

**SYNTHÈSE**

# Extension de l'utilisation de tests rapides de détection antigénique du SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé chez les personnes-contacts

Validée le 27 novembre 2020

## Contexte

Les tests antigéniques détectent l'une des protéines du virus SARS-CoV-2 (généralement la protéine de nucléocapside « NP », mais aussi la protéine spike « S », ou d'enveloppe « E ») à partir d'un prélèvement nasopharyngé ou nasal et permettraient, tout comme la détection du génome viral par amplification génique, de poser un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 en phase précoce. Il est à noter que l'efficacité de la détection des antigènes viraux semble corrélée à la charge virale (et donc indirectement au nombre de cycle d'amplification de la RT-PCR : Ct), elle-même diminuant avec le nombre de jours après apparition des symptômes.

Il est proposé de ne prendre en considération les résultats de tests antigéniques que durant les cinq jours suivant l'apparition des symptômes.

Comparativement au test de référence (RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé), l'objectif des tests antigéniques est d'accélérer et de faciliter la réalisation du test et son rendu de résultats afin notamment de réduire les risques de transmission virale. En effet, les tests antigéniques réalisés sur prélèvements nasopharyngés voire nasaux, peuvent être des tests rapides (15 à 30 minutes), majoritairement présents sous forme de tests unitaires rapides (c'est-à-dire sous forme de Test Diagnostic Rapide (TDR) par les laboratoires de biologie médicale et potentiellement sous forme de Test Rapide d'Orientation Diagnostic (TROD) par d'autres opérateurs).

La HAS avait fait une revue systématique rapide des données portant sur les patients symptomatiques et disponibles dans la littérature en date du 18 septembre 2020 (date de la recherche documentaire) et des données préliminaires transmises par plusieurs fabricants.

De nouvelles publications font état à ce jour sur l'utilisation de tests antigéniques chez des sujets asymptomatiques, que ce soient des personnes-contacts des cas confirmés, ou des personnes se présentant spontanément. Cette utilisation serait intéressante dans des logiques d'accélération du contact-tracing ou de dépistage.

Une publication du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) du 19 novembre 2020 insiste sur la fenêtre de temps de recueil de l'échantillon dans les trois jours avant début de symptômes (pré-symptomatique) et cinq jours maximum après le début des symptômes car le test

est très sensible quand le virus est en excrétion maximale (Ct<25). L'ECDC suggère d'utiliser des tests avec une performance proche à celle de la RT-PCR, *i.e.* une sensibilité  $\geq 90\%$  et une spécificité  $\geq 97\%$ . Cette publication conforte la position prise par la HAS.

Les pays sont donc encouragés par l'ECDC à faire des tests pour évaluer leur performance qui doit de plus être prise en compte dans un contexte de prévalence de circulation du virus, ainsi que des sous-populations (personnel soignant, population générale, personne-contact, etc.).

## Recherche bibliographique des études de performances au 24 novembre 2020

Sept articles ont été signalés par le service documentaire et lus de façon exhaustive, dont six sont des pré-prints déposés sur la plateforme medRxiv entre le 3 et le 20 novembre 2020.

Lors de la sélection sur publication *in extenso*, les critères explicites utilisés pour la sélection des études ont été colligés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Critères de sélection des études (analyse sur publication *in extenso*).

<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cohorte diagnostique</li> <li>– Comparaison directe : test antigénique sur prélèvement nasopharyngé ou nasal (test index) vs tests par RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé (seul comparateur de référence en France)</li> <li>– Nombre de cas positifs en RT-PCR (VP+FN) &gt;30 patients</li> <li>– Sensibilité/concordance positive et spécificité/concordance négative disponible pour une période de 0 à 7 jours post-apparition des symptômes</li> <li>– Résultats disponibles chez des asymptomatiques</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Etudes de surveillance à distance de cas positifs connus, revues systématiques, séries de cas, études cas-témoin</li> <li>– Statut COVID-19 du patient ou schéma d'étude non rapporté par les auteurs</li> <li>– RT-PCR non unitaire (poolée)</li> <li>– Comparateur non précisé</li> <li>– Population incluse mélangée avec analyse indifférenciée (symptomatique/asymptomatique)</li> <li>– Seuil d'amplification des cas positifs excessif (Ct value &gt; 40)</li> <li>– Test antigénique non précisé</li> <li>– Test antigénique sur prélèvement salivaire ou sanguin</li> <li>– Tableau de contingence 2x2 non disponible ou non calculable d'après la publication.</li> </ul>

Suite à lecture exhaustive, quatre articles ont été retirés.

