

Rassurer la population sur les résultats des tests «diagnostiques» du Covid-19

Notre objet à nous, médecins du Collectif Covid-19 réunionnais, dans cette crise mondiale que représente la pandémie à Coronavirus, est de rassurer; les défilés de pseudo-experts auxquels on assiste sur les plateaux des chaînes d'information nationale continue, eux, ne rassurent pas. Pas plus que les journalistes, commentateurs, et autres éditorialistes, dont la piètre analyse ne repose que sur les chiffres du jour, comme s'ils jouaient au loto, sans savoir même ce que signifie ces chiffres. Pour rassurer la population, il nous faut plusieurs niveaux d'analyse.

Commençons par les tests: je ne retiendrai que les tests PCR, les tests sérologiques, et tout dernièrement et à venir, les tests antigéniques. Lorsqu'on évoque en médecine un test, il faut toujours s'attacher à leur significativité, et donc leur fiabilité. Ces qualités sont rattachées à deux variables statistiques: la sensibilité (ou capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée, qui dépend donc du nombre de faux négatifs), et la spécificité (capacité à donner un résultat négatif lorsqu'une hypothèse n'est pas vérifiée, qui dépend du nombre de faux positifs). L'une ne va pas sans l'autre d'une part, et d'autre part, elles requièrent que l'hypothèse soit vérifiée, ou pas, donc un test fiable antérieur.

Jusqu'à présent, le test le plus fiable, avec le moins de faux négatifs, est le scanner pulmonaire; Cela suppose que le sujet testé soit déjà bien malade. En revanche, il y a de nombreux faux positifs, qui témoignent d'une même atteinte virale pulmonaire, mais avec un autre virus, qu'il aura fallu avoir su éliminer auparavant pour diminuer les faux positifs.

Ces données de test, sensibilité et spécificité, n'ont que peu d'utilisation en pratique clinique. En revanche, elles servent à calculer les valeurs prédictives, positive (VPP) ou négative (VPN). La VPP est la probabilité d'être malade si le test est positif, la VPN est la probabilité d'être sain si le test est négatif. Or ces deux valeurs prédictives sont étroitement corrélées à la prévalence de l'affection dans la population. Ici, comme vous le savez, elle est très faible. Donc la VPP sera très basse, et la VPN très élevée, et c'est bien ce que l'on retrouve.

Un test offrant une VPN élevée et une VPP faible dans une population donnée est un test de dépistage: négatif, vous pouvez vous considérer comme indemne; positif, vous ne pouvez PAS vous considérer comme malade. Pour augmenter la VPP et faire de ce test un résultat valable pour le diagnostic, il faut donc augmenter la prévalence de l'affection dans la population étudiée. Ici, pour le Covid-19, ce sera l'existence de symptômes. Alors le test deviendra beaucoup plus efficient en dépistage et en diagnostic. Passons à ces trois types de test:

RT-PCR (ou par biologie moléculaire, détection de l'ADN viral)

La fiabilité des tests RT-PCR a souvent été mise en doute. Cette mauvaise fiabilité apparente recouvre plusieurs sujets, les uns liés à l'analyse RT-PCR, d'autres liés à l'évolution de la maladie chez un patient, d'autres enfin liés aux procédures de mise en œuvre.

Cette méthode n'a pas intrinsèquement une excellente fiabilité. En effet il y a par exemple pour le Sars-Cov2 de nombreuses et constantes mutations du virus, qui peuvent le rendre moins détectable. La sensibilité est mauvaise (la plus faible en moyenne parmi tous les types de tests), la spécificité (la capacité à détecter le virus recherché et pas autre chose) assez bonne. On a constaté aussi des défaillances dans les procédures et les réactifs destinés au diagnostic du SAR-CoV-2.

En février 2020, le CDC des États-Unis a décidé de ne pas utiliser les tests mis au point internationalement et de développer son propre test qui s'est révélé défectueux; en mars et avril, des millions de kits livrés par la Chine se sont révélés défectueux en Espagne, République tchèque, Slovaquie, Turquie et Royaume-Uni. En France, la validation de chaque kit de réactifs est réalisée par le CNR (Centre National de Référence) en utilisant une souche virale unique et en utilisant la procédure et l'équipement d'analyse spécifié par le fabricant.

