

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

De la contagiosité à la valeur prédictive positive. Quelques rappels et leurs implications pratiques

*“Cette femme venait d’éternuer pour au moins la trois centième fois.
Elle me dit : « Il doit y avoir quelque chose dans l’air ». « Oui, vos germes ».”*

~ Linda Herskovic.



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Au sortir du confinement, le cardiologue reprend progressivement une activité professionnelle plus habituelle et est confronté à ses propres interrogations mais aussi à celles de ses patients, à l’interprétation à donner aux messages véhiculés dans les grands médias, qu’ils soient ou non sociaux.

Au sein des informations à décrypter, plusieurs touchent deux domaines importants : l’épidémiologie et les tests diagnostiques. Avec des interrogations du type “*Docteur, est-ce que je suis à risque d’attraper la maladie ? Est-ce que je suis à risque d’avoir une forme grave ?*” et “*Pourquoi ne fait-on pas des tests à tout le monde ? Est-ce que je pourrais avoir un test ?*”, “*Pourquoi tel laboratoire fait des tests, même non remboursés, et tel autre ne les fait pas ?*”.

Dans ce contexte, il a paru utile de proposer quelques rappels de notions parfois lointaines ou confuses concernant certaines données d’épidémiologie appliquée aux maladies contagieuses et concernant les tests diagnostiques de celles-ci.

■ Contagiosité

La contagiosité est le caractère de ce qui est contagieux, transmissible. Si la définition est simple, ce qui importe dans le contexte d’une épidémie est d’évaluer le taux de transmission d’un agent pathogène d’une personne vers d’autres personnes, permettant de déterminer un degré de contagiosité.

1. Calculs et comparaisons

Les épidémiologistes et les infectiologues utilisent le terme **R₀** lorsqu’ils évaluent la contagiosité d’un agent infectieux. Le R signifie que l’on parle de taux de “reproduction” d’une maladie infectieuse, c’est-à-dire du nombre moyen de personnes qu’une personne contagieuse peut infecter. Le 0 (zéro) signifie que ce taux s’applique et se calcule à partir d’une population qui est entièrement susceptible d’être infectée, c’est-à-dire qui n’est pas encore immunisée contre l’agent infectieux, que ce soit par immunité naturelle ou vaccinale.

Le R₀ se calcule avec une équation, $R_0 = \beta \cdot c \cdot d$ dans laquelle β représente la

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

probabilité de transmission, c, le taux de contact (ou nombre de contacts par unité de temps) et d, la durée de contagiosité. Ce taux permet entre autres de calculer le temps de doublement d'une épidémie et d'approcher le pourcentage de la population (P) qui devrait être immunisée (par l'infection naturelle ou par vaccination) pour empêcher le déclenchement ou la persistance d'une épidémie ($P = 1 - 1/R_0$).

Le R_0 du SARS-CoV-2 a été évalué comme étant compris entre 2 et 3, c'est-à-dire qu'une personne contaminée en contamine en moyenne 2 à 3 pendant sa période de contagiosité. Ce chiffre est une valeur moyenne, certains sujets "hyper-contamineurs" pouvant contaminer plusieurs dizaines de personnes, d'autres étant faiblement contamineurs.

En estimant que le R_0 moyen du SARS-CoV-2 était de 2,5, il a été calculé que le nombre de personnes contaminées doublerait tous les 4 à 5 jours, l'épidémie aura donc une évolution exponentielle. Et il a aussi été calculé qu'il faudrait que 60 à 70 % de la population soit immunisée pour que l'épidémie soit stoppée. Pour atteindre ce taux et en l'absence de vaccin, des millions de personnes doivent donc être infectées ce qui, dans le cas du SARS-CoV-2, pose un problème car, même si l'infection est le plus souvent bénigne, même si le risque de formes graves voire de décès est inférieur à 1 % voire à 1 ‰ (taux non connus au moment de prendre des décisions majeures en matière économique et de santé publique), des milliers de personnes seront hospitalisées en réanimation ou décéderont si l'on souhaite atteindre ce taux par infection naturelle.

À titre comparatif, si la contagiosité du SARS-CoV-2 est définie par un R_0 compris entre 2 et 3 sans mesures barrières et sans vaccin, pour la grippe le R_0 a été évalué à 1,4, pour la rougeole entre 12 et 18, pour la variole entre 5 et 7, comme pour la poliomyélite, pour les oreillons, entre 4 et 7, pour le VIH entre 2 et 5 et pour le SARS-CoV-1 entre 2 et 5 (fig. 1).

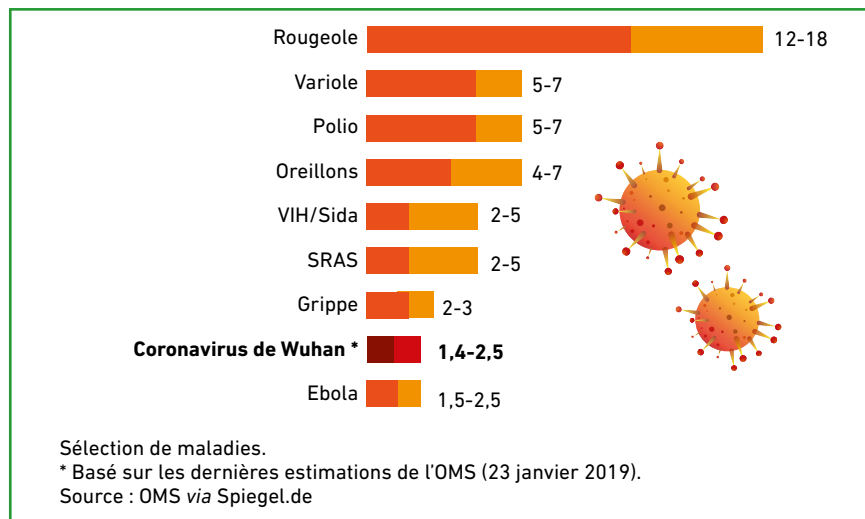


Fig. 1 : Contagiosité comparée de quelques virus désignés soit par leur nom, soit par la maladie dont ils sont responsables.

2. En pratique

La mise en place de mesures barrières a pour objectif de réduire le taux de contagion de la maladie ou R_0 . D'après le site Infovac-France, les mesures visant à limiter la contamination ont une action sur la hauteur du pic de la maladie en l'abaissant, mais, théoriquement, elles ne modifieraient pas l'aire sous la courbe (le nombre de patients) si le virus persiste au sein de la population. C'est ce mode de raisonnement qui avait incité certains pays européens (Hollande, Suède, Angleterre dans un premier temps...) à ne pas renforcer les mesures barrières de façon aussi drastique que ce qui a été fait en France et dans de nombreux autres pays. Le ralentissement de la contagion est pourtant jugé fondamental pour permettre au système de santé de faire face à l'arrivée massive de malades, notamment des plus graves. De plus, ces mesures pourraient permettre d'attendre une baisse "naturelle" du R_0 , si l'agent pathogène se transmet moins facilement pendant la saison chaude.

Enfin, en période de déconfinement, plusieurs commentateurs ont fait part que l'objectif était d'atteindre un R_0 inférieur à 1 et de s'y maintenir. Pourquoi ce chiffre ? Il résulte de ce qui a été dit

précédemment : un R_0 inférieur à 1 signifie qu'une personne contagieuse en contamine en moyenne moins d'une autre. De ce fait, l'épidémie devrait donc s'éteindre progressivement.

■ Létalité ou taux de mortalité

Le taux de mortalité est le rapport entre le nombre de personnes décédées des suites de leur contamination et le nombre total de cas contaminés confirmés. C'est donc une valeur statistique indiquant le risque potentiel qu'une substance ou un agent pathogène peut provoquer au niveau d'un effet secondaire qui serait fatal. En d'autres termes, dans le contexte de la pandémie en cours, c'est la probabilité de décéder suite à une contamination par le SARS-CoV-2.

S'agissant d'un rapport, il y a donc un numérateur, le nombre de décès, et un dénominateur, le nombre de personnes contaminées. Dans l'absolu au numérateur, il est pris en compte des patients dont le diagnostic de contamination par le virus est certain et dont la mortalité est due spécifiquement à ce virus, et au dénominateur, il est pris en compte l'ensemble des personnes dont la contamination est certaine, quelle que soit la

forme clinique qu'elles développent. On comprend donc que le taux de létalité du SARS-CoV-2 est difficile à évaluer pour plusieurs raisons et quelques-unes seront citées ci-après. Ces raisons rendent compte qu'un taux de mortalité n'est qu'un indicateur et qu'il est imparfait.

Parmi les difficultés rencontrées, il y a le fait que le dénominateur est tributaire de la définition choisie des cas (suspects cliniquement, positifs au test de dépistage ou au sérodiagnostic, symptomatiques, hospitalisés...) et de l'outil de mesure de ce qui le compose. Ces critères s'appliquent aussi au numérateur, qui lui est de plus tributaire de l'imputabilité du virus dans la survenue du décès.

En phase précoce d'une nouvelle épidémie, le dénominateur est surtout constitué par les cas les plus graves ou cliniquement très évocateurs. À ce stade, il n'est pas possible de prendre en compte tous les cas de contamination, les sujets asymptomatiques n'étant pas dépistés et les sujets peu symptomatiques ne consultant pas, ou bien leurs symptômes étant faussement rattachés à une autre cause, partageant des signes cliniques communs, comme la grippe par exemple. Il est donc normal qu'en phase précoce d'une nouvelle épidémie, en s'appuyant sur des cas déjà graves, la létalité soit estimée comme plus élevée qu'elle ne l'est réellement. Si des tests diagnostiques sont largement effectués, des cas asymptomatiques ou peu graves seront progressivement ajoutés au dénominateur et le taux de létalité en sera mécaniquement diminué. Lors des premiers mois d'une épidémie, le taux de létalité de l'agent contaminant va donc fluctuer et être assez incertain.

Concernant le numérateur, comme on l'a vu, si ne sont prises en compte que les personnes décédées en milieu hospitalier, la létalité sera plus faible que si sont prises en compte, en plus, les personnes décédées en d'autres milieux comme dans les EPHAD par exemple. La variation du taux de létalité dépendra cependant du fait

que le dénominateur augmente ou non en proportion et de la vulnérabilité des cas nouvellement comptabilisés. Ainsi, si la nouvelle population incluse dans le dénominateur fait partie des groupes les plus vulnérables, par exemple en ayant un âge élevé, inclure cette population augmentera le taux de létalité.

1. Incertitudes

Outre l'outil de mesure, quelle définition retenir pour inclure les cas au numérateur : uniquement les patients décédés d'une complication spécifiquement induite par le SARS-CoV-2, ce qui est retenu par définition ? Mais faut-il aussi, par logique, y ajouter les personnes décédées d'une autre cause mais pour laquelle l'infection à SARS-CoV-2 a constitué un facteur précipitant ou aggravant ? Un patient testé positif pour le SARS-CoV-2 et décédant d'un infarctus du myocarde typique doit-il être compté uniquement au dénomi-

nateur ou aussi au numérateur ? Enfin, faut-il aussi prendre en compte ce que l'on peut appeler les victimes collatérales, c'est-à-dire les personnes décédées du fait d'un retard de prise en charge d'un événement aigu, retard qui serait par exemple imputable à la crainte du patient d'être contaminé ou à la saturation d'une filière de soins ?

La létalité devrait être ajustée à des cofacteurs tels l'âge, le genre et certaines comorbidités. Cela permettrait, pour une part, de gommer des différences entre pays qui seraient dépendantes des structures d'âges notamment, structures reflétées par la pyramide des âges du pays.

Prenant en compte toutes ces limites, les données actuelles indiquent pour le SARS-CoV-2 que le taux de létalité pour 1 000 personnes contaminées en population générale serait compris entre 10 et 30, donc 1 à 3 %, ce qui est relativement faible (*fig. 2*).

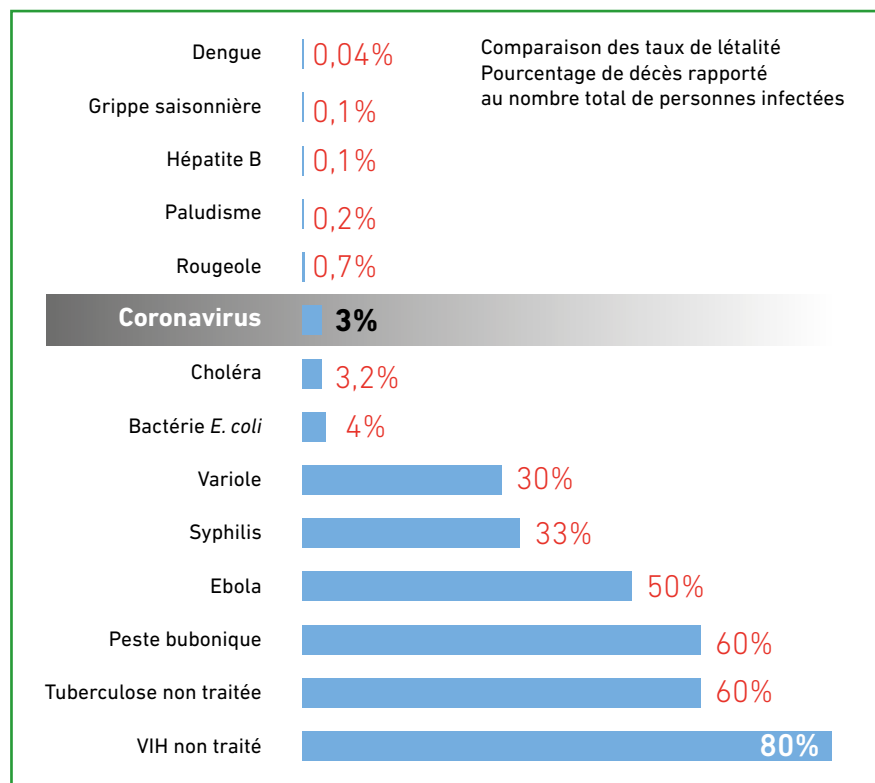


Fig. 2 : Comparaison des taux estimés de létalité de différentes maladies contagieuses.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

2. Deux questions courantes

Dans ce chapitre, essayons de répondre à deux questions fréquemment posées par les consommateurs de réseaux sociaux.

>>> La première question est : pourquoi la mortalité est-elle aussi faible en Afrique alors qu'elle est très élevée en France ?

Cette question a comme intérêt d'illustrer le rôle de la variable "âge" sur la mortalité totale, notamment sur la mortalité comparée entre pays.

La première réponse à la question est qu'une telle affirmation ne peut être recevable en l'état : quand on veut faire une comparaison, il faut que les données comparées soient... comparables. Ainsi, quand on parle de mortalité, s'agit-il d'un nombre absolu et donc uniquement d'un numérateur ? ou s'agit-il d'un taux rapporté au nombre de patients contaminés et donc d'une létalité ? ce taux est-il ajusté à l'âge ? à la densité de population ? à la population ?

Admettons cependant l'assertion. De nombreux éléments pourraient expliquer une éventuelle différence. En premier

lieu, il reste possible qu'il y ait un biais de mesure tendant à sous-estimer la mortalité en Afrique. Ensuite, il est possible que les systèmes de soins soient différents, que les modes de vie soient différents comme par exemple vivre en communauté *versus* vivre isolément, que les comorbidités soient différentes... Mais surtout, afin de comparer ce qui est comparable, le facteur de risque majeur de mortalité pour le SARS-CoV-2 étant l'âge, il paraît crucial de comparer les structures des âges entre les pays africains et la France.

