

Mises au point interactives – Infectiologie



A. MARTINOT
Pédiatrie générale
et urgences, CHU et
Université de LILLE.

Les tests rapides d'orientation diagnostique: des outils pédiatriques en expansion

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont des examens complémentaires réalisés à proximité directe du patient (*point-of-care test*), au cabinet médical ou aux urgences, sans recours à un laboratoire et dont le résultat est connu dans le temps de la consultation. Le terme d'examