

MISE À JOUR DE LA STRATEGIE DE TEST

OCTOBRE 2020

UTILISATION DE TESTS SALIVAIRES ET DE TESTS ANTIGÈNES RAPIDES

RAG 12/10/2020

Conclusions et recommandations

Recommandations générales

- Un délai d'exécution (« turn around time ») court (objectif < 24h) reste important, dans toutes les situations de testing.
- La principale priorité en matière de tests reste les personnes présentant des symptômes (graves) et l'investigation de clusters.
- En outre, il faut rappeler en permanence que les tests ne suffisent pas à eux seuls à contrôler l'épidémie. Tous les efforts déployés pour augmenter la capacité n'ont de sens que si la mesure d'isolement (et la quarantaine pour les contacts) est correctement observée.
- Pour toute modification de la stratégie de test, il faut garantir que les résultats puissent être communiqués aux centres de recherche de contact via healthdata et Sciensano.
- Les recommandations ci-dessous doivent être revues régulièrement, sur la base de nouvelles preuves scientifiques.

Tests salivaires

- Bien que la sensibilité des tests salivaires soit très satisfaisante lorsque la charge virale est élevée (correspondant au risque infectieux le plus élevé), des évaluations complémentaires sont encore nécessaires pour optimiser le moment et la méthode de prélèvement.
- Une sensibilité plus faible peut être compensée par une répétition du test.
- L'utilisation d'échantillons salivaires est pour le moment uniquement recommandée dans le cadre d'un dépistage répété (au moins une fois par semaine) chez des adultes asymptomatiques, comme le personnel des maisons de repos. Une bonne stratégie de communication sera importante à cet égard : un test négatif n'est qu'une information sur le moment même et ne signifie pas qu'il ne faut plus prendre de précautions
- Il n'y a pas suffisamment d'évidence scientifique à ce jour pour recommander l'utilisation d'échantillons salivaires comme outil de diagnostic chez un patient symptomatique.
- La sensibilité n'étant pas encore suffisante pour exclure une infection, l'utilisation d'échantillons salivaires n'est pas recommandée à ce stade pour le screening/dépistage des contacts proches ou des voyageurs au retour.
- Pour le moment, les tests salivaires ne sont pas encore recommandés chez les enfants. Plus de données sont nécessaires, notamment provenant d'études prévues/en cours.
- Il est important de fournir des directives claires sur la manière dont l'échantillon doit être prélevé. Si possible, les échantillons doivent être prélevés le matin. Les échantillons de salive prélevés après un repas ou le soir doivent être évités. Un protocole pour les modalités pratiques est encore en cours d'élaboration. Ce protocole devrait également fournir des directives sur la manière de manipuler un échantillon de salive après le prélèvement et en laboratoire.
- Si la demande d'analyse de la salive devient plus importante dans un contexte de dépistage répété, la pression sur la capacité du test PCR augmentera encore. Par conséquent, avant de commencer à effectuer des analyses répétées d'échantillons de salive, il faut d'abord augmenter la capacité (prévu via la plate-forme bis).

Tests antigènes rapides

- Les tests antigéniques rapides semblent être un complément prometteur aux tests PCR ; certains d'entre eux ont une très bonne sensibilité dans les charges virales élevées ; la spécificité est excellente en général.
- L'utilisation de ces tests n'a de sens que s'ils permettent effectivement de donner un résultat rapide pour accélérer la décision clinique (utilisation au « Point of Care » ou dans un laboratoire clinique, pour les tests effectués dans le même établissement/hôpital).
- Les tests peuvent être utilisés pour les indications suivantes :
 - test de personnes symptomatiques (symptômes d'une infection des voies respiratoires depuis < 1 semaine) notamment dans un cabinet de médecin généraliste, un service d'urgence... ;
 - test de personnes dans le cadre d'une investigation d'un cluster dans une collectivité (école, entreprise, ...). Pour les MRS/institutions accueillant des personnes à risque, l'avantage d'un résultat rapide doit être mis en balance avec le risque de ne pas identifier une personne contagieuse ;
 - si une technique de pooling est utilisée pour une détection moléculaire : test des échantillons dans un pool positif, afin que les échantillons positifs puissent être identifiés plus rapidement.
- Dans les indications ci-dessus, un résultat négatif ne doit pas être confirmé par une PCR, car la sensibilité dans ces situations sera suffisamment haute.
- Il pourrait y avoir plus d'indications pour l'utilisation de tests antigéniques rapides à l'avenir, par exemple pour les contacts étroits asymptomatiques (fin de quarantaine), les voyageurs au retour (pe à l'aéroport), un dépistage chez les visiteurs dans une MR. Mais pour cela, plus de données sont nécessaires.
- Les tests rapides d'antigènes ne sont pas recommandés pour un dépistage répété si le test doit être effectué sur un échantillon naso-pharyngé.
- Outre le contrôle de la qualité des tests par l'AFMPS, la validation de l'utilisation des différents tests dans un cadre POC (hors labo) est également requise.
- Les tests doivent être réalisés par des personnes formées/entraînées.

1. CONTEXTE

Le nombre de tests SARS-CoV-2 effectués a considérablement augmenté ces derniers mois et il existe un risque que la capacité de prélèvement des frottis naso-pharyngés ou gorge/nez et de la réalisation des tests RT-PCR atteigne ses limites. Les preuves scientifiques évoluent également rapidement. De plus amples informations sont désormais disponibles sur l'utilité des échantillons de salive, et leur utilisation est actuellement évaluée dans diverses situations. De plus en plus de tests antigéniques rapides sont également disponibles, certains avec une sensibilité et une spécificité plus élevées, et certains laboratoires (ou autres institutions) commencent à les utiliser.

La présente mise à jour de l'avis du RAG sur la stratégie de testing se concentre donc sur ces deux sujets.

