus restreint que les TDR et les tests automatisables ;

- Pour les personnels soignants et d'hébergement collectif
- Pour les patients symptomatiques sans signes de gravité s'ils présentent des difficultés d'accès à un laboratoire de biologie médicale, mais pas à l'hôpital.

Les TROD sont des tests d'orientation diagnostique, et non des tests permettant de poser formellement le diagnostic de COVID-19. De ce fait, ils ne peuvent pas se substituer aux examens de biologie médicale réalisés en laboratoire. Il est nécessaire après un TROD positif de confirmer le résultat par un test sérologique ELISA ou TDR – tests de référence.



Autotests

La HAS considère qu'il est prématuré de recommander l'utilisation des autotests sérologiques pour le diagnostic du COVID-19 à ce jour vu les freins majeurs identifiés ; il existe à ce jour très peu de données scientifiques sur les performances des autotests pour le diagnostic du COVID-19 en vie réelle. A cette incertitude sur la fiabilité de ces tests, s'ajoute une difficulté d'utilisation : si la réalisation du prélèvement est simple (le patient le réalise seul, à domicile, en se piquant le bout du doigt), il n'en est pas de même pour la lecture et l'interprétation du résultat. Sans accompagnement, le patient prend le risque de tirer des conclusions erronées de ce test.





Quel que soit le test sérologique, l'incertitude autour du caractère protecteur des anticorps (et si c'est le cas, sous quelles conditions et pour combien de temps) persiste. Par conséquent, ces

tests n'ont pas encore de place dans l'identification des personnes protégées contre le virus. En identifiant les personnes qui sont ou ont été contaminées par le virus, les tests sérologiques ont leur place d'une part dans la surveillance épidémiologique de la maladie ; et d'autre part dans la stratégie diagnostique, en complément du test virologique (par RT-PCR) qui reste le test de première intention pour le diagnostic de la phase aiguë du COVID-19

* Le ministère des solidarités et de la santé en France a mis en ligne le 21 mai 2020 au niveau de la plateforme COVID une liste des tests évalués par le CNR (toutes catégories confondues). La liste des tests rapides jusqu'au 21 Mai 2020 figure ci-dessous⁶ :

PLATEFORME COVID-19							→ Se connecter
PAYS PROD.	NOM ↑	FABRICANT	DISTRIBUTEUR	CE	CNR	TYPE DE TEST	
	2019-nCoV IgG/IgM Rapid Test Cassette	BIOMAXIMA		✓	✓	⚠ Test rapide	>
	2019-nCoV IgG/IgM detection kit	Nanjing Vazyme Medical technology Co. Ltd	Clinisciences	✓	✓	⚠ Test rapide	>
	2019-nCoV IgG/IgM detection kit	Nanjing Vazyme Medical technology Co. Ltd	S&I Equipment	✓	✓	⚠ Test rapide	>
	2019-nCoV IgG/IgM detection kit	Nanjing Vazyme Medical technology Co. Ltd	MDL Medical	✓	✓	⚠ Test rapide	>
	2019-nCoV IgG/IgM detection kit	Nanjing Vazyme Medical technology Co. Ltd	SAM SARL	✓	✓	⚠ Test rapide	>
	BIOSYNEX COVID-19 BSS IgG/IgM	Biosynex Swiss	Biosynex France	✓	✓	Test rapide	>
	Base Point Covid-19 IgG/IgM rapid test device	Guanzhou Wondfo Biotech	Abbott France	✓	✓	Test rapide	>
	COVID-19 IgG/IM rapid test device	Guanzhou Wondfo Biotech	ARTIMPORT	✓	✓	Test rapide	>