Tableau 2. Caractéristiques des études analysées et conservées

Etudes 2020	Test index (fabricant)	Protéine cible	Type d'étude	Statut clinique des patients	Analyse simultanée et en aveugle ?
Alemanya Espagne	Panbio COVID-19 Ag Test (Abbott)	NP	Prospectif 2 prélèvements 1 NSP + 1 NMT	Adultes > 18 ans – symptomatiques – personnes-contacts – asymptomatiques s/idée d'exposition	– Ag sur échantillon congelé en aveugle – PCR sur échantillon frais
Bulilete Espagne	Panbio COVID-19 Ag Test (Abbott)	NP	Prospectif 2 prélèvements NSP	Adultes > 18 ans – suspects avec ordonnance du MG – contacts d'un cas confirmé	– Ag directe sur site – PCR envoyé à labo centralisé

Etudes 2020	Test index (fabricant)	Protéine cible	Type d'étude	Statut clinique des patients	Analyse simultanée et en aveugle ?
					Deux observateurs indépendants pour double aveugle d'un lot de tests
Masia Espagne	Panbio COVID-19 Ag Test (Ab-bott)	NP	Prospectif NSP Salive Nasal (N)	Adultes > 18 ans – symptomatiques – asymptomatiques	– Ag (NsP, N, S) – PCR (NsP) – Notion d'aveugle non trouvée

Abréviations : Ag : test antigénique ; E : protéine de l'enveloppe ; N : nasal ; NP : protéine de la nucléocapside, NSP : prélèvement nasopharyngé ; S salive

## Analyse de la littérature sur les sensibilité/spécificité/Ct

### 1. Analyse de la sensibilité/concordance positive (n = 3)

Seulement trois articles ont été conservés pour l'analyse de la sensibilité/spécificité, il s'agit de ceux qui permettent d'obtenir une comparaison entre la détection de tests antigéniques chez des cas et des personnes-contacts (pré-symptomatiques ou asymptomatiques).

La sensibilité ou la **concordance positive** (*positive agreement*) entre le test antigénique sur prélèvement nasopharyngé ou nasal (*test index*) et la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé (*standard of care*) sont les indicateurs les plus codifiés et les plus robustes (**en l'absence de gold standard applicable chez les patients infectés non sévères**) pour savoir si un nouveau test peut être une **alternative acceptable** (en matière de perte diagnostique) à un test de référence clairement recommandé et systématiquement réalisé en pratique courante.

D'après notre analyse :

- la sensibilité chez les asymptomatiques varie de 33 % [IC95 % : 19-50] à 79 % [IC95 % : 71-86] pouvant aller jusqu'à 94 % [91-96] quand il s'agit des contacts étroits avec notion d'exposition selon les études ;
- la sensibilité chez les symptomatiques varie de 67 % [IC95 % : 59-74] à 92 % [IC95 % : 89-95] ;
- la sensibilité chez les symptomatiques augmente quand le prélèvement se réalise au maximum dans les cinq jours après l'apparition des symptômes : 77 % [IC95 % : 68-85] à 86 % [IC95 % : 74-94].

Les trois études analysées utilisent le même test antigénique (PANBIO) qui recherche la même protéine (NP), étudient une population adulte de plus de 18 ans, qui présente des signes légers, et qui sont capables de se déplacer. Les auteurs ne retrouvent pas la même sensibilité décrite par le fabricant, mais leurs résultats vont dans le même sens que les autres articles scientifiques européens. Les résultats confirment que la sensibilité est dépendante du jour de l'obtention du prélèvement, qui doit donc idéalement se faire au plus vite et ne pas dépasser les cinq jours.