2. TESTS SALIVAIRES

2.1 Recommandations actuelles (RAG 09/09/2020)

- En général, il est recommandé d'utiliser un échantillon naso-pharyngé ou gorge/nez.
- Un test salivaire pourrait être une alternative intéressante dans certaines situations, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires sur leur utilisation, en particulier chez les enfants. Dès que des données supplémentaires sur leur efficacité et un protocole seront disponibles, les tests de salive pourraient être utilisés dans les situations suivantes :

- Pour les tests chez enfants.
- Pour les voyageurs (asymptomatiques). Cela pourrait améliorer l'acceptabilité du test, de sorte qu'un plus grand nombre de personnes (qui pourraient être infectées) se font tester.
- Pour un éventuel dépistage préventif du personnel des maisons de repos, mais pas parmi les résidents car il est difficile de prélever des échantillons de salive sur les personnes âgées.
- Dans le cadre d'une recherche plus approfondie de clusters dans les écoles.
- Dans d'éventuels dépistages à grande échelle, comme dans les environnements de travail à haut risque, les milieux où de grands groupes de personnes vivent étroitement ensemble et dans certaines catégories professionnelles (sous certaines conditions, comme la forte circulation du virus et dans les situations où les mesures préventives sont difficiles ou impossibles à prendre).

2.2 Mise à jour des connaissances

Belgique

- Durant des meetings hebdomadaires, un groupe d'experts se tient informé de l'état d'avancement des études sur les tests salivaires. Le consensus actuel parmi ces experts est que les tests salivaires sont potentiellement moins sensibles que les prélèvements naso-pharyngés, sur la base, entre autres, d'études dans des maisons de repos et des centres de triage (UGent/UZGent, groupe de travail sur la salive de la plate-forme nationale de test PCR 1 (Mestdagh et al., medRxiv, soumis). La littérature n'est pas consistante en ce qui concerne la sensibilité des échantillons de salive en comparaison avec des prélèvements naso-pharyngés (1). La sensibilité semble également dépendre de la manière dont la salive est prélevée. Les sécrétions oropharyngées postérieures ("deep throat saliva") semblent les meilleures (2,3). D'après la littérature, 'Swabbing' est moins sensible que 'spitting'. La dilution dans certaines formes de prélèvement peut également expliquer la sensibilité plus faible. L'utilisation d'échantillons de salive peut être intéressante pour des dépistages (répétés), notamment dans les écoles, les maisons de repos ou des lieux de travail à risque, par exemple pour mieux comprendre la transmission dans les écoles ou pour détecter rapidement des super-spreaders. Une bonne acceptabilité pour le patient et le soignant (et donc la sensibilité d'une stratégie de test) peuvent, dans ces circonstances, compenser une éventuelle réduction de la sensibilité d'un test individuel (4-6). Le pooling peut également être utilisé pour ces dépistages. Les tests salivaires ne semblent pas être à recommander pour les tests ponctuels effectués sur des contacts étroits asymptomatiques ou des voyageurs de retour. Selon une récente méta-analyse et revue, la précision des tests salivaires en tant qu'outil de diagnostic nécessite davantage d'études cliniques avec des populations de patients plus importantes et des tests à différents stades de la maladie (7,8).
- L'Université de Liège a mis au point un "spitting device" (tube avec buffer et entonnoir). La validation externe du buffer a été faite par Sciensano avec des résultats positifs. Les tubes sont compatibles avec la Plateforme fédérale (bis). Une solution permettant de distinguer les tubes avec un échantillon naso-pharyngé des tubes avec de la salive après l'enregistrement est en cours d'élaboration. Ces spitting devices pourraient donc être utilisés dans différentes études qui démarrent et pour l'implémentation de dépistages répétées.
- À Liège, une étude à grande échelle a été lancée auprès d'étudiants universitaires, sous la direction du professeur Laurent Gillet. Les étudiants peuvent être testés sur une base hebdomadaire. Si le résultat est positif, l'étudiant est invité à se soumettre à un test via le circuit régulier. L'étude étant anonyme, il n'y a pas de lien entre les résultats obtenus par test salivaire et par prélèvement naso-pharyngé. L'objectif principal est de surveiller la circulation du SRAS-CoV-2 parmi les étudiants.
- À Anvers, une étude commence dans les écoles secondaires sous la direction de l'équipe du professeur Herman Goossens. Des infirmières peuvent rapidement se rendre sur place pour tester les élèves et les enseignants, par exemple lorsqu'il est décidé de tester une classe dans un cluster. Un échantillon naso-pharyngé et un échantillon de salive sont prélevés en même temps, après avoir reçu des instructions par vidéo sur la manière de prélever la salive dans le tube fourni. La personne index est testée quotidiennement avec de la salive le matin et le soir pour examiner la cinétique du

virus dans la salive de façon longitudinale et déterminer si la salive du matin est supérieure, comme le suggère la littérature (9). En outre, une comparaison est faite entre les échantillons Oracol et le dispositif de crachement. Tous les enfants et les enseignants sont à nouveau testés après 7 jours, mais entre-temps, ils vont à l'école.

- L'étude mise en place à Anvers pourrait être étendue à des enfants plus jeunes dans un avenir proche, sous la direction de l'UGent/UZGent.
- Sciensano travaille également sur des tests sérologiques pour la salive.
- Dans l'UGent, le pooling des tests salivaires par simulation de données a été étudié en termes de sensibilité et d'efficacité (10). Les avantages de pooling sont le dépistage de grandes populations (screening) à un coût moindre avec (pour les pools négatifs) des résultats plus rapides. En cas de faible prévalence, la stratégie de mise en commun 1D (one-time) est plus efficace. À une prévalence plus élevée, la sensibilité augmente et la stratégie 2D devient plus efficace. Les grands pools ont un rendement plus élevé mais plus de faux négatifs. Suite à cette étude, le 1D avec une pool limité est présenté comme une stratégie possible.