Dans un pays comme la France, la pyramide des âges a un aspect rectangulaire

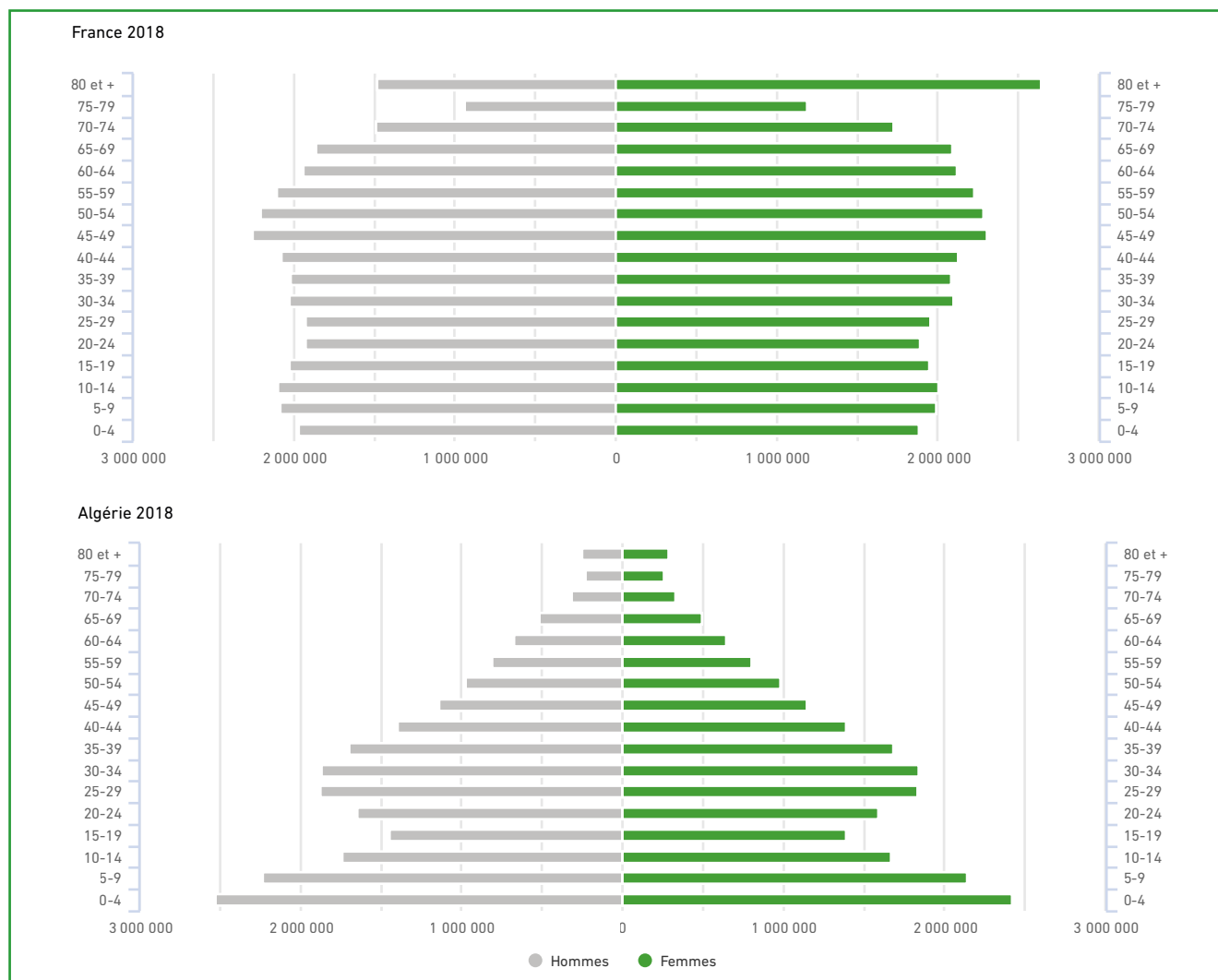


Fig. 3 : Comparaison des pyramides des âges en France et en Algérie en 2018. Perspective monde, date de consultation: 4/6/2020, source: Banque mondiale.

rendant compte que le nombre de personnes de plus de 45 ans est élevé. Si la létalité est proportionnelle à l'âge, et en supposant que chaque tranche d'âge soit également touchée, assurément la mortalité sera plus élevée en France que dans un pays où la pyramide des âges a un aspect triangulaire à base très large. Ce dernier aspect indiquant que le nombre de personnes de plus de 45 ans est très faible alors que l'immense majorité de la population a moins de 45 ans.

La **figure 3** montre les pyramides des âges telles qu'elles étaient en 2018 en France et en Algérie. La simple comparaison visuelle, à supposer que chaque tranche d'âge soit contaminée de façon égale par le virus, rend compte que la mortalité absolue sera beaucoup plus élevée en France qu'en Algérie. Si en France, il y a 10 fois plus de personnes âgées de plus de 80 ans qu'en Algérie, si tous les patients de plus de 80 ans dans les deux pays sont contaminés, la mortalité en France pour cette tranche d'âge sera 10 fois plus grande qu'en Algérie, ce qui influencera la mortalité totale du pays de façon notable. Imaginons un pays où le nombre de personnes âgées de plus de 80 ans est de 5 millions alors qu'il serait de moins de 500 000 dans un autre pays. Si ces tranches d'âge étaient entièrement touchées par le virus dans chacun des deux pays avec une mortalité de 20 %, en nombre absolu, il y aurait donc 1 million de morts dans le premier pays et moins de 100 000 dans le second.

La **figure 4** illustre graphiquement le rapport entre la part qu'une tranche d'âge occupe dans une population et celle qu'elle a occupée dans la mortalité totale hospitalière par la COVID-19 en France. Elle superpose la pyramide des âges et la répartition des décès dus à la COVID-19 dans les hôpitaux par classe d'âge et par rapport à la mortalité totale due à la COVID-19. En ne considérant que les hommes, ce graphique montre que les hommes d'au moins 90 ans représentent 0,4 % de la population mais 9,4 % de la mortalité due à la COVID-19, ceux âgés de 80 à 89 ans représentent 1,9 % de la population mais 21,4 % des décès alors que ceux âgés de 40 à 49 ans représentent 6,3 % de la population mais 0,8 % des décès.

>>> La seconde question est : le fait que la mortalité dans la région de Marseille soit quasi nulle ne démontre-t-il pas que l'hydroxychloroquine, qui y est largement prescrite, est efficace ?

C'est une question type rencontrée sur les réseaux prétendument très sociaux mais fondamentalement très mal informés. Et pour cause, en prenant les chiffres réels plutôt que la supposition selon laquelle la mortalité serait quasi nulle à Marseille, il est possible de faire croire l'inverse du message contenu dans la question, et donc "de démontrer" que si l'hydroxychloroquine est essentiellement et majoritairement utilisée à Marseille (ce qui reste à prouver), alors... elle est nocive. En effet, les

lignes suivantes rapportent les chiffres d'hospitalisations, d'hospitalisations en réanimation et de décès par million d'habitants en prenant quelques départements français, celui comprenant Marseille, 3 départements limitrophes, 1 département proche comportant de fortes densités d'habitants (avec notamment les villes de Nice et Cannes) et 2 départements du centre de la France :

- Bouches-du-Rhône : 328 hospitalisations, 58 hospitalisations en réanimation et 227 décès ;
- Gard : 130 hospitalisations, 26 hospitalisations en réanimation et 102 décès ;
- Var : 197 hospitalisations, 19 hospitalisations en réanimation et 114 décès ;
- Hérault : 56 hospitalisations, 16 hospitalisations en réanimation et 97 décès ;
- Alpes-Maritimes : 187 hospitalisations, 19 hospitalisations en réanimation et 148 décès ;
- Charente : 8 hospitalisations, 2 hospitalisations en réanimation et 34 décès ;
- Tarn-et-Garonne : 30 hospitalisations, 26 hospitalisations en réanimation et 15 décès.

Le message véhiculé sur les réseaux sociaux est donc faux dans toutes ses composantes (prémises, déduction...) et relève au mieux d'une croyance au pire d'une désinformation.

Cet exemple illustre aussi, à partir de données issues d'un seul pays où les mesures de confinement sont homogènes, qu'il sera difficile de juger de leur effet réel sur les conséquences de l'épidémie tant les variables pouvant expliquer de telles différences entre départements sont potentiellement nombreuses.

3. En pratique

La contagiosité et la létalité des virus sont variables selon les virus, l'état sanitaire de leurs populations cibles, le mode de vie de celles-ci (notamment la densité d'habitants) et le système sanitaire dans lequel elles évoluent. La létalité est un indicateur très imparfait mais probable-

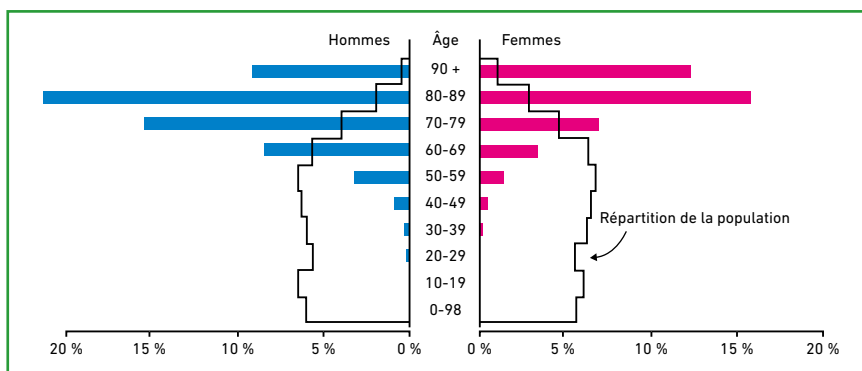


Fig. 4 : Rapport entre la part qu'une tranche d'âge occupe dans la population et celle qu'elle a occupée dans la mortalité totale hospitalière par la COVID-19 en France. Données au 26 mai 2020.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

ment symbolique et donc médiatique, elle comprend une importante marge d'erreur et justifie d'être rapportée à une tranche d'âge pour pouvoir être comparée notamment entre pays et systèmes sanitaires et pour évaluer les mesures de politique sanitaire.

Concernant les 3 grandes épidémies de coronavirus jugées fortement létales et apparues au XXI^e siècle, elles ont été causées par 3 types différents de coronavirus qui ne se trouvent pas naturellement chez l'homme mais chez des mammifères :

>>> Le premier virus a été le SARS-CoV, agent pathogène du SRAS épidémique de 2002 à 2004. Cette épidémie a débuté en Chine, *a priori* par la consommation dans un restaurant d'un animal sauvage, la civette palmiste masquée. La maladie aurait contaminé 8 098 personnes dont 5 327 en Chine et 774 morts lui ont été imputés (10 % environ des personnes atteintes). Elle est considérée comme éradiquée depuis 2004.

>>> Le deuxième virus est le MERS-CoV, dont l'épidémie a débuté en Arabie saoudite en 2012. Son taux de mortalité a été évalué à 35 %, et 449 décès lui ont été imputés, chiffre absolu relativement faible du fait du faible nombre d'individus atteints (n = 1 212 dont 2 cas en France en 2013). Elle aurait été déclenchée par la consommation de lait de chamelle et par la proximité avec les chameaux. Cette maladie existe toujours car, pour pouvoir l'éradiquer, il faudrait que les populations qui utilisent traditionnellement des chameaux puissent s'en passer.

>>> Enfin, le troisième est le SARS-CoV-2, celui de la pandémie en cours. La consommation de viande de pangolin et de chauve-souris (vendues pour l'alimentation en Chine) pourrait en être à l'origine. Son taux de létalité est très évolutif et difficile à estimer compte tenu d'un nombre encore très incertain de cas asymptomatiques. Pour l'heure, il reste

assez faible avec une valeur globale estimée à 3 % mais plus précisément entre 2,3 % et 2,6 % par le Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies.

Il n'y a actuellement aucun vaccin disponible pour ces 3 virus. De plus, la faible durée de la première épidémie de SRAS et le relatif faible nombre de patients contaminés par le MERS-CoV ont eu deux conséquences :

- la première est qu'ils n'ont pas permis d'effectuer des essais thérapeutiques contrôlés concluants pour évaluer une thérapeutique contre ce type de virus ;
- la seconde est qu'une grande partie des connaissances relatives à l'immunité contre les coronavirus ne provient pas de l'analyse des épidémies dues à ces 2 virus mais des coronavirus qui se propagent chaque année, provoquant des infections respiratoires allant du rhume à la pneumonie.

Les incertitudes concernant l'évolution de la pandémie en cours ne permettent pas de juger de la pertinence de développer un vaccin à l'encontre du SARS-CoV-2.

■ Sur les examens diagnostiques

1. Tests diagnostiques du SARS-CoV-2 ou de la COVID-19

Ce sont les examens permettant d'affirmer la présence du SARS-CoV-2, signant donc la contamination, ou d'indiquer que la personne a été antérieurement contaminée par le virus (sérodiagnostic). C'est un domaine de recherche très actif. Ainsi, d'après la revue *Prescrire*, au 22 avril 2020, 278 tests de RT-PCR visant à déceler la présence du SARS-CoV-2 dans des sécrétions nasopharyngées et 233 tests sérologiques permettant de révéler celle d'anticorps dans le sang, dont 84 tests rapides, ont été commercialisés dans le monde et déclarés auprès d'une organisation à but non lucratif chargée de centraliser les données sur ces tests : la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND).

En pratique, de par leurs modalités de conception qui peuvent différer et de par leur nombre, ces tests diagnostiques ont des sensibilités et des spécificités variables. Dans une période de tension épidémique, comme la période actuelle, commercialisation ou mise à disposition ne signifie donc pas qualité car il y a des compromis à adopter entre une mise à disposition aussi rapide que possible de ces tests et une évaluation adaptée de leur qualité. Cette évaluation est cependant indispensable mais elle est complexe et ne peut pas être faite rapidement. Ainsi, par exemple, l'ARN et certains composants d'autres coronavirus que le SARS-CoV-2 peuvent avoir des homologues importantes pouvant atteindre 70 % avec l'ARN et certains composants du SARS-CoV-2, et ainsi potentiellement être à l'origine de réactions croisées avec les tests diagnostiques du SARS-CoV-2, ce qui en diminue la spécificité. L'utilisation de ces tests est conditionnée par leur nature (automatisables ou unitaires), leurs performances (notamment en matière de sensibilité et spécificité) et leur intérêt, à savoir leur indication et place dans la stratégie de prise en charge.

