



Ag, PCR, salive, nez, gorge... On fait quoi ? On prélève où ?

Yves Gillet
Hervé Haas

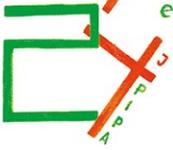


« Nous sommes en guerre... »

Emmanuel Macron, Président de la République

« La tactique est la théorie relative à l'usage des forces armées dans l'engagement, la stratégie est la théorie relative à l'usage des engagements au service de la guerre ».

Carl Von Clausewitz in De la Guerre



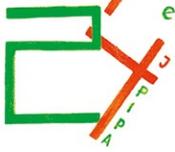
- Un certain nombre d'éléments figurant dans ce diaporama ne sont le reflet que de nos réflexions, personnelles et communes, à un moment donné et avec forcément une vision biaisée d'une situation que peu de gens, pour ne pas dire personne, ne sont réellement à même d'appréhender dans sa globalité.
- Il ne s'agit en aucun cas d'opinions tranchées ou de « Vérités » mais uniquement d'une tentative de fournir des bases de réflexion.
- Ni le GPIP, ni personne d'autre, ne saurait être tenu responsable de nos divagations...



Avant de faire un test chez un enfant, quel que soit celui que l'on choisira, quel est le point le plus important à connaître ?



-  Les performances du test (rapports de vraisemblance positifs et négatifs)
-  La technique de réalisation du test
-  La probabilité pré-test
-  Autre chose...



Proposition de réponse



Les performances du test (rapports de vraisemblance positifs et négatifs)



La technique de réalisation du test



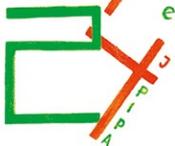
La probabilité pré-test (basée sur l'incidence et la clinique)



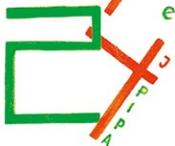
Autre chose

- Pourquoi fait-on le test ? => stratégie
- Que va-t-on faire du résultat ? => tactique

**Tout est important
mais la priorité est :**



- **Enfant peu ou pas symptomatique**
- **S'adresse à une communauté**
 - Familiale
 - Section de crèche, classe
 - Plus large encore ? (Ecole, Collège, Lycée, quartier, ville, pays ???)
- **Bien plus efficace si coordonné**
 - Enfants et adultes (au moins les réceptifs)
 - « En même temps » (pour la réalisation et les choix ultérieurs)
- **Conséquences**
 - Vie « normale » si négatif
 - Isolement si positif / mesures plus « larges » ?



- **Enfant symptomatique +/- avec signes de gravité**
- **S'adresse avant tout à un patient**
 - Pour affirmer un diagnostic
 - Pour « éliminer » (en fait rendre plus improbable) une autre cause
- **Eviter la « tunnelisation »**
 - Il n'y pas que le COVID, il peut ne pas être seul...
 - Le COVID n'explique pas tout
- **Conséquences**
 - Si négatif, il faudra parfois continuer à chercher !
 - Si positif
 - Parfois rassurant (ex : < 3 mois, mieux vaut un COVID qu'un strepto B...)
 - Sanction thérapeutique rare...



Au fait ...on va voir ce que vous pensez



Nous sommes en Octobre 2021, dans une région où l'incidence de la COVID-19 est à 100/100.000 et où δ prédomine (95%). Vous voyez Noah 28 mois, gardé en crèche, qui est enrhumé, tousse et a une fièvre à 39°C depuis 24 heures. Pas de contact connu familial, pas de cas signalé à la crèche. Examen normal. Demandez-vous ?

- Un test antigénique
- Une PCR nasopharyngée
- Une PCR salivaire
- Je ne cherche pas le SARS-CoV-2





Au fait ...on va voir ce que vous pensez

9



**Pratiquez-vous en routine (cabinet libéral, urgences, autres...)
des test antigéniques lorsque vous suspectez une infection à
SARS-CoV-2 chez l'enfant ?**

- Oui
- Non parce que je demande directement des PCR
- Non parce que je l'envoie à la pharmacie ou au labo
- Non parce que je demande aux parents de faire un auto-test



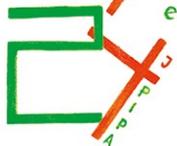
Au fait ...on va voir si vous savez



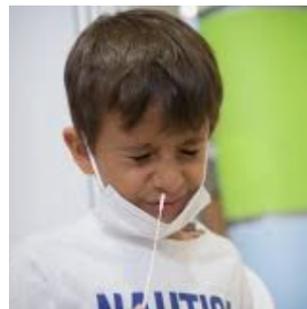
Une PCR est facturée à la sécurité sociale combien de fois plus qu'un test antigénique ?

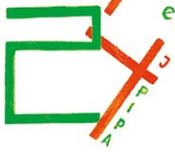
-  2 fois
-  3 fois
-  4 fois
-  J'sais pas





- ❖ La PCR
- ❖ Les tests antigéniques
 - Simples
 - Combinés
- ❖ Les auto tests

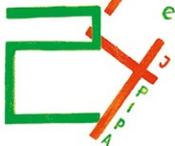




- **Amplification de séquences d'ARN viral** par réaction de polymérisation en chaine (cycles successifs d'amplification x l'ARN) jusqu'à détection
- **Charge Virale (CV) = nombre de cycles nécessaires (ct) pour obtenir une détection.** Plus le nombre de cycles nécessaires est élevé, moins il y a d'ARN et donc plus la quantité de virus est faible.

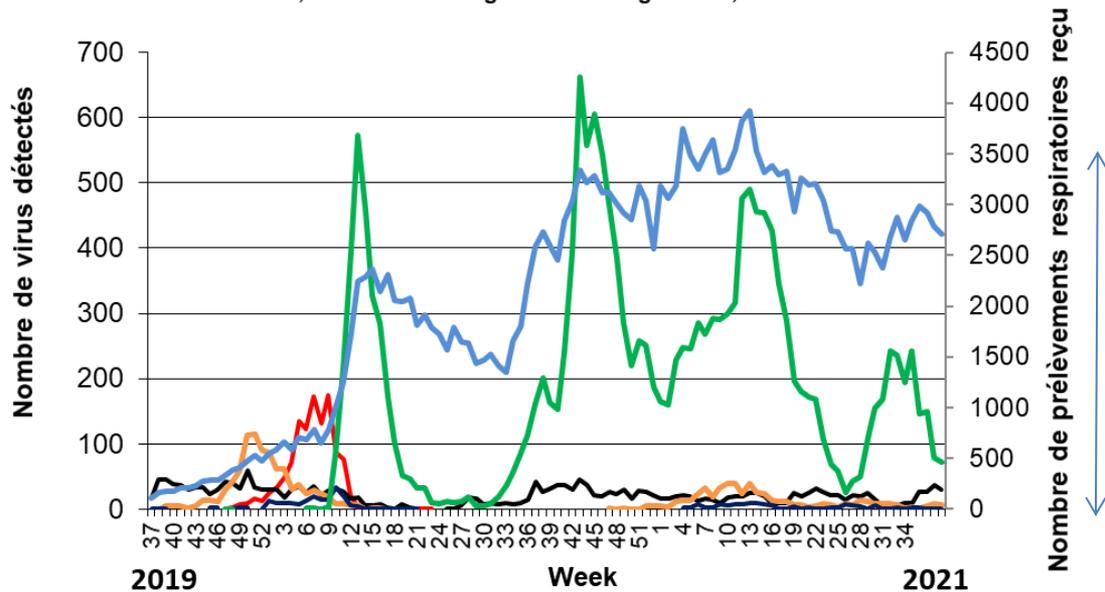
ct élevé = CV basse et réciproquement.



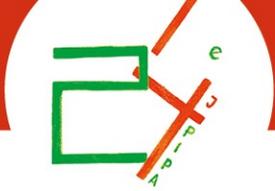


La PCR en laboratoire

IAI, Centre de Biologie et Pathologie Nord, LYON.