International

- La France a approuvé l'utilisation des tests salivaires chez les patients symptomatiques, avec une préférence pour l'utilisation chez les jeunes enfants et les personnes âgées (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3198418/fr/avis-n-2020-0045/ac/seap-du-7-aout-2020-du-college-de-la-has-relatif-a-la-prise-en-charge-derogatoire-de-la-detection-du-genome-du-sars-cov-2-par-amplification-genique-sur-prelevement-salivaire-en-application-de-l-article-l-165-1-1-du-code-de-la-securite-sociale).
- Les Pays-Bas ne recommandent pas pour l'instant l'utilisation de tests salivaires, que ce soit chez les patients symptomatiques ou comme dépistage. L'analyse de la salive est mentionnée comme une alternative si les échantillons classiques ne peuvent être prélevés, par exemple chez les enfants de moins de 6 ans, pour lesquels un remboursement serait prévu (<https://ici.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend>).
- Les échantillons salivaires sont possibles au Royaume-Uni mais ne sont pas encore utilisés en routine (<https://www.gov.uk/government/publications/how-tests-and-testing-kits-for-coronavirus-covid-19-work/for-patients-the-public-and-professional-users-a-guide-to-covid-19-tests-and-testing-kits#limitations-of-covid-19-tests>).
- En Allemagne, l'Institut Bernhard Nocht a utilisé un test PCR sur salive pour les musiciens de l'Orchestre philharmonique de Hambourg et chez des prostituées (<https://www.bnitm.de/en/diagnostics/laboratory-diagnostics-for-sars-cov-2/>).
- L'ECDC mentionne l'analyse de la salive comme alternative aux échantillons naso-pharyngés, par exemple dans un environnement scolaire (<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/diagnostic-testing> et <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-objectives-school-testing.pdf>).
- Le Canada commence à utiliser des tests salivaires chez des enfants (<https://www.forbes.com/sites/danielcassady/2020/09/19/canada-announces-gargle-and-spit-covid-19-test/#92487d357e76>).
- Dans une phase pilote, Israël met en place des tests de gargarisme pour les passagers dans des aéroports (<https://www.timesofisrael.com/israeli-instant-covid-gargle-test-set-to-deploy-in-european-airports/>).

2.3 Éléments de discussion

- Un "échantillon de salive" ne se limite pas à la salive. Le terme fait également référence aux échantillons de sécrétions prélevées à l'arrière de la gorge. Dans la littérature, cependant, aucune distinction n'est (encore) faite et cet avis se réfère donc aux deux.
- Les différences de sensibilité signalées dans la littérature sont probablement liées en grande partie aux différences de méthodes d'échantillonnage. Il existe un consensus général sur le fait que les échantillons de salive sont suffisamment sensibles pour détecter une infection chez les individus très infectieux, surtout si le test est répété régulièrement (= au moins une fois par semaine).

- La sensibilité semble insuffisante pour établir un diagnostic chez une personne symptomatique (surtout si les symptômes sont présents depuis plusieurs jours). De plus, dans un cadre diagnostique, il est également plus difficile de toujours obtenir un échantillon le matin (ou alors le patient doit revenir le lendemain). Par conséquent, un échantillon de salive n'est pas recommandé pour le diagnostic.
- Un certain nombre de pays recommandent déjà le prélèvement d'échantillons de salive chez les enfants, mais les preuves scientifiques sont actuellement insuffisantes à cet égard.
- En ce qui concerne les contacts et les voyageurs à haut risque asymptomatiques, les données scientifiques sont actuellement insuffisantes pour recommander un test salivaire.
- Les tests salivaires ne résolvent pas le problème de capacité des tests PCR. L'utilisation de tests salivaires pour des dépistages répétés augmentera encore la demande de tests.
- Le matériel utilisé à l'Université de Liège pour le prélèvement d'échantillons de salive est compatible pour être utilisé par la plate-forme bis. Cependant, celle-ci n'est pas encore opérationnelle.
- Il n'y a pas de problème de remboursement pour les tests de salive car pour le remboursement d'un test PCR, le type d'échantillon n'est pas précisé.

3. TEST RAPIDE ANTIGÉNIQUE

3.1 Recommandations actuelles (RAG 19/08/2020)

- L'utilisation de tests rapides antigéniques n'est généralement pas recommandée, sauf lorsque la RT-PCR n'est pas disponible, ou comme test de diagnostic/dépistage initial pour isoler les sujets positifs si la RT-PCR ne peut être effectuée qu'ultérieurement (par exemple dans les hôpitaux sans laboratoire microbiologique, pour le diagnostic ou le dépistage des admissions de nuit). Dans ce cas, une RT-PCR devrait en tout cas être effectuée dès que possible sur tous les échantillons dont le test d'antigène est négatif.
- D'autres études sont nécessaires pour évaluer la sensibilité à la détection des personnes très contagieuses (utile dans le cadre du dépistage). Il convient de noter que les tests antigéniques rapides nécessitent du temps personnel (traitement test par test) et ne conviennent donc pas aux dépistages en masse.
- D'autres études sont également nécessaires sur l'utilité et la rentabilité des tests rapides antigéniques pour la pratique clinique/le traitement immédiat dans le cabinet du médecin généraliste.