2. RT-PCR ou PCR

C'est une méthode permettant d'identifier du matériel génétique dans un échantillon contenant de la matière biologique. RT-PCR est un acronyme signifiant *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*. Cette méthode permet de lire l'ADN ou l'ARN par transcription inverse et d'amplifier le signal de lecture par une réaction en chaîne par polymérase afin d'être perçu. Décelant la présence de matériel génétique propre au virus, ce test atteste donc de sa présence et se fait au moyen d'un prélèvement à un site susceptible de contenir du virus. Chez un patient infecté, sa sensibilité dépend de plusieurs facteurs comme, par exemple, la présence du virus au moment du prélèvement (et donc entre autres du délai entre la contamination et le prélèvement, et cet élément est majeur pour évaluer la sensibilité d'un test), le

site (la sensibilité est légèrement plus élevée pour un prélèvement nasal que pour un prélèvement pharyngé) et la qualité du prélèvement ainsi que la durée et les moyens de transport du prélèvement. Un résultat négatif ne signifie donc pas que le patient n'a pas le virus et ne permet pas de conclure quant à sa contamination ou non et quant à sa contagiosité ou non.

La sensibilité des tests disponibles serait relativement faible et rarement supérieure à 70 % même si dans un travail, au moment le plus opportun et en faisant des tests répétés, elle a pu atteindre 98 %. La **figure 5** illustre le taux de faux négatifs du test RT-PCR à partir des données de 2 études ayant inclus 633 patients. Ce travail prend comme hypothèse que la contamination a eu lieu 5 jours avant le début des symptômes. Dans ce travail, la probabilité d'un faux négatif entre le 1^{er} et le 4^e jour suivant la contamination diminue, allant de 100 % (IC 95 % : 69-100) à J1 à 61 % (IC 95 % : 18-98) à J4. Le jour où apparaissent les premiers symptômes, le taux de faux négatifs est calculé à 39 % (IC 95 % : 16-77) et ce taux diminue jusqu'à 26 % (IC 95 % : 18-34) à J8 pour remonter ensuite progressivement jusqu'à 61 % (IC 95 % : 54-67) à J21. Ce même travail fournit une valeur prédictive positive mais elle ne sera pas rapportée ici car elle prend en compte 2 hypothèses supplémentaires (une prévalence de 11 % et une spécificité du test de 100 %).

Il est à noter qu'une publication a montré qu'en faisant un séquençage du génome complet du virus il y avait différents génotypes dans les prélèvements de gorge et les crachats. Ces résultats pourraient s'expliquer par une réplication virale indépendante dans la gorge et les poumons. Cet élément modifie-t-il la sensibilité du test ?

Le virus SARS-CoV-2 se réplique activement dans la gorge pendant les 5 premiers jours après l'apparition des symptômes puis le taux de réplication devient faible. À partir du 8^e jour après l'apparition des symptômes, il n'y pas d'association entre la détection de l'ARN viral issu de prélèvements nasopharyngés et le caractère infectant du virus. En d'autres termes, le virus pourrait être détecté, car présent, mais ne se répliquerait plus.

En pratique, la sensibilité de la RT-PCR pour le SARS-CoV-2 est faible, estimée entre 65 et 70 %, ce qui signifie que la méthode ne détecte pas 30 à 35 % des patients portant le virus. Son résultat nécessite un certain délai (de 6 à 8 heures), même s'il a été raccourci par la méthode de la PCR en temps réel (délai porté à 3 heures). En conséquence, quand une prise en charge médicale nécessite des mesures d'urgence (comme, par exemple, une angioplastie primaire pour un infarctus du myocarde), il a été préconisé de considérer le patient comme

étant contaminé et de lui faire suivre une filière de soins spécifique aux patients contaminés, puis de l'orienter secondairement vers la filière adaptée en fonction des résultats des tests diagnostiques.

Par ailleurs, chez un patient ayant des signes cliniques évocateurs d'une contamination, il a été préconisé de considérer le patient comme contaminé et de lui faire suivre la filière hospitalière spécifique jusqu'au retour du résultat des tests diagnostiques. Plus encore, si la suspicion de contamination est forte et que les résultats des premiers prélèvements sont négatifs, il est préconisé d'en refaire d'autres rapidement en maintenant le patient dans une filière adaptée aux patients contaminés jusqu'à obtention des nouveaux résultats. Enfin, il est admis que si le triptyque "contact avec un patient contaminé, symptômes évocateurs et lésions évocatrices au scanner thoracique" est suffisamment parlant, il peut suffire à retenir le diagnostic de contamination par le SARS-CoV-2, même en cas de résultats négatifs de la RT-PCR.

3. Sérodiagnostic

C'est une méthode permettant de détecter des anticorps dirigés contre un antigène. Réaliser un sérodiagnostic permet donc, en théorie, de savoir si le patient a été exposé à l'antigène (en l'occurrence, ici, une partie antigénique du virus) et s'il a développé des anticorps contre celui-ci. Le sérodiagnostic pose toutefois de multiples problèmes :

>>> Le premier problème est celui du délai dans lequel apparaissent (séroconversion) ou sont mesurables les anticorps.

Les premières publications ont indiqué que les taux de séroconversion étaient les suivants pour les différentes immunoglobulines : Ab 99 %, IgM 94 % et IgG 94 % avec un temps de séroconversion médian de 15, 18 et 20 jours après l'exposition et de 9, 10 et 12 jours après le

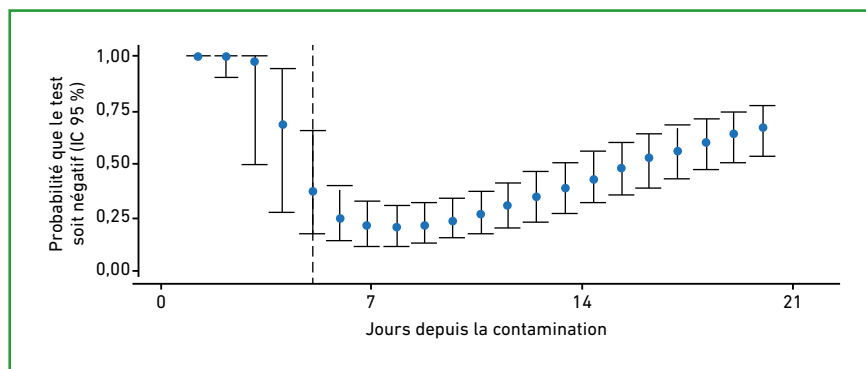


Fig. 5 : Probabilité qu'un test RT-PCR soit négatif chez un patient contaminé par le SARS-CoV-2 en fonction du délai depuis la contamination. La barre hachurée verticale indique le jour du début des symptômes (d'après *Ann Intern Med.* doi: 10.7326/M20-1495).