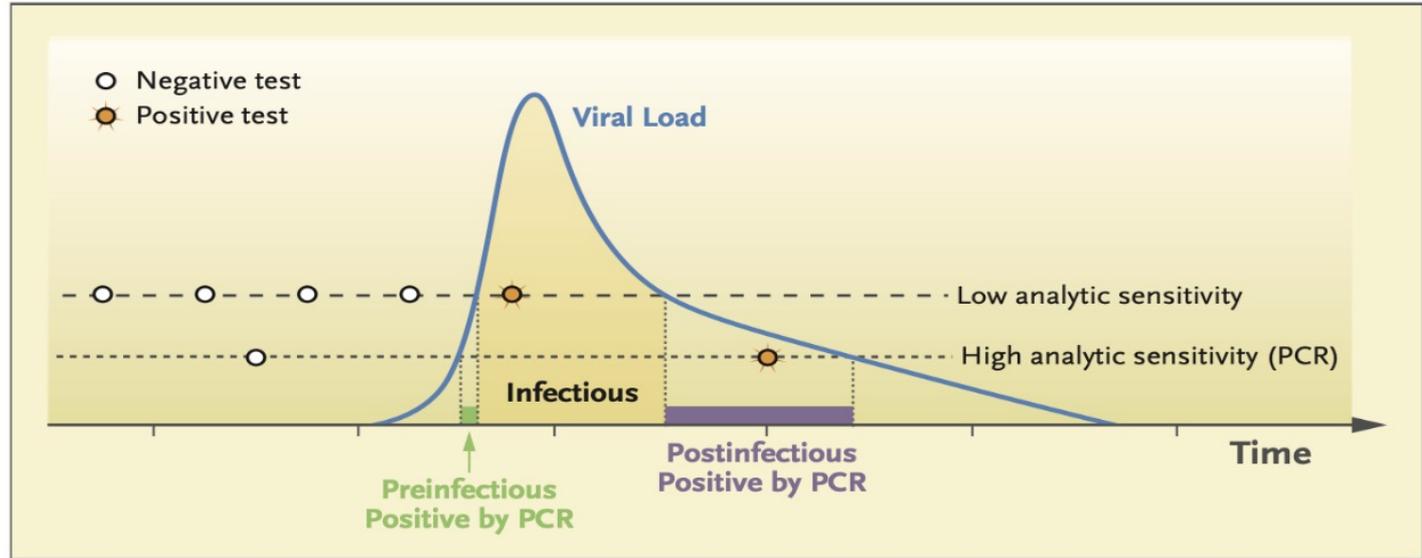


Activité (en nbre de ppts) = +1000 % !



Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment

Michael J. Mina, M.D., Ph.D., Roy Parker, Ph.D., and Daniel B. Larremore, Ph.D.



High-Frequency Testing with Low Analytic Sensitivity versus Low-Frequency Testing with High Analytic Sensitivity.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2025631>



- **Simple & Rapide**

Prélever → Décharger → Tester
Résultat en 20 minutes

- **Pratique & Intuitif**

Réalisable directement au chevet du patient ou au laboratoire

- **Système sécurisé: peu de risque de contamination de l'opérateur**

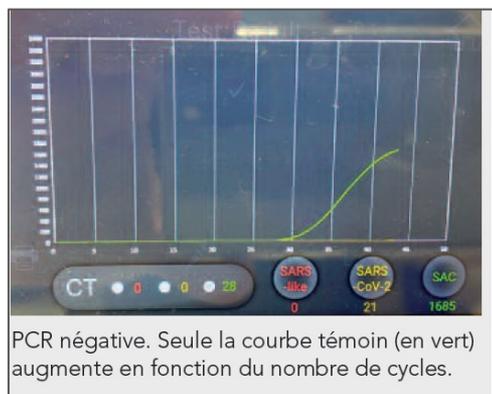
Le virus est inactivé par le tampon de transfert
Une fois le cône de réaction fermé, le matériel viral n'est plus accessible

Automate VitaPCR™ Ref. PCRAC0101   CE

Kits de 20 tests VitaPCR™

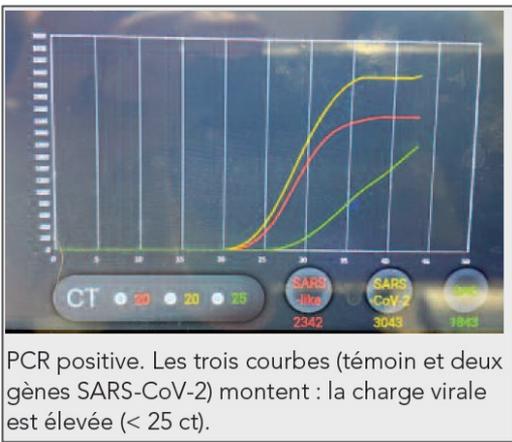
<p>SARS-CoV-2 (COVID-19)</p> <p>Ref. PCRAE0114 CE</p>	<p>Flu Test A & B</p> <p>Disponible sous peu</p>	<p>Combo Flu A & B et RSV Streptocoque A <i>C. difficile</i> HPV screening haut risque <i>C. trachomatis/N. gonorrhoeae</i></p> <p>Produits à venir 2020 - 2021</p>
--------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*



PCR négative. Seule la courbe témoin (en vert) augmente en fonction du nombre de cycles.

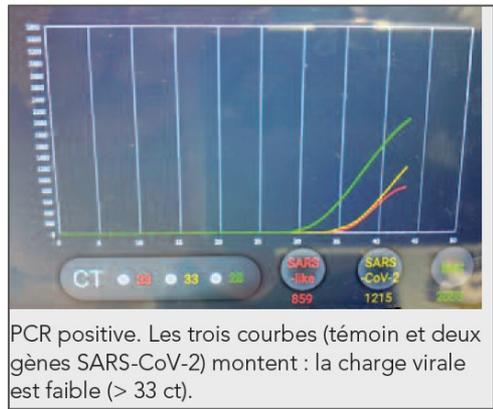
Comprendre la PCR pour mieux comprendre les tests antigéniques



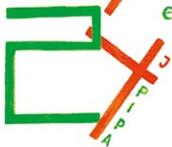
PCR positive. Les trois courbes (témoin et deux gènes SARS-CoV-2) montent : la charge virale est élevée (< 25 ct).