3.2 Mise à jour de l'état des lieux

Disponibilité de tests rapides antigéniques

Un nombre croissant de tests rapides antigéniques (Ag-RDT) ont été développés ces derniers mois, dont beaucoup ont été commercialisés et certifiés CE-IVD. La Fondation pour les nouveaux diagnostics innovants (FIND) a listé 27 tests de détection rapide de l'antigène du SRAS-CoV-2 commercialisés et marqués CE (situation au 8 octobre)¹. Toutefois, un marquage CE-IVD ne signifie pas nécessairement que les tests sont disponibles sur le marché de l'UE, car le fabricant peut les marquer pour la vente dans des pays tiers ou seulement dans certains États membres de l'UE. La base de données COVID-19 du CCR sur les dispositifs de diagnostic in vitro et les méthodes de test de la Commission européenne contient huit tests commercialisés portant la marque CE-IVD, qui sont accessibles au public². À ce jour (6 octobre), la Food and Drug Administration américaine a délivré des autorisations d'utilisation d'urgence (EUA) pour quatre Ag-RDT pour la détection du SRAS-CoV-2 et un Ag-RDT combiné pour le SRAS-CoV-2, la grippe A et la grippe B3. Plusieurs Ag-RDT sont actuellement en cours d'évaluation par l'OMS pour l'EUL (Emergency Use Listing).

En Belgique, tous les tests avec un certificat CE-IVD peuvent en principe être commercialisés. **Un test, le COVID-19 Ag Respi-Strip de Coris BioConcept, a été approuvé en avril 2020** par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé pour le **remboursement**, mais ne figure pas sur la liste des tests recommandés. Pour un autre test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device d'Abbott

Diagnostics), une demande d'autorisation de remboursement a été déposée, et ce test est déjà acheté par certains laboratoires.

Actuellement, tous les tests rapides antigéniques doivent être effectués par des professionnels formés, mais certaines entreprises développent des versions faciles à utiliser à la maison - similaires aux tests de grossesse. La plupart des tests actuellement produits nécessitent des échantillons nasopharyngés ou nasaux, mais plusieurs entreprises étudient la validité de leurs tests sur d'autres échantillons, comme la salive, et certains de ces tests salivaires sont déjà commercialisés.

Validité des tests rapides antigéniques

En général, les tests rapides antigéniques ont **une spécificité similaire aux tests moléculaires (RT-PCR), mais une sensibilité moindre**. La différence de sensibilité par rapport à la RT-PCR dépend fortement du moment où le test est effectué. Les Ag-RDT sont susceptibles de donner de bons résultats chez les patients ayant une charge virale élevée dans la phase pré-symptomatique (1-3 jours avant l'apparition des symptômes) et la première période symptomatique de la maladie (dans les 5-7 premiers jours de la maladie). La probabilité de résultats faussement négatifs avec les Ag-RDT est plus élevée à partir de 5-7 jours après l'apparition des symptômes.

La **validité varie considérablement d'un test à l'autre** et seuls quelques-uns des Ag-RDT actuellement disponibles ont fait l'objet d'une évaluation réglementaire rigoureuse. Dans une revue Cochrane de huit évaluations de six Ag-RDT dans cinq études¹ publiées en août, la sensibilité comparée à la RT-PCR allait de 0 à 94 %⁴. Les auteurs ont conclu que les tests rapides antigéniques pouvaient être utilisés comme moyen de triage pour la RT-PCR, pour identifier plus rapidement les résultats positifs, mais que les preuves n'étaient pas assez solides pour déterminer leur utilité dans la pratique clinique.

FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) évalue actuellement 12 Ag-RDT, dont trois ont été publiés. La sensibilité clinique allait de 50 % (Coris BioConcept), plus de 76,6 % et 88,7 % (SD Biosensor Inc.) à 89,2 % (Bionote, Inc.)⁵. Le tableau de bord FIND présente les résultats de trois autres tests avec des sensibilités de 16,7 % (Beijing Savant Biotechnology Co., Ltd.), 62 % (RapiGEN Inc.) et 94,7 % (Shenzhen Bioeasy Biotechnology Co., Ltd.)⁶. Une étude qui a évalué le test RapiGEN et le test SD Biosensor a mesuré une sensibilité totale de 52,5 % et 68,7 %, respectivement, et une sensibilité de respectivement 60% et 77 % dans des échantillons ayant une charge virale élevée⁷. Le SD Biosensor lui-même a mesuré une sensibilité de 96,5 % dans deux études⁸. Le tapis Coris BioConcept a une sensibilité de 60 % et 60,3 % selon deux études réalisées par des chercheurs indépendants⁹. Les quatre tests approuvés par la FDA ont une sensibilité déclarée de 97,1 % (Abbott Diagnostics, Inc.), 97,6 % (LumiraDx UK Ltd.), 83,9 % (Becton, Dickinson and Company) et 96,7 % (Quidel Corporation) respectivement³. Abbott's Panbio™ Le COVID-19 Ag Rapid Test Device a une sensibilité auto-rapportée de 93,3 %¹⁰. La sensibilité mesurée par une étude indépendante était de 91,7 %¹¹. Un hôpital français a validé six Ag-RDT et a trouvé une sensibilité globale de 35,3 % pour le test Coris BioConcept, 60,1 % pour le test SD Biosensor, 55,3 % pour le test Abbott Panbio, 59,6 % pour un test Biosynex, 32,3 % pour un test NG Biotech et 61,7 % pour un test AAZ. Chez les personnes testées au cours des 7 premiers jours de symptômes, les sensibilités étaient respectivement de 45,2 %, 70,9 %, 65,5 %, 68,5 %, 41,0 % et 71,0 %¹². Vitassay a commercialisé un Ag-RDT dont la sensibilité auto-rapportée est de 92,9 %. Le seul Ag-RDT salivaire pour lequel des données étaient disponibles (ZandCell), revendique une sensibilité de 99,4 %.

Aux Pays-Bas, trois tests ont été validés ces dernières semaines chez des personnes avec des symptômes de COVID-19 qui ont été testées dans une rue de test GGD (13). Dans 4 rues de test (Utrecht, Breda, Rotterdam et Aruba), 2 échantillons ont été prélevés chez les participants: le premier pour un test PCR, le second pour un test rapide. À Utrecht et à Aruba, le test antigénique Panbio covid-19 (Abbott) a été validé. À Breda, il s'agissait du test BD Veritor Plus covid-19 (Becton Dickinson), sur

¹ Sept d'entre eux ont évalué un des cinq tests produits commercialement (produits par Beijing Savant, Shenzhen Bioeasy, Coris BioConcept, Liming Bio-Products et RapiGEN Inc.) et un autre a été classé comme utilisant une méthode interne de la CGIA.

un échantillon nez/gorge combiné. A Rotterdam, il s'agissait du test de SD Biosensor/Roche, sur un frottis nasopharyngé. Tous les tests rapides ont été effectués en laboratoire. La prévalence du SARS-CoV-2 (selon le test PCR) parmi les participants testés était de 9,8 % (123/1257) à Utrecht, 32,8 % (44/134) à Aruba et 4,8 % (17/351) à Breda. Dans ces populations, la spécificité était de 100%. La sensibilité des tests rapides variait de 73,2 à 94,1 %. La sensibilité a augmenté à au moins 85% lorsqu'on ne considérait plus comme positif les résultats avec une valeur Ct élevée (par exemple > 35). À Rotterdam, 237 échantillons ont été testés à ce jour (12 octobre) : la prévalence était de 19,8% ; la sensibilité et la spécificité du test de Roche étaient respectivement de 91,5% et 99,5% (Marion Koopmans, déclaration personnelle). Une autre étude menée aux Pays-Bas a évalué trois tests (Panbio, Coris et Rapigen) et a révélé que 97,3 %, 92,3 % et 75,5 % des patients infectieux présentant des symptômes légers ont été détectés, et 98,7 %, 97,4 % et 91,7 % des patients infectieux présentant des symptômes graves, respectivement (14).

Toutes ces études de validation ont été réalisées sur des patients symptomatiques. Les données sur la validité des Ag-RDTs chez les sujets asymptomatiques ne sont pas disponibles à ce jour.

Un résumé de la validité de certains des tests disponibles, tels que rapportés par le fabricant et établis dans des études indépendantes, est **joint en annexe**, ainsi que leurs valeurs prédictives dans différents scénarios de prévalence.

Recommandations internationales

ECDC

Il **n'existe actuellement aucun conseil actualisé** sur l'utilisation des tests antigènes rapides. Le dernier avis date du 11 juin, qui dit que lorsque les tests rapides antigéniques sont bien validés, ils peuvent être utilisés pour le diagnostic rapide de patients infectés, mais que ces tests sont généralement moins sensibles que la RT-PCR et qu'un résultat négatif ne peut donc pas exclure une infection ¹³. Ils peuvent être utiles lors d'un foyer de cas si des tests moléculaires ne sont pas disponibles à temps, mais un résultat négatif doit être interprété avec prudence et sur la base d'un jugement clinique par un professionnel de la santé.

OMS

Le 11 septembre, l'OMS a publié **un rapport consultatif provisoire** sur la détection d'antigènes dans le diagnostic de l'infection par le CoV-2 du SRAS à l'aide de tests immunologiques rapides ¹⁴.

Les recommandations sont :

1. SARS-CoV-2 Ag-RDTs that meet the minimum performance requirements of $\geq 80\%$ sensitivity and $\geq 97\%$ specificity compared to a NAAT reference assay can be used to diagnose SARS-CoV-2 infection in a range of settings where NAAT is unavailable or where prolonged turnaround times preclude clinical utility.

To optimize performance, testing with Ag-RDTs should be conducted by trained operators in strict accordance with the manufacturer's instructions and within the first 5-7 days following the onset of symptoms.

2. Appropriate scenarios for use of COVID-19 Ag-RDTs include the following:
 - To support outbreak investigations (e.g. in closed or semi-closed groups including schools, care-homes, cruise ships, prisons, work-places and dormitories, etc.). In RT-PCR-confirmed COVID-19 outbreaks, Ag-RDTs could be used to screen at-risk individuals and rapidly isolate positive cases (and initiate other contact tracing efforts) and prioritize sample collection from RDT-negative individuals for RT-PCR.
 - To monitor trends in disease incidence in communities, and particularly among essential workers and health workers during outbreaks or in regions of widespread community transmission where the positive predictive value and negative predictive value of an Ag-RDT result is sufficient to enable effective infection control.
 - Where there is widespread community transmission, Ag-RDTs may be used for early detection and isolation of positive cases in health facilities, COVID-19 testing centres/sites, care homes,

prisons, schools, front-line and health-care workers and for contact tracing. The safe management of patients with Ag-RDT-negative samples will depend on the Ag-RDT performance and the community prevalence of COVID-19. A negative Ag-RDT result cannot completely exclude an active COVID-19 infection, and, therefore, repeat testing or preferably confirmatory testing (RT-PCR) should be performed whenever possible, particularly in symptomatic patients.

- Testing of asymptomatic contacts of cases may be considered even if the Ag-RDT is not specifically authorized for this use, since asymptomatic cases have been demonstrated to have viral loads similar to symptomatic cases, though in that situation, a negative Ag-RDT should not remove a contact from quarantine requirements.

CDC

Les **dernières directives provisoires du CDC** pour le dépistage rapide de l'antigène du SRAS-CoV-2¹⁶ (mises à jour le **4 septembre**) indiquent le suivant :

'Rapid antigen tests can be used for screening testing in high-risk congregate settings in which repeat testing could quickly identify persons with a SARS-CoV-2 infection to inform infection prevention and control measures, thus preventing transmission. In this case, there may be value in providing immediate results with antigen tests even though they may have lower sensitivity than RT-PCR tests, especially in settings where a rapid turnaround time is required.

There are limited data to guide the use of Ag-RDTs as screening tests on asymptomatic persons to detect or exclude COVID-19, or to determine whether a previously confirmed case is still infectious.

Clinicians should understand antigen test performance characteristics in order to recognize potentially false negative or false positive results and to guide patient management. Laboratory and testing professionals who perform Ag-RDTs should also understand the factors that affect the accuracy of antigen testing, as described in this guidance.'