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

début des symptômes. La sensibilité du test dépend donc du délai entre la contamination et du type d'anticorps mesuré. Elle est initialement forte pour les Ab, faible pour les IgG puis atteint 100 % pour les différents anticorps **après au moins 2 semaines** mais peut diminuer ensuite.

>>> Le deuxième problème est celui de la spécificité des anticorps par rapport au SARS-CoV-2 : comme il existe des formes endémiques de coronavirus, responsables notamment des rhumes communs, il faut être certain qu'il n'y ait pas de réaction croisée, c'est-à-dire que l'anticorps détecté soit bien spécifique au SARS-CoV-2 et non pas à un autre coronavirus ayant certaines caractéristiques communes.

>>> Un troisième problème est celui de savoir si la présence d'anticorps traduit une protection contre le virus, et ce avec deux perspectives. :

– la première est de savoir si les anticorps détectés sont actifs contre l'infection en cours, en d'autres termes, s'ils sont neutralisants. Il semble que le caractère neutralisant des anticorps dépende tout à la fois de l'âge des patients et de la forme clinique de la maladie qu'ils ont développée ;

– la seconde est de savoir, si, une fois guéri de l'infection, le sujet est immunisé contre ce virus, en d'autres termes s'il est susceptible d'être de nouveau contaminé et malade, c'est-à-dire si les anticorps sont immunisants. À ce jour, on ne sait pas si le fait d'avoir été contaminé et d'avoir produit des anticorps vis-à-vis du SARS-CoV-2 confère une immunité contre une nouvelle contamination ou contre ses conséquences, dont sa contagiosité, et si, le cas échéant, cette immunité est durable. On ne sait pas s'il y a une immunité croisée entre le SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus.

>>> Enfin, un ultime problème est celui de l'utilité ou de la place du sérodiagnostic dans la stratégie de prise en charge individuelle ou populationnelle.

En pratique, il semble utile de rappeler quelques-unes des conclusions fournies par la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant les tests sérologiques dans son rapport du 1^{er} mai 2020. Une des plus importantes est que **les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer si une personne a produit des anticorps en réponse à une infection par le virus**. La présence des anticorps détectée par les tests disponibles ne permet pas de déterminer leur activité neutralisante et ne permet pas de statuer quant à la contagiosité de la personne. Il n'y a pas de corrélation établie entre production d'anticorps et présence du virus infectieux.

La production d'IgM et/ou d'IgG n'étant détectable chez les patients contaminés qu'à partir de la 2^e semaine suivant l'apparition des symptômes, les tests sérologiques ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection au SARS-CoV-2 lors de la 1^{re} semaine suivant l'apparition des symptômes.

Enfin, si les patients guéris ont déclenché une réponse immunitaire contre le virus, celle-ci n'est pas systématiquement synonyme de protection contre une nouvelle infection par ce même virus. Et donc, une protection certaine à moyen terme, durable ou définitive n'est pas garantie, ce qui fait que la survenue de réinfection ou de réactivation du virus ne peut être exclue, comme c'est le cas pour d'autres coronavirus. Toutefois, si le risque de développer des formes graves en cas de réinfection paraît faible, une personne ayant des anticorps reste susceptible de se réinfecter et donc de contaminer son entourage.

Par conséquent, les tests sérologiques auraient potentiellement une place dans la surveillance épidémiologique, dans l'identification des personnes étant ou ayant été en contact avec le virus (en complément de la RT-PCR qui reste le test de 1^{re} intention pour le diagnostic de la phase aiguë de la COVID-19) mais

pas pour identifier les personnes potentiellement protégées contre le virus.

4. Tests rapides (TROD et autotest)

Ce sont des tests révélant de façon qualitative la présence ou l'absence d'IgM et d'IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 à partir de sang total, de sérum ou de plasma. TROD est un acronyme signifiant "test rapide d'orientation diagnostique". Ces tests s'apparentent aux tests rapides de grossesse et donnent des résultats en moyenne en une dizaine de minutes.

Ces tests ne fournissent que des résultats préliminaires, du type présence ou absence d'anticorps, et le diagnostic doit être confirmé par une ou plusieurs méthodes de test alternatives, analysées en fonction des données cliniques. Ces tests sont effectués par méthode immunochromatographique, utilisant des antigènes recombinants conjugués qui, mis en présence d'anticorps, modifient la couleur d'un réactif spécifique. Ces tests peuvent détecter les IgM et/ou les IgG anti-SARS-CoV-2 et donc indiquer une positivité pour une Ig ou les deux.

Ces tests peuvent donner des résultats erronés en cas d'insuffisance de l'échantillon prélevé, en cas de quantité d'anticorps anti-SARS-CoV-2 présents dans l'échantillon inférieure aux limites de détection du test, en fonction du délai à l'application de l'échantillon sur le test, en cas de conservation du test dans un milieu non approprié en matière de température ou d'humidité et parfois en cas d'anomalies sanguines particulières (comme la présence d'anticorps hétérophiles ou de facteur rhumatoïde par exemple). Ils ne peuvent révéler la présence d'Ig qu'au-delà de 2 à 3 semaines après la contamination.

Leur méthode d'élaboration et les données préalablement exposées rendent compte que ces tests ont le plus souvent une forte spécificité mais une sensibilité variable.

5. Valeurs prédictives positives et négatives d'un test diagnostique

Un test diagnostique n'a d'intérêt que si l'on connaît ses valeurs prédictives positives et négatives ou, en d'autres termes, s'il permet d'approcher la probabilité d'avoir ou d'avoir eu ou pas la maladie en fonction de son résultat : si le résultat d'un test est positif, suis-je certain d'avoir ou d'avoir eu la maladie ? Inversement, s'il est négatif, suis-je certain de ne pas avoir ou de ne pas avoir eu la maladie ?