Patient probablement contagieux
Faux + exceptionnel

Patient probablement non contagieux
Faux + possible



PCR positive. Les trois courbes (témoin et deux gènes SARS-CoV-2) montent : la charge virale est faible (> 33 ct).



COVID-19



PCR + avec une charge virale très élevée. L'absence de positivité pour le gène témoin est due à la consommation des bases du fait de la charge virale élevée → Contagiosité maximale



PCR + avec un nombre de cycles proche pour le gène témoin et les 2 gènes du SARS-CoV-2
→ Forte contagiosité attendue

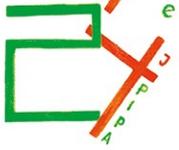


Des courbes de ce type (pas d'amplification d'un des deux gènes) sont le témoin soit d'une fin d'infection (réplication virale incomplète) soit d'une infection à un autre coronavirus que le SARS-CoV-2 → pas de contagiosité



Pour aller (encore) plus loin : une limite de l'interprétation de la PCR

- Très (voire trop) sensible pour un diagnostic binaire positif/négatif
- La mesure de la contagiosité basée sur les charges virales implique une qualité de prélèvement optimale
 - Si prélèvement mal fait, la PCR sera positive mais la CV artificiellement faible (il faudra plus de cycles (ct élevé) pour obtenir une fluorescence)



- **Détection directe d'une protéine spécifique du virus dans le prélèvement**
- **Pas d'amplification donc moins sensible (ce qui n'est pas forcément un mal...)**
- **Pas de mesure possible de la quantité de virus**



Diagnostic Accuracy of SARS-CoV-2 Antigen Detection Test in Children: A Real-Life Study

Camille Jung^{1*}, Corinne Levy^{1,2,3,4}, Emmanuelle Varon⁵, Sandra Biscardi⁶,



TABLE 1 | Performance of the BIOSYNEX COVID-19 Ag BSS compared to SARS-CoV-2 RT-PCR.

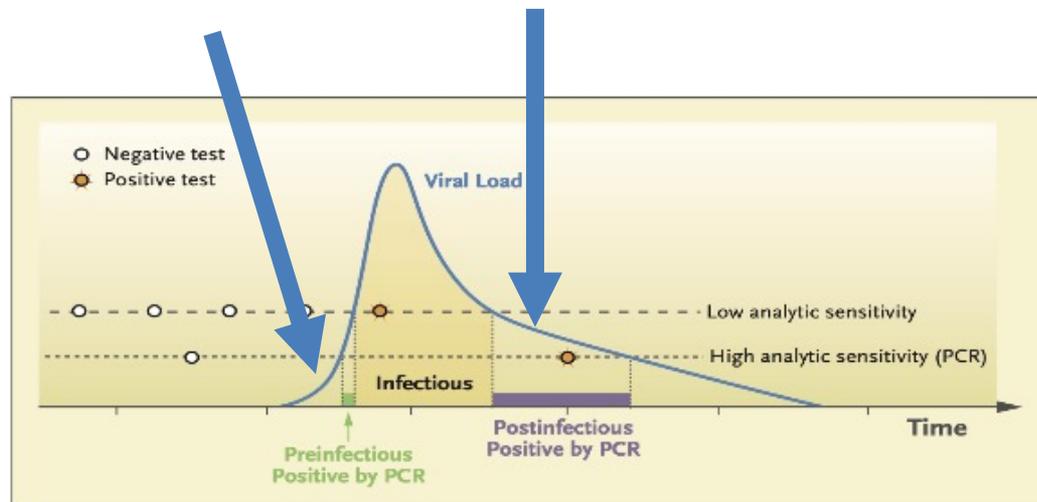
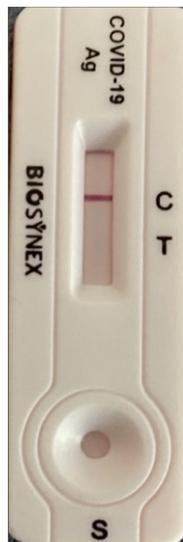
	Value	95% CI	
Prevalence	10.9%	7.6%	14.9%
Sensitivity	87.9%	71.8%	96.6%
Specificity	98.5%	96.3%	99.6%
Positive likelihood ratio	59.54	22.32	158.79
Negative likelihood ratio	0.12	0.05	0.31
Positive predictive value	87.9%	71.8%	96.6%
Negative predictive value	98.5%	96.3%	99.6%

- In the Ct range of 13–32 cycles, all SC2-RAT results agreed with RT-PCR results,
- Leading to a sensitivity and specificity of 100%.



Pourquoi des faux Négatifs ?