Documentation sur l'utilisation des tests rapides antigéniques

Certains auteurs ont fait valoir que la **sensibilité plus basse des Ag-RDT** pourrait **en fait être un avantage**, car certaines personnes qui ont des résultats positifs au test RT-PCR sont infectées mais ne transmettent plus le virus à d'autres¹⁷. Les tests d'antigènes pourraient déplacer l'attention vers l'identification des personnes les plus infectieuses.

La réponse aux défis à relever au début de l'infection, lorsque les personnes ont un faible niveau de virus, pourrait être de se faire tester fréquemment - par exemple, plusieurs fois par semaine. Cela permettrait d'identifier rapidement les personnes infectées, même si les tests sont moins sensibles, car la quantité de virus dans le nez et la gorge peut augmenter très rapidement. Une étude modélisant l'efficacité de la surveillance, en tenant compte de la sensibilité des tests, de la fréquence des tests et du délai entre la collecte de l'échantillon et le résultat du test, a montré qu'une surveillance performante dépend largement de la fréquence des tests et de la rapidité de notification, et qu'elle n'est que marginalement améliorée par une plus grande sensibilité des tests¹⁸. Les auteurs ont conclu qu'**en matière de surveillance, la priorité devrait être donnée à l'accessibilité, à la fréquence et au délai entre la collecte de l'échantillon et le résultat**, et que les limites analytiques devraient être secondaires. Une autre étude a modélisé la performance de différents scénarios de dépistage pour permettre le retour en toute sécurité des étudiants sur les campus universitaires américains¹⁹. Dans tous les scénarios, la fréquence du test (tous les deux jours) était plus fortement associée à l'incidence cumulée et plus rentable que la sensibilité du test. Le modèle n'a identifié aucun scénario de dépistage basé sur les symptômes comme étant suffisant pour contenir une épidémie.

3.3 Éléments de discussion

Constats

- 1) Il y a de plus en plus de Ag-RST sur le marché et elles sont de plus en plus utilisées.

- 2) Selon les fabricants, certains de ces tests sont très performants, bien que cela ne soit pas toujours confirmé par d'autres évaluations indépendantes.
- 3) L'OMS recommande désormais leur utilisation, non seulement lorsque la RT-PCR n'est pas disponible, mais aussi, par exemple, pour le dépistage dans les foyers (écoles, WZC,...), le contrôle régulier du personnel soignant, par exemple, et même le tetsing des contacts. Il est recommandé d'utiliser des tests avec une sensibilité $\geq 80\%$ et une spécificité $\geq 97\%$, et de préférence chez les sujets symptomatiques dans les 5 à 7 jours suivant l'apparition des symptômes.
- 4) La faible sensibilité ne doit pas nécessairement être un réel problème, car il est probable que peu de cas infectieux soient ignorés. La sensibilité des nouveaux tests est également plus élevée que, par exemple, celle du test actuellement utilisé en Belgique (Respi-Strip de Coris BioConcept). On estime ainsi que les personnes ayant un Ct $< 20/25$ sont détectées correctement.
- 5) Lorsque des tests sont effectués régulièrement sur une même personne, la fréquence des tests compense la faible sensibilité.
- 6) L'avantage d'un Ag-RDT par rapport à la RT-PCR est la rapidité du résultat (15 à 30 min), le coût moindre (6 EUR, hors TVA pour le test Panbio) et la possibilité d'appliquer le test sur le lieu de soins (ce dernier point ne s'applique toutefois pas aux tests qui nécessitent un lecteur).
- 7) Les inconvénients sont la faible sensibilité et le fait que le personnel doit consacrer plus de temps à chaque test (chaque test doit être effectué séparément).
- 8) Il existe une incertitude quant à la disponibilité de ces tests dans un avenir proche.

Discussion

- Un test rapide Ag n'est utile que si le résultat est également disponible rapidement (dans les 30 minutes), c'est-à-dire dans un Point of Care (POC) (comme chez un médecin généraliste ou dans une MR) ou également dans un laboratoire rattaché à un hôpital pour ses propres patients.
- La réalisation d'un tel test prend environ 15 minutes. Il doit être possible de lire le test dans le temps imparti (15 minutes), sinon le risque de faux résultats positifs augmente. Par conséquent, le test est moins adapté dans un centre de testing, où le turn-over des patients est élevé et où le temps moyen par patient est de 5 minutes.
- Les différents Ag-RDT ont été validés en laboratoire, sur différents types d'échantillons (nasopharyngien et/ou nez/gorge ou échantillon de salive), ont un mode d'action différent (par exemple Abbott : propre écouvillon, si un test de confirmation est nécessaire, un deuxième échantillon doit être prélevé) et peuvent ou non nécessiter un dispositif de lecture. Il faut en tenir compte dans le choix du test utilisé.
- L'utilisation des Ag-RDT dans les MRS doit être envisagée avec prudence, car l'impact d'une infection manquée peut avoir des conséquences majeures.
- Pour l'Ag-RDT actuellement disponible en Belgique (Respi-Strip de Coris BioConcept), un résultat négatif doit toujours être confirmé par un test RT-PCR. Pour les tests plus récents (plus sensibles), cela n'est plus nécessaire, surtout dans des situations où on s'attend à une charge virale élevée. C'est par exemple le cas pour les personnes symptomatiques, surtout si elles ont des symptômes respiratoires récents.
- Pour l'instant, il n'existe que des données limitées sur les Ag-RDT chez les sujets asymptomatiques.
- La procédure standard de l'AFMPS doit être suivie pour le remboursement des tests rapides en Belgique
https://www.fagg.be/sites/default/files/content/famhp_sciensano_procedure_antibody_antigen_tests_v3_07052020.pdf.
- Outre le contrôle de la qualité des tests par l'AFMPS, la validation de l'utilisation des différents tests dans un cadre POC (hors labo) est également requise.