## 2. Analyse de la spécificité/concordance négative (n = 3)

L'analyse de la spécificité/concordance négative a été réalisée sur les trois études précédemment retenues pour l'analyse de la sensibilité/concordance positive (cf. Tableau 3).

D'après notre analyse, la spécificité/concordance négative montre une très grande homogénéité entre les études avec des valeurs variant de 99,6 % [99-99,9] à 100 % [87-100] chez les symptomatiques et de 98,6 % [99-99,9] à 100 % [97-100] chez les asymptomatiques.

Au total, cette analyse confirme que le test antigénique PANBIO présente une excellente spécificité, quasiment similaire à celle de la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé (entre 99 et 100 %).

Tableau 3. Performances diagnostiques rapportées au sein des études retenues (n=3)

Étude	Type de patients	VP	FP	FN	VN	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]
Alemany	Générale	872	5	79	455	91,7 [89,8-93,4]	98,9 [97,5-99,6]
	Symptomatiques	388	31	0	27	92,6 [89,7-94,9]	100 [87,2-100]
	Contacts	391	24	0	58	94,2 [91,5-96,3]	100 [93,84-100]
	Asymptomatiques	93	24	5	370	79,5 [71,0-86,4]	98,6 [96,9-99,6]
Bulilete	Générale					71,4 [63,1-78,7]	99,8 [99,4-99,9]
	Symptomatiques Sympt ≤5j	55	0	11	447	80,4 [70,5-88,1] 83,1 [71,9-90,5]	99,6 [98,7-99,9]
	Contacts	76	2	23	677	69,7 [58,1-79,7]	99,7 [99,8-99,9]
Masia	Générale						
	Symptomatiques Sympt ≤5j	105 76	0 0	456 364	51 22	67,3 [59,3-74,5] 77,6 [67,8-85,1]	100 [99,0-100] 100 [98,7-100]
	Asymptomatiques	13	0	253	26	33,3 [19,6-50,3]	100 [98,1-100]

## 3. Analyse de valeurs de Ct

Tableau 4. Valeurs de Ct rapportées au sein des études Alemany et Bulilete

Étude	Ct value	Total (%)	PCR+ (%)	Ag+ (%)
Alemany	median (IQR) (n=951)	23.63 [19.72, 27.31]	23.63 [19.72, 27.31]	
	<20	258 (18,3)	258 (27,1)	254 (29)
	20-24	305 (21,7)	305 (32,1)	303 (35)
	25-29	285 (20,3)	285 (30,0)	256 (29)
	>30	103 (7,3)	103 (10,8)	59 (6,7)
Bulilete	Protéine N	20,3 ± 6,5		
	<25	98 (73,1)	98 (73,1)	86 (87,8)
	25,0-29,9	26 (19,4)	26 (19,4)	10 (38,5)
	≥30	10 (7,5)	10 (7,5)	2 (0,1)

Tableau 5. Valeurs de Ct rapportées au sein des études Alemani et Masia chez les symptomatiques et les asymptomatiques.

	Global	Symptomatiques	Contact étroits	Asymptomatiques
<b>Alemanya</b>	872	388	391	93
<b>&lt;20</b>	258 (18,3)	140 (36)	95 (24)	19 (20)
<b>20-24</b>	305 (21,7)	129 (33)	146 (37)	28 (30)
<b>25-29</b>	285 (20,3)	104 (27)	12 (33)	24 (26)
<b>&gt;30</b>	103 (7,3)	15 (4)	22 (6)	22 (24)
<b>Masia avec résultat positif</b>	196	156	-	40
<b>Valeur médian (Q1-Q3)</b>	24 (16-30)	22 (16-29)	-	28 (21-32)
<b>&lt;20</b>	78 (40)	68 (44)	-	10 (25)
<b>21-25</b>	29 (15)	24 (16)	-	5 (12)
<b>26-30</b>	40 (20,5)	28 (18)	-	12 (30)
<b>&gt;30</b>	48 (24)	35 (22)	-	13 (32)

## Analyse préliminaire des valeurs de Ct à partir des données de terrain transmises par Santé Publique France (SPF)

Des enregistrements ont été transmis par SPF. Ils sont anonymisés et regroupent les données du terrain recueillies entre juin et octobre 2020.