	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette	Inzek International Trading	IDC France	✓	✓	⚠ Test rapide	>
	Diagnostic kit for IgM/ IgG Ab to SARS-CoV-2	Zhuhai LIVZON Diagnostics	AXAMED	✓	✓	⚠ Test rapide	>
	NG-Tests IgG-IgM Covid -19	NG-Biotech		✓	✓	⚠ Test rapide	>
	SARS-CoV-2 Antibody Test	Guanzhou Wondfo Biotech	WEMADE	✓	✓	Test rapide	>
	SARS-CoV-2 Antibody Test	Guanzhou Wondfo Biotech	Shana XIE	✓	✓	Test rapide	>
	SARS-CoV-2 Antibody Test	Guanzhou Wondfo Biotech	Axamed Lab	✓	✓	Test rapide	>
	Standard Q COVID-19 IgM/IgG Combo Test	SD BIOSENSOR	ORGENTEC	✓	✓	Test rapide	>
	careUS COVID-19 IgM/IgG	WELLS BIO	TANIT CARE	✓	✓	⚠ Test rapide	>

version BETA

⁶ <https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>

GLOSSAIRE

Test de diagnostic rapide (TDR)⁷ : Lorsqu'il est utilisé par un laboratoire de biologie médicale (LBM). Cet examen de biologie médicale se déroule en trois phases : pré-analytique, analytique et post-analytique. Cette dernière phase comprend la validation, l'interprétation contextuelle du résultat ainsi que la communication appropriée du résultat au prescripteur et au patient, dans un délai compatible avec l'état de l'art. La réalisation au sein d'un LBM garantit également la traçabilité des résultats, que ce soit à l'échelon individuel ou populationnel

Test rapide d'orientation diagnostique (TROD)⁷ : Lorsqu'il est réalisé en dehors d'un LBM. Ce test n'est pas un examen de biologie médicale. Il est réalisé sous la responsabilité de ceux qui le réalisent, sans obligation de compte-rendu de résultats. La traçabilité individuelle ou populationnelle n'est donc pas garantie.

Autotest⁷ : Test rapide de dépistage pour lequel le prélèvement, la lecture et l'interprétation des résultats sont réalisés par l'individu lui-même, dans un environnement domestique. Il n'y a pas de traçabilité des résultats obtenus par autotests. Ce dernier n'est pas un examen de biologie médicale et est vendu en officine après obtention du marquage CE octroyé par un organisme notifié.

Sensibilité⁷

Elle mesure la probabilité d'avoir un test positif chez les malades. Dans le cas des tests sérologiques en contexte COVID-19, il s'agit de déterminer la capacité du test à détecter les anticorps dirigés contre le virus SARS-CoV-2. Son niveau est mesuré en pourcentage, l'idéal étant d'être au plus près de 100%, d'avoir le moins d'erreur - de faux négatifs - possible.

Spécificité⁷

Elle mesure la probabilité que le test soit négatif chez les non-malades. Pour les tests sérologiques en contexte COVID-19, il s'agit donc de s'assurer que le test ne détecte pas d'anticorps dirigés contre le virus SARS-CoV-2 chez les personnes n'ayant pas été touché par la maladie. Là aussi la mesure est exprimée en pourcentage et l'objectif de se rapprocher de 100%, d'avoir le moins de faux positif possible.

La sensibilité et la spécificité sont des indicateurs de référence pour déterminer si un test est de qualité (performance intrinsèque du test). Mais elles ne suffisent pas pour juger de la pertinence de l'utilisation d'un test diagnostic au sein d'une population donnée. En effet, cette pertinence est notamment dépendante de ce qu'on appelle la Valeur prédictive positive (VPP). Celle-ci varie selon la prévalence de la maladie : Plus il y a de personnes malades dans la population testée, plus elle est élevée. Autrement dit, plus un groupe a été exposé au virus, moins le risque d'erreur est grand. Et inversement, moins le groupe a été exposé, plus le risque de résultat erroné augmente.

Valeur prédictive positive (VPP)⁸

La probabilité d'avoir la maladie M en cas de test positif. Elle est donnée par le rapport des vrais positifs sur l'ensemble des tests positifs. Cette valeur est la probabilité post-test (ou a posteriori) d'avoir la maladie recherchée si le test est positif.

Valeur prédictive négative (VPN)⁸

La probabilité de ne pas souffrir de la maladie M en cas de test négatif s'appelle la valeur prédictive négative d'un test. Elle est donnée par le rapport des vrais négatifs sur l'ensemble des tests négatifs. Cette dernière valeur est la probabilité post-test (ou a posteriori) d'avoir la maladie recherchée si le test est négatif.

⁸NENDAZ, M. R. et PERRIER, A. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative d'un test diagnostique. **Revue des Maladies Respiratoires Vol 21, N° 2 - avril 2004pp. 390-393**