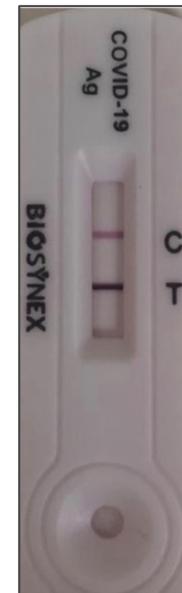
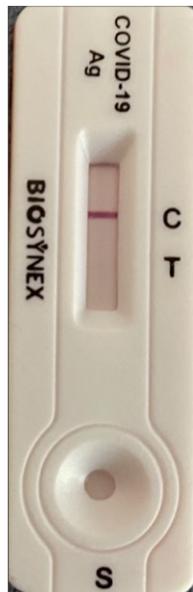
- Test de qualité insuffisante
- Qualité du prélèvement insuffisante
- Pas le bon moment



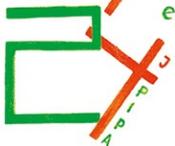
High-Frequency Testing with Low Analytic Sensitivity versus Low-Frequency Testing with High Analytic Sensitivity.



Tests antigéniques SARS-CoV-2



La majorité des FX + sont ici, charge virale probablement faible



Tests antigéniques SARS-CoV-2 : FAUX POSITIFS

23

Un patient symptomatique qui présente un test de ce type, 2 solutions :

- Les symptômes ne sont pas liés au COVID
- Vrai faux +



**NB : question à 100 balles
Faux + ou positif faible
(donc peu contagieux)???**

Pourquoi des faux Positifs ?

- Mauvais tests, mauvais lots (2 ont été retirés)
- Conservation au froid (→fx +) attention aux barnums en Hiver
- Trop grande sensibilité (souillure)
Gants (s'ils sont utilisés : 1 par patient)
(Forte) positivité d'un test juste avant

*Si probabilité pré-test faible
Plus de chance d'être en présence d'un faux +
Recontrôler*

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>

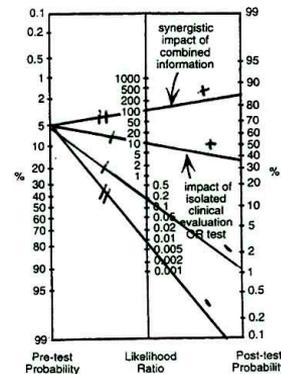


Tests antigéniques SARS-CoV-2

Finalement **2 bonnes indications**:

- ▶ **Evaluer le risque de contagiosité un jour donné**
- ▶ **Devant un malade et en début de maladie (4-5 premiers jours) rattacher ses symptômes à la COVID-19**

Une moins bonne : contact COVID +



Un test ne s'interprète qu'en fonction de la probabilité pré test



2 progrès

- **Prélèvements moins « traumatisants » → « home test »**
- **Tests multiples**

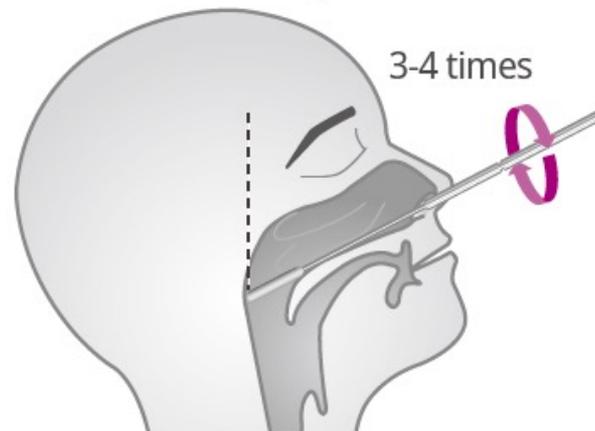
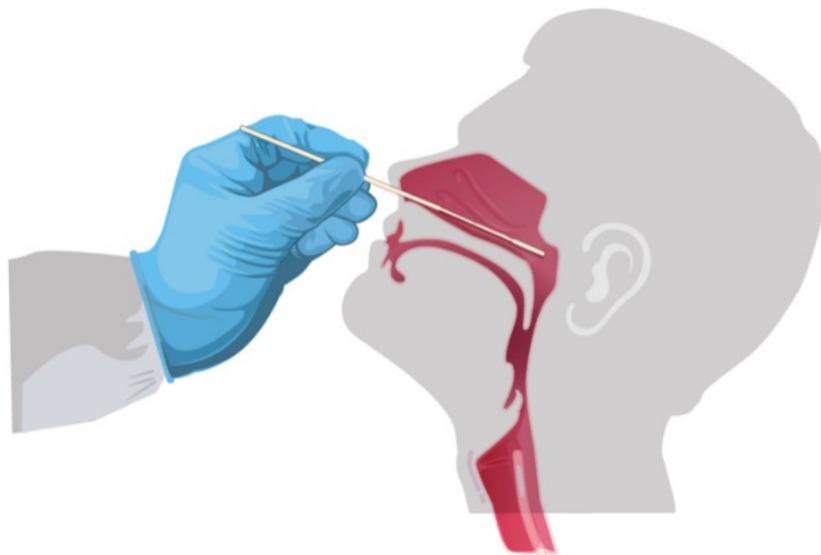