Les valeurs prédictives dépendent de la sensibilité et de la spécificité des tests mais aussi et **surtout de la prévalence de la maladie**. Ce dernier élément peut laisser dubitatif sur l'utilité d'un dépistage de masse dans une population où la prévalence serait faible, notamment de l'ordre de 1 % par exemple. Or, en France, mi-mai 2020, le nombre de cas confirmés était de l'ordre de 2 100 pour 1 million d'habitants, ce qui fait une prévalence à 0,2 %...

Pour ceux qui l'auraient oublié, il est simple de comprendre l'influence de la prévalence sur les valeurs prédictives d'un test diagnostique. Utilisons un exemple simple pour comprendre le défi posé par la prévalence. Soit un test diagnostique dont les caractéristiques peuvent être jugées acceptables, comme par exemple, un test ayant une sensibilité de 100 % et une spécificité de 90 %, soit une population totale d'un pays qui serait de 100 millions de personnes, pays dans lequel la prévalence de la maladie serait de 1 %. Une telle prévalence signifie donc que 99 millions de personnes n'ont pas ou n'ont pas eu la maladie et que 1 million l'a ou l'a eue. En appliquant le test à toute la population, comme la spécificité est de 90 %, il y aura 10 % de faux positifs chez les patients n'ayant pas ou n'ayant pas eu la maladie, donc le test sera positif chez 9,9 millions de sujets sains, et il sera positif chez 1 million de patients contaminés, puisque sa sensibilité est de 100 %.

La conséquence est simple : en cas de test positif, la probabilité de ne pas avoir été contaminé est pratiquement 10 fois plus élevée que celle d'avoir été contaminé (valeur prédictive positive ou VPP : 9,17 %). Par le même calcul, si la prévalence est de 10 %, la probabilité d'être ou d'avoir été contaminé en cas de test positif est proche de 1 sur 2. Maintenant, imaginez le résultat en cas de prévalence à 0,2 %. Changeons les caractéristiques du test, qui aurait maintenant une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98 % (comme le demande le référentiel de la HAS concernant la spécificité), la valeur prédictive positive du test devient acceptable, puisqu'elle passe à 85 % en cas de prévalence à 1 %, mais ne l'est toujours pas en cas de prévalence égale à 0,2 %.

Maintenant, si l'on garde une spécificité élevée (à 98 %) et que l'on diminue la sensibilité à 90 %, la VPP passe à 31 % si la prévalence de la maladie dans la population est de 1 % : donc là encore, il y a plus de probabilité de ne pas être ou de ne pas avoir été contaminé lorsqu'un tel test donne un résultat positif.

En changeant de perspective, si la question prioritaire est de savoir si le patient est indemne de contamination, la sensibilité du test prend une plus grande part : si elle est par exemple de 70 %, cela veut dire que 30 % des personnes malades auront un résultat de test négatif et seront considérées à tort comme indemnes de contamination.

Enfin, si l'on veut établir la prévalence réelle de la contamination dans une population, il est utile que la spécificité du test soit aussi proche que possible de 100 %. Du fait de réactions croisées possibles avec des anticorps qui seraient, par exemple, la conséquence d'une contamination ancienne du sujet par un coronavirus endémique responsable du rhume courant, il pourrait être conclu à tort que la prévalence de la contamination par le virus étudié est élevée et ceci de façon inversement proportionnelle à la spécificité, faisant aussi conclure à tort à

une grande incidence de contaminations asymptomatiques par le virus étudié.

En pratique, concernant les tests diagnostiques, on aura compris qu'ils posent plusieurs types de problèmes et qu'ils peuvent parfois poser plus de problèmes qu'ils n'apportent de solutions : ils doivent donc être interprétés de façon adaptée.

Leur usage dans le langage politique ou populaire semble plus relever de croyances ou d'un usage symbolique ou emblématique que d'une réelle compréhension de leurs apports et limites. Ils ne peuvent être envisagés comme la solution au problème du déconfinement ou à celui de la prise en charge de la population. Il est ainsi stupéfiant d'entendre un dirigeant politique corse envisager de ne pas autoriser l'accès à l'île corse aux personnes n'ayant pas passé un test diagnostique. En effet, début mai, Gilles Simeoni, président du conseil exécutif de Corse, a proposé que chaque personne souhaitant venir en Corse doive présenter à l'aéroport ou au port un test de dépistage négatif datant de moins de 7 jours avant le départ. Si le test est positif, les voyageurs ne pourront pas embarquer et leur réservation (billets d'avion et logement) pourra être prise en charge par une assurance annulation COVID. Ce faisant, il semble donc permettre que viennent en Corse des personnes très contagieuses, car si la RT-PCR est utilisée, au moins 30 % des personnes contaminées ont des résultats négatifs, répondant ainsi aux critères politiquement requis mais sont très contagieuses, et si le sérodiagnostic est utilisé, les personnes contaminées depuis moins de 7 jours auront le virus mais ni la fièvre ni les anticorps, et satisferont donc à la demande en présentant un sérodiagnostic négatif.

Enfin, concernant l'utilité des sérodiagnostics, il est utile de rappeler certaines des propositions du cahier des charges de la HAS les concernant et qui constituent une exigence supplémentaire par rapport à la norme CE :

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

- la spécificité des sérodiagnostics doit être au moins de 98 % ;
- les tests sérologiques ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection au SARS-CoV-2 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes ;
- les tests sérologiques ne permettent pas de statuer sur la contagiosité de la personne ;
- les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer si une personne a produit des anticorps en réponse à une infection par le virus SARS-CoV-2. De

plus, la Commission nationale de biologie médicale (CNMB) vient de recommander de n'utiliser que des tests PCR ou sérologiques dont les techniques ont été validées par un Centre National de Référence, comme l'est par exemple l'Institut Pasteur.

■ Conclusion

Même si les indicateurs relatifs à une épidémie sont entachés d'une certaine marge d'erreur, ils fournissent des

indications utiles pouvant permettre des prévisions et des comparaisons. L'utilisation des tests diagnostiques ne doit être conçue qu'en en connaissant les limites et l'utilité dans la stratégie diagnostique.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.