Au total, sur les enregistrements transmis (n=146 702), seuls 6 693 avaient une valeur de Ct, dont 6 645 étaient exploitables, dont 3 815 patients symptomatiques, 2 187 asymptomatiques et 643 avec un statut inconnu.

Chez les sujets symptomatiques, le délai entre l'apparition des symptômes et le moment du prélèvement a été classé :

- S01: symptômes apparus le jour ou la veille du prélèvement ;
- S24: 2, 3 ou 4 jours avant ;
- S57: 5, 6 ou 7 jours avant ;
- S814: 8 à 14 jours avant ;
- SS34: 15 à 28 jours avant ;
- SP45: plus de 4 semaines avant.

Tableau 6. Résultats de Ct (Moyenne ± écart type [min ; max])

	Symptomatiques	Asymptomatiques
<b>Ct N</b>	27,7 ± 6,2 [12,3 ; 43,1] médiane = 27	31,8 ± 6,7 [10 ; 42,5] médiane = 33
<b>Ct E</b>	26,1 ± 4,6 [12,6 ; 40,6] médiane = 27	27,7 ± 4,5 [10 ; 41,7] médiane = 29

Chez les symptomatiques, on peut analyser la distribution en fonction du délai entre l'apparition des symptômes et le moment du prélèvement.

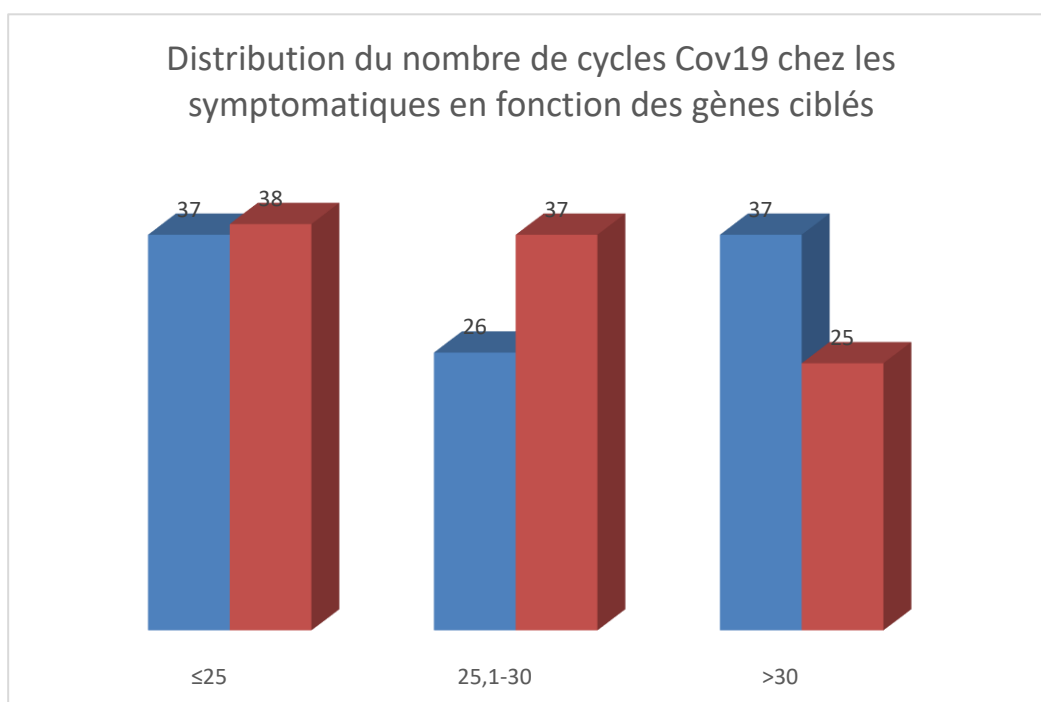
Tableau 7. Distribution de CT chez les symptomatiques (n=3 815)