- ▶ Actuellement, uniquement PCR
- ▶ et encore ...certaines PCR validées : **la PCR pour la salive n'est possible que dans les laboratoires qui ont validé la méthode** (inhibiteurs de PCR)
- ▶ Les tests rapides pour la salive ne sont pas adaptés pour le diagnostic
- ▶ La CV dans la salive est ininterprétable





Prélèvements rhinopharyngés profonds Gold-Standard

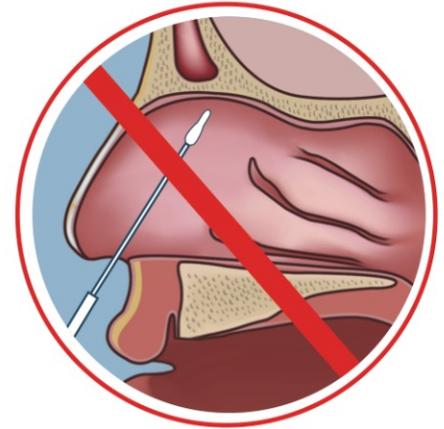
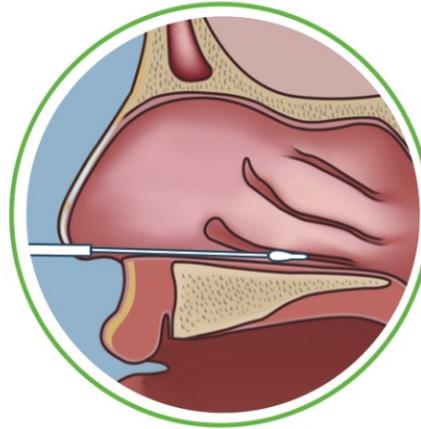
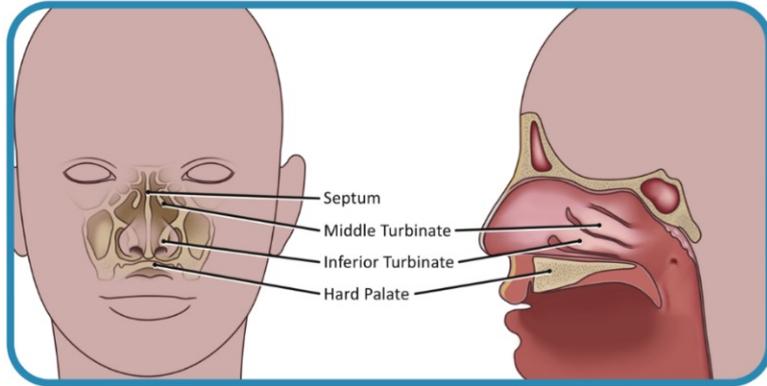


Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™





Prélèvements cornets moyens



Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™



Prélèvements rhinopharyngés antérieurs

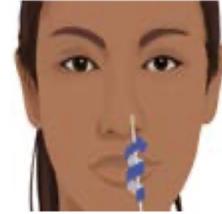
3. Remove the swab from the container, being careful not to touch the soft end, which is the absorbent tip.



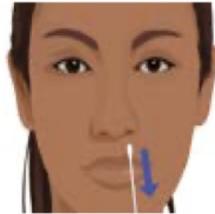
4. Insert the entire absorbent tip of the swab into your nostril, but do not insert the swab more than $\frac{3}{4}$ of an inch (1.5 cm) into your nose.



5. Slowly rotate the swab in a circular path against the inside of your nostril at least 4 times for a total of 15 seconds. Be sure to collect any nasal drainage that may be present on the swab.



6. Gently remove the swab.

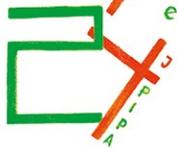


7. Using the same swab, repeat steps 4-6 in your other nostril.



[cdc.gov/coronavirus](https://www.cdc.gov/coronavirus)