Pour la recherche: l'analyse RT-PCR est une méthode de référence pour les recherches sur le coronavirus, par exemple pour l'étude de la persistance. Dans ce contexte elle présente un défaut sérieux; l'analyse RT-PCR permet de détecter des traces même très faibles de l'ARN du coronavirus, mais elle ne prouve pas que l'on est en présence de virions capables d'infecter une cellule. C'est une source de controverses sur certaines études publiées. C'est pourtant le point essentiel : la positivité d'un test ne caractérise pas la maladie, mais seulement la présence d'éléments viraux, sans que l'on puisse dire si l'on est malade, infectant, ou porteur sain non contagieux.

Organisation pratique des tests RT-PCR

Le déroulement d'un test RT-PCR pour diagnostic du SAR-CoV-2 est donc en quatre phases:

1)° Prélèvement - Identification du patient, prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon, conditionnement de l'échantillon sous triple emballage. Ce prélèvement peut être fait par les laboratoires de ville, les services des hôpitaux, ou même les médecins de ville, à condition de disposer du kit de prélèvement. Certaines procédures prévoient de prendre deux échantillons pour chaque prélèvement. Durée: 5 à 15 minutes.

2°) Collecte et transport - Chaque plateau technique possède une organisation de collecte et de transport pour les laboratoires affiliés; les entreprises spécialisées dans cette activité font la tournée des points de prélèvement et assurent le transport avec les précautions sanitaires adéquates; notamment pour le SARS-Cov-2, les échantillons doivent être conservés à 4 °C. Durée pour la collecte et le transport: typiquement un demi-jour à un jour.

3°) Analyse - L'analyse PCR est faite au moyen d'un [thermocycleur](#). Il existe de nombreux types d'appareils correspondant à des usages différents; ces appareils étant plus ou moins automatisés; pour l'analyse en masse, les thermocycleurs travaillent par lot de 64 échantillons et peuvent analyser jusqu'à 1000 à 3000 échantillons par 24 h (valeur théorique à condition que toute la chaîne suive le rythme). Durée: quel que soit l'appareil d'analyse RT-PCR, il faut compter 3 à 4 heures pour faire l'analyse.

4°) Résultats - La délivrance du résultat au demandeur est faite par voie électronique, donc assez rapide. En pratique, un test RT-PCR prend 1/2 jour à 2 jours. Dans les médias, la durée du test complet est souvent confondue avec la durée du prélèvement qui en est la partie visible.

Cette organisation est en place en France et fonctionne correctement lorsqu'il s'agit de traiter quelques dizaines ou quelques centaines d'échantillons par jour. Pour augmenter massivement le nombre d'échantillon traité par jour, les difficultés viennent du nombre de kits de prélèvement et de réactif et du nombre de machines d'analyse disponibles, mais aussi du manque de personnel qualifié lorsque l'analyse est semi-automatique, du fait qu'un kit de réactif est validé pour un type de machine - ce qui complique l'approvisionnement - , et du fait que les laboratoires sont équipés de nombreux logiciels différents et que les formats de transferts de données ne sont pas unifiés - ce qui complique la réorganisation des réseaux de laboratoires - .

Tests dits «antigénique»: recherche d'antigènes

Ces tests donnent un résultat en 15 minutes à 30 minutes, et sont basés sur la recherche d'antigènes du virus. Ils ont une sensibilité assez modeste (60,2%) et une très bonne spécificité (99,2%). Le résultat du test ne permet donc pas d'affirmer quand sortir de l'isolement, sauf si le test est confirmé par des symptômes cliniques indiscutables. Le malade peut alors dans ce cas sortir de l'isolement 25 jours après le début de la maladie. Les capacités de production restent cependant faibles en comparaison des besoins pour opérer un dé-confinement de la population dans les conditions les meilleures. Ces tests seront pourtant bientôt à disposition.

Tests sérologiques: recherche d'anticorps

Un test sérologique détecte la présence d'anticorps de classe IgG ou IgM développés suite à une infection par la virus Cov19 (entre 5jrs après et plusieurs mois), dans le [sang](#). Comme pour les tests RT-PCR, l'intérêt du test dépend de l'antigène détecté. La sensibilité est aussi possiblement un peu plus faible encore dans la population plus âgée, à cause de la moindre réponse immunitaire des sujets âgés. Ils ne semblent pas pouvoir être utilisés seuls pour faire du dépistage, leur intérêt principal est pour le suivi épidémiologique.

Utilité :

Les tests sérologiques permettent aux épidémiologistes et aux décideurs publics de connaître la part de la population générale qui a été réellement infectée depuis le début de la pandémie, d'évaluer le nombre de cas asymptomatiques et de préciser le coefficient de contamination de l'épidémie. Début avril 2020, personne ne connaît encore ce nombre réel d'asymptomatiques, ni le rôle exact des enfants infectés mais asymptomatiques (à éclaircir avant la réouverture des écoles). Finalement, ces tests confortent la compréhension épidémiologique de Covid-19 apportées par des études étrangères sur des bases cliniques, et sont surtout un élément clé pour statuer de la réponse à la pandémie d'une population donnée.