4. RÉSUMÉ DU TYPE DE TEST À UTILISER SELON LA SITUATION

Situation/patient	Qui réalise le prélèvement	Quand	Quel test	Alternative
Patient symptomatique ambulatoire	Médecin généraliste, centre de test ou service d'urgence	Immédiatement	Test PCR naso-pharyngé ou nez/gorge	
Patient avec clinique suggestive et besoin d'admission	Hôpital	Immédiatement	PCR multiplex "mini-panel" respiratoire ²	
Patient hospitalisé gravement malade	Hôpital	Immédiatement	PCR multiplex "maxi-panel" respiratoire ²	
Enfants				PCR sur un échantillon de salive à l'avenir ?
Un contact étroit	Centre de test ou laboratoire clinique	Cinquième jour après le dernier contact	Test PCR naso-pharyngé ou nez/gorge	
Voyageur (zone rouge et outil d'auto-évaluation de risque élevé)	Centre de test ou laboratoire clinique	Cinquième jour après le retour	Test PCR naso-pharyngé ou nez/gorge	PCR sur un échantillon de salive à l'avenir ?
Investigation de foyers, par exemple en classe ou à l'école	Médecin généraliste ou centre de test	Dès que possible	Test PCR naso-pharyngé ou nez/gorge	Des échantillons de salive à l'avenir ?
Investigation de foyers dans une collectivité résidentielle ou une entreprise	Médecin responsable (ARC ou médecin du travail)	Dès que possible	Test PCR naso-pharyngé ou nez/gorge. Laboratoire clinique pour un nombre limité d'échantillons, plate-forme nationale pour un grand nombre d'échantillons	
Contrôle du personnel de MR	Médecine du travail ou de la MR	Hebdomadaire	Analyse par la plate-forme nationale bis	PCR sur salive
Dépistage à l'admission à l'hôpital	Hôpital (avec analyse par le laboratoire ou par la plate-forme nationale bis)	Avant l'hospitalisation	Test PCR naso-pharyngé ou nez/gorge	
Dépistage à grande échelle dans les environnements à haut risque	Médecin du travail ou autre médecin responsable			PCR sur salive

² Pendant la période de grippe, début et fin déterminés sur base des données de surveillance

Les personnes suivantes ont participé à cet avis :

Emmanuel Bottieau (ITG); Steven Callens (UZGent); Piet Cools (UGent); Laura Cornelissen (Sciensano); Guy Delree (SSMG); Olivier Denis (CHU-UCL Namur); Frédéric Fripiat (CHU Liège); Herman Goossens (UAntwerpen); Marie Hallin (ULB-Erasme); Niel Hens (UHasselt-UA); Daniel Te-Din Huang (CHU-UCL Namur); Frédérique Jacobs (ULB-Erasme); Vicky Jaspers (KCE); Sofieke Klamer (Sciensano); Yves Lafort (Sciensano); Katrien Lagrou (UZLeuven); Valeska Laisnez (Sciensano); Barbara Legiest (ZG); Tinne Lernout (Sciensano); Romain MAHIEU (COCOM); Pierrette Melin (Uliège); Elizaveta Padalko (UZGent); Paul Pardon (SPF Santé publique); Sophie Quoilin (Sciensano); Dominique Roberfroid (KCE); Stefan Teughels (Wachtposten Vlaanderen); Steven Van Gucht (Sciensano).

Observateur : Patrick Waterbley (SPF Santé publique).

Annexe : Performances de différents tests rapides antigénique par rapport à la RT-PCR, selon le fabricant

Test	Company	Price per test	Type of test	Reading instrument needed	Reading time	Sensitivity	Specificity	PPV at different prevalence levels*				NPV at different prevalence levels*			
								1%	5%	10%	20%	1%	5%	10%	20%
BinaxNOW COVID-19 Ag Card	Abbott Diagnostics	5 USD	lateral flow immunoassay	No	15 min	97.1%	98.5%	39.5%	77.3%	87.8%	94.2%	100%	99.8%	99.7%	99.3%
PANBIO™ COVID-19 Ag Rapid Test Device	Abbott Diagnostics	6 EUR (VAT excl)	lateral flow immunochromatographic test	No	15-20 min	93.3% ¹	99.4%	61.1%	89.1%	94.5%	97.5%	99.9%	99.6%	99.3%	98.3%
STANDARD Q COVID-19 Ag Test	SD Biosensor		rapid chromatographic immunoassay	No	15-30 min	96.5% ²	99.7%	75.3%	94.1%	97.1%	98.7%	100%	99.8%	99.6%	99.1%
LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test	LumiraDx		rapid microfluidic immunofluorescence assay	Yes	12 min	97.6%	96.6%	22.5%	60.2%	76.1%	87.8%	100%	99.9%	99.7%	99.4%
BD Veritor System for Rapid Detection of SARS-CoV-2	Becton, Dickinson and Company		chromatographic digital immunoassay	Yes	15 min	83.9% ³	100%	100%	100%	100%	100%	99.8%	99.2%	98.2%	96.1%
Sofia SARS Antigen FIA	Quidel Corporation		lateral flow immunofluorescent sandwich assay	Yes	15-30 min	96.7%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	99.8%	99.6%	99.2%
COVID-19 Ag Respi-Strip	Coris BioConcept			No	30 min	60.3% ⁴	98.3%	26.4%	65.1%	79.8%	89.9%	99.6%	97.9%	95.7%	90.8%
Vitassay SARS-CoV-2	Vitassay		Immunochromatographic assay	No	10 min	92.9%	99.6%	70.1%	92.4%	96.3%	98.3%	99.9%	99.6%	99.2%	98.2%
WHO threshold						80%	97%	21.2%	58.4%	74.8%	87.0%	99.8%	98.9%	97.8%	95.1%

¹ Sensitivity measured by an independent study (91.7%) and another evaluation (65.5% if only considering <=7days of symptoms) were however lower. In the Dutch evaluation sensitivity ranged from 87.4% to 89.5%, if considering patients with a Ct<35 only.