CS317702-C 11/13/2020



DOI: 10.1056/NEJMc2016321

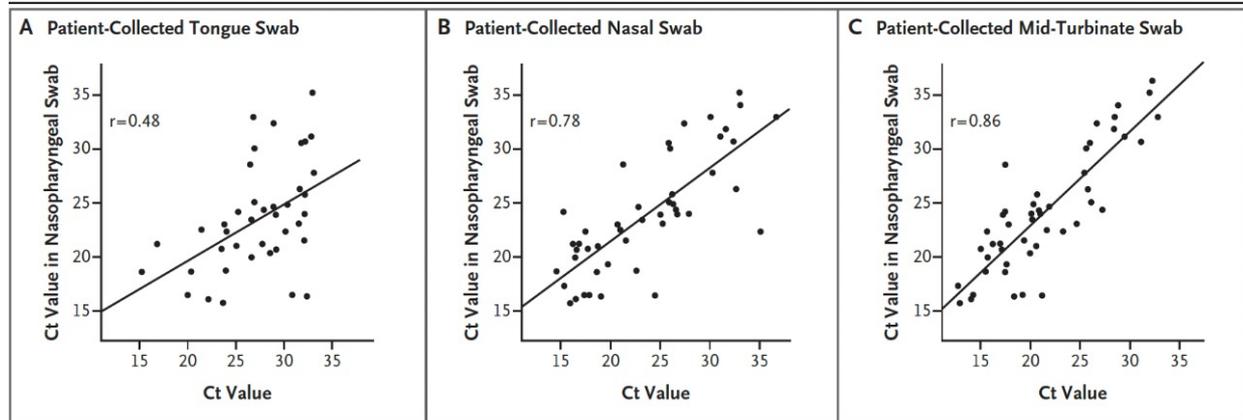
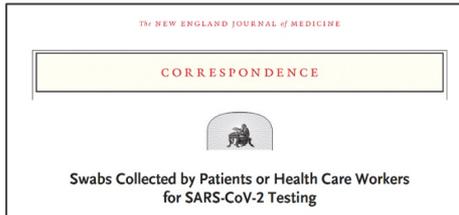


Figure 1. Cycle Threshold (Ct) Values from Tongue, Nasal, and Mid-Turbinate Swabs Collected by Patients Relative to Those from Nasopharyngeal Swabs Collected by Health Care Workers.

The correlation coefficient is superimposed on each panel, along with a trend line estimated with the use of simple linear regression. Plots show the available Ct values for 43 patients who had positive test results from both tongue and nasopharyngeal swabs (Panel A), 46 patients who had positive test results from both nasal and nasopharyngeal swabs (Panel B), and 48 patients who had positive test results from both mid-turbinate and nasopharyngeal swabs (Panel C). Data on 4 patients (1 patient with positive test results from both tongue and nasopharyngeal swabs, 1 patient with positive test results from both nasal and nasopharyngeal swabs, and 2 patients with positive test results from both mid-turbinate and nasopharyngeal swabs) were not included in this analysis because multiple swabs obtained from these patients were labeled with a single test site (i.e., tongue, nasopharynx, nose, or middle turbinate).

FDA NEWS RELEASE

Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Antigen Test as First Over-the-Counter Fully At-Home Diagnostic Test for COVID-19

Test is authorized for individuals two years of age or older, including those not showing symptoms

DEC 2020

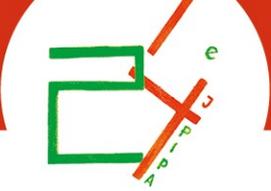
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-antigen-test-first-over-counter-fully-home-diagnostic>

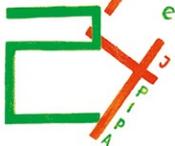


- **Tests antigéniques dans lesquels le prélèvement est réalisé directement par le patient, au niveau rhinopharyngé antérieur**
 - a priori moins sensible qu'un prélèvement plus « profond »
 - mais bien plus facile et mieux toléré

ATTENTION, les images qui vont suivre, montrant des expériences sur des enfants par un membre de leur famille, sans aucun contrôle ni comité d'éthique, sont susceptibles de heurter les esprits sensibles...







- Ce test peut être utilisé, notamment dans le cadre d'un dépistage collectif (école, centre aéré, colonie de vacances, etc.), sur place ou chez soi, ou après un achat en pharmacie.
- L'autotest est destiné aux personnes sans symptôme ou qui ne sont pas cas-contact.
- Toutefois, chez les enfants uniquement, l'utilisation est possible en cas de symptômes mineurs compatibles avec la COVID (par exemple : nez qui coule, toux, fièvre modérée).
- Au moindre doute, en cas de symptômes ou de contact avec une personne testée positive à la Covid, le test RT-PCR sur prélèvement salivaire est recommandé chez les enfants.
- L'autotest n'a d'intérêt que s'il est fait régulièrement, c'est-à-dire au moins une fois par semaine.
- Aider à un retour à une vie « normale » plus rapidement ????