Lors d'essais cliniques d'un vaccin, ils permettent de vérifier que le vaccin fonctionne réellement (immunise). Ils peuvent aussi aider à rechercher rétrospectivement après des semaines ou mois s'il y eut une infection chez un individu (infection suspectée, enquête de contact d'un infecté), et mesurer l'exposition rétrospective d'un groupe.

Analyse critique des données actuelles:

À l'échelle mondiale, le nombre de nouveaux cas testés positifs est d'environ 300 000/j, soit un centième de la prévalence cumulée depuis le début de la pandémie. Le nombre de décès est en décroissance, actuellement environ 5000/j, pour un nombre de décès cumulés de près de 1 million. Mais cela inclut beaucoup de variations spatiales et temporelles:

- Aux Etats-Unis, près de 7 millions de cas positifs cumulés, une première vague incidente en avril-mai jusqu'à 35000 cas par jour, puis 70000 nouveaux tests positifs par jour en juillet, actuellement en décroissance vers 40000 nouveaux tests positifs par jour. La première vague était prédominante sur les états de la côte est, la deuxième tendance touchait plutôt le sud (Texas, Floride, Louisiane). La mortalité est aussi disparate: 2500 morts/j en avril-mai, moins de 1500/j en baisse depuis juillet. On distingue clairement deux phases de l'épidémie: une première de forte létalité (nombre de décès sur nombre de testés de l'ordre de 6%, une deuxième de faible létalité de l'ordre de 2.5%.

- Au Brésil, (et par extension en Amérique latine), 4.4 millions de cas positifs cumulés : la vague épidémique débute fin avril, le nombre de cas testés positifs monte jusqu'à 70000/j pour décroître à 40000 cas/j actuellement, en décroissance. La létalité est de $1500/40000 = 3.7\%$, en décroissance également.
- En Inde, 5.3 millions de cas positifs cumulés, 85000 morts, plus de 1000 morts/j en croissance depuis début mai. Ce dernier pays inquiète, car il est le seul contre-exemple au phénomène de repli de l'épidémie.
- En Europe, hors disparités d'un pays à l'autre que l'on va négliger: en Espagne, létalité vers 12% en mars-avril, recrudescence de nouveaux cas en septembre autour de Barcelone et de Madrid; au Royaume-Uni, létalité exacerbée vers 16% en mars-avril, en chute libre depuis juin, en revanche sentiment d'une deuxième vague en septembre avec 4000 cas testés positifs/j comme en avril, la mortalité en moins; en Italie, létalité maximale vers 12% en avril, deuxième vaguelette de petite ampleur actuellement, sans mortalité; en Allemagne, 6000 cas positifs testés/j en avril, 2000 actuellement, létalité initialement faible de 6%, inexistante actuellement; en France, létalité vers 15% en mars-avril, moins de 1% actuellement, pas réellement de deuxième vague, système sanitaire loin d'être saturé sauf disparités régionales (Guadeloupe)
- Dans le Sud-Est asiatique: l'épidémie y a démarré en janvier. Derniers décès et fin des cas-incidents en avril en Chine, deuxième vague en août sans décès en Corée du Sud, deuxième vague en juillet-août au Japon, plus importante que la première, mais avec moins de décès.

Et La Réunion? Première vague épidémique actuelle, car en mars-avril, le confinement avait freiné considérablement les cas-incidents, malgré la barrière poreuse que la Préfecture avait mise en place à Gillot. 15 décès au total, dont 80% viennent de Mayotte. 40000 tests réalisés, 3194 positifs cumulés, soit 8% (largement plus que dans l'hexagone, où c'est de l'ordre de 4%), avec une létalité réelle (en excluant les décédés issus de la solidarité régionale) de 0.16%, dérisoire, 23 foyers clôturés, 14 restent actifs, 12 hospitalisés en réanimation dont 1 issu de Mayotte, pour 80 lits de réanimation disponibles.

Vous voyez que la situation est bien loin d'être désespérée: on parle d'épidémie dangereuse lorsque celle-ci menace de dépasser le système sanitaire d'un pays: c'est vraiment très loin d'être le cas en France, et à La Réunion! Et, répétons-le, un test positif ne signifie ni un malade, ni un contagieux...

Collectif Médecins Covid-19 Réunion