² Sensitivity measured by FIND (76.6% and 88.7%), by an independent study (68.7%) and another evaluation (70.9% if only considering <=7days of symptoms) were however lower. In the Dutch evaluation sensitivity was 94.1%.

³ Sensitivity measured in the Dutch evaluation was 91.5%.

⁴ Sensitivity measured by FIND (50%), by an independent study (54.4%) and another evaluation (45.2% if only considering <=7days of symptoms) were however lower.

*Pour votre information : Selon les informations disponibles dans les formulaires électroniques durant la première semaine d'octobre, le pourcentage moyen de tests positifs chez les patients symptomatiques était de 14 %, chez les contacts à haut risque de 10 %, chez les voyageurs de 2,5 %, chez les patients avant hospitalisation de 3 % et dans les autres indications de 3 %. Il convient de noter que les données n'étaient disponibles que pour 30 % des sujets testés.

REFERENCES

Tests salivaires

1. Peeters E, Kaur Dhillon Ajit Singh S, Vandesompele J, Mestdagh P, Hutse V, Arbyn M. Rapid systematic review of the sensitivity of SARS-CoV-2 molecular testing on saliva compared to nasopharyngeal swabs. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.08.05.20168716.
2. Chen JH-K, Yip CC-Y, Poon RW-S, Chan K-H, Cheng VC-C, Hung IF-N, et al. Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections*. 2020 Jan 1;9(1):1356–9.
3. Wong SCY, Tse H, Siu HK, Kwong TS, Chu MY, Yau FYS, et al. Posterior Oropharyngeal Saliva for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* [Internet]. [cited 2020 Oct 9]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa797/5860439>
4. Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 surveillance. medRxiv. 2020 Sep 8;2020.06.22.20136309.
5. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment. *New England Journal of Medicine*. 2020 Sep 30;0(0):null.
6. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 May 1;20(5):565–74.
7. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy Á, et al. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Front Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 13];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00465/full>
8. Fernandes LL, Pacheco VB, Borges L, Athwal HK, de Paula Eduardo F, Bezinelli L, et al. Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *J Dent Res*. 2020 Sep 16;22034520960070.
9. Hung DL-L, Li X, Chiu KH-Y, Yip CC-Y, To KK-W, Chan JF-W, et al. Early-Morning vs Spot Posterior Oropharyngeal Saliva for Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection: Implication of Timing of Specimen Collection for Community-Wide Screening. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Oct 9];7(6). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/7/6/ofaa210/5854323>
10. Verwilt J, Mestdagh P, Vandesompele J. Evaluation of efficiency and sensitivity of 1D and 2D sample pooling strategies for diagnostic screening purposes. medRxiv. 2020 Aug 17;2020.07.17.20152702.

Tests antigènes rapides

1. Disponible sur : https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?avance=Commercialized&type=Rapid+diagnostic+testen&test_target=Antigen&status=C-E-IVD§ion=immunoassays&action=default#diag_tab
2. Disponible sur : https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/devices?marking=Yes&principle=ImmunoAssay-Antigen&format=Rapid+diagnostic+test&manufacturer=&nom_texte=#form_contenu

3. Disponible sur : <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics-euas#individual-antigen>
4. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Ditttrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 1];(8). Disponible sur : <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013705/full>
5. Disponible sur : https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2020/09/SDQ-Ag-Public-Report_20200918.pdf
6. Disponible sur : <https://finddx.shinyapps.io/COVID19DxData/>
7. Khairat SM, Guindy NE, Motaleb MSE, Soliman NS. Evaluation of Two Rapid Antigen Tests for Detection of SARS-CoV-2 Virus. *Int J Microbiol Biotechnol*. 2020 Aug 14;5(3):131.
8. Disponible sur : file:///C:/Users/YvLa1869/Downloads/1-56.%20STANDARD%20Q_COVID-19%20Ag_IFU_L23COV3ML4R2_20200720.pdf
9. Disponible sur : <https://www.corisbio.com/Products/Human-Field/Covid-19.php#>
10. Disponible sur : <https://www.globalpointofcare.abbott/en/product-details/panbio-covid-19-ag-antigen-test.html>
11. Report on the Reliability Study of the Quick Panbio Antigenic Detection Test COVID-19 Ag by Abbott for the diagnosis of SARS-CoV-2. REF: 41FK10. Batches: 41ADFO12A - Madrid, September 24, 2020
12. Dr Slim FOURATI, Pr Étienne AUDUREAU, Pr Stéphane CHEVALIEZ, Pr Jean-Michel PAWLITSKY. Laboratoire de Virologie, Département « Prévention, Diagnostic et Traitement des Infections » et Service de Santé Publique Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Institut Mondor de Recherche Biomédicale (INSERM U955) et Université Paris-Est-Créteil. Évaluation de la performance diagnostique des tests rapides d'orientation diagnostique antigéniques COVID-19. - 29 septembre 2020.
13. Bonten MMJ. Covid-19: hoe betrouwbaar zijn sneltesten? [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuws/covid-19-hoe-betrouwbaar-zijn-sneltesten/volled>
14. From more testing to smart testing: data-guided SARS-CoV-2 testing choices | medRxiv [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.13.20211524v2>
15. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/diagnostic-testing>
16. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>
17. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-test-guidelines.html>
18. Guglielmi G. Fast coronavirus tests: what they can and can't do. *La nature*. 2020 Sep 16;585(7826):496-8.
19. Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 surveillance. *medRxiv*. 2020 Sep 8;2020.06.22.20136309.
20. Paltiel AD, Zheng A, Walensky RP. Assessment of SARS-CoV-2 Screening Strategies to Permit the Safe Reopening of College Campuses in the United States. *JAMA Netw Open*. 2020 01;3(7):e2016818.