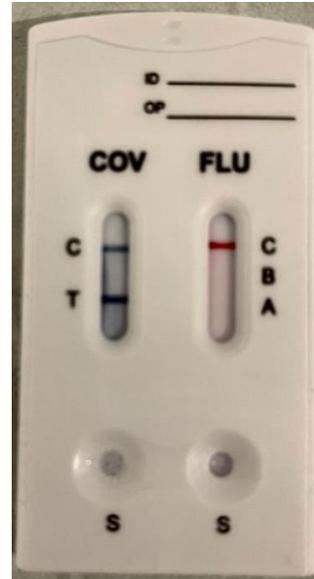
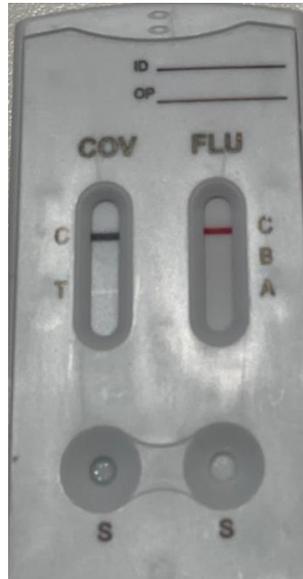


Tests antigéniques combinant la détection du SARS-Cov2 et d'un, voire plusieurs autres virus.

- Particulièrement intéressants quand d'autres virus sont aussi voire plus fréquents...
- Permet(t) de diminuer « l'angoisse du faux négatif »

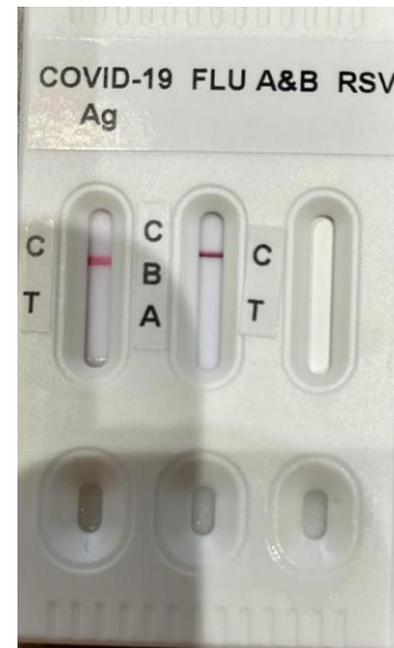
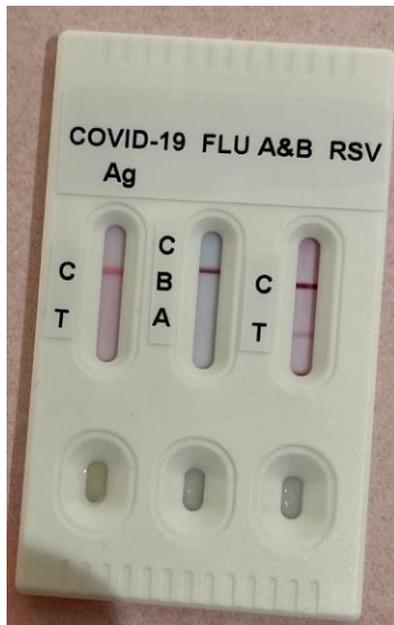
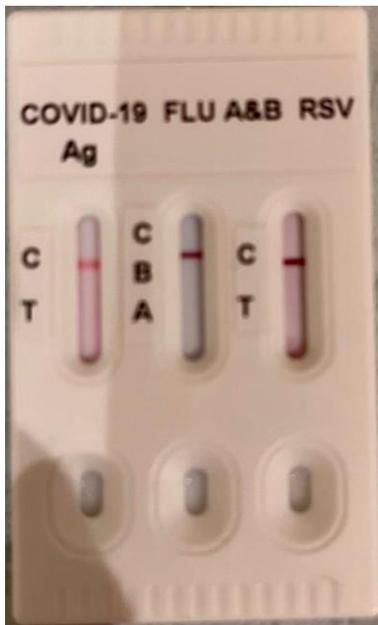


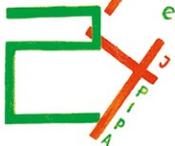
Tests antigéniques SARS-CoV-2 + Grippe





Tests antigéniques SARS-CoV-2 + Grippe + VRS





Plusieurs (grosses) difficultés !

- **Nous ne sommes pas maître de la stratégie (reco. diverses, contraintes etc...)**
- **Les objectifs stratégiques sont nombreux et contradictoires**
 - Contrôler au mieux la transmission virale entre enfants et entre adultes et enfants
 - Rassurer les adultes (dont les enseignants mais aussi les médecins...)
 - Rassurer les enfants (tout n'est pas de leur faute !)
 - Leur assurer le plus possible un retour à une vie normale notamment en évitant au maximum les fermetures de classes

Liste non exhaustive...



Il faudrait donc, en même temps

- Utiliser au mieux les outils tactiques dont nous disposons
- Modifier de façon significative un certain nombre d'options stratégiques, notamment grâce à l'utilisation optimale des outils tactiques