	n tot	≤25		25,01-30		>30	
		n	%	n	%	n	%
CT N générale	3 814	1 412	37	990	26	1 413	37
CTN S0-S4	3 011	1 264	42	821	27	926	31
CTN S5-S7	581	122	21	139	24	320	55
CTN S>7	223	26	12	30	13	167	75
CT E générale	3 012	1 141	38	1 117	37	754	25
CT E S0-S4	2 505	1 030	41	917	37	558	22
CTE S5-S7	389	91	23	164	23	134	23
CTE S>7	118	20	17	36	31	62	53

Chez les asymptomatiques, distribution en fonction du seuil.

Tableau 8. Distribution de CT chez les asymptomatiques

	≤25		25,01-30		>30,01	
	n	%	n	%	n	%
CT N	426	19	370	17	1 389	64
CT E	321	26	441	35	483	39



## Annexe 1. Motifs d'exclusion des études après lecture *in extenso* (n=1)

Références des études	Motifs de l'exclusion
Corman 2020	<p>Les auteurs ont comparé sept types de tests antigéniques à la RT-PCR.</p> <p>L'évaluation de la sensibilité de type analytique qui ne permet pas de comparer les différences pratiques entre les tests. Absence totale d'informations cliniques.</p>
Igloi 2020	<p>Les auteurs prévoient l'inclusion des sujets symptomatiques et des « close » contact » qui se présenteraient à un barnum à Rotterdam. Cependant, vu que ~91 % des cas étaient symptomatiques, l'analyse est centrée uniquement sur des cas symptomatiques à deux fenêtres de temps après le début de symptômes.</p> <p>Absence de résultats de sensibilité/spécificité chez les asymptomatiques.</p>
Gupta 2020	<p>Le test par RT-PCR est fait sur prélèvement nasal et oropharyngé alors que le seul comparateur de référence en France est le prélèvement nasopharyngé.</p>
Marino-Amador 2020	<p>Les auteurs prévoient l'inclusion des sujets symptomatiques et des « close » contact » qui se présenteraient à un barnum à Rotterdam. Cependant, vu que ~86 % des cas étaient symptomatiques, l'analyse est centrée uniquement sur des cas symptomatiques. Absence de résultats de sensibilité/spécificité chez les asymptomatiques.</p>

## Références bibliographiques

Alemnay et al. Analytical and Clinical Performance of the Panbio COVID-19 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.30.20223198>. posted November 3, 2020

Bulilete et al. Evaluation of the Panbio™ rapid antigen test for SARS-CoV-2 in primary health care centers and test sites. <https://doi.org/10.1101/2020.11.13.20231316>; posted November 16, 2020

Corman et al. Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid Point-of-Care Antigen Tests. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.12.20230292>; posted November 13, 2020.

ECDC Technical Report : Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK November 19 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/options-use-rapid-antigen-tests-covid-19-eueea-and-uk>

Gupta et al. Rapid chromatographic immunoassay-based evaluation of COVID-19: A crosssectional, diagnostic test accuracy study & its implications for COVID-19 management in India. Indian Journal of Medical Research · 2020 ; october.. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_3305\_20.

Igloi et al. Clinical evaluation of the Roche/SD Biosensor rapid antigen test with symptomatic, non-hospitalized patients in a municipal health service drive-through testing site. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20234104> ; posted November 20, 2020

Masia et al. Nasopharyngeal Panbio COVID-19 antigen performed at point-of-care has a high sensitivity in symptomatic and asymptomatic patients with higher risk for transmission and older age. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20230003> ; posted November 17, 2020.

Merino-Amador et al. Multicenter evaluation of the Panbio™ COVID-19 Rapid Antigen-Detection Test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20230375> ; posted November 20, 2020

---

Ce document présente les points essentiels de la publication : **Extension de l'utilisation de tests rapides de détection antigénique du SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé chez les personnes-contacts**, Méthode, 27 novembre 2020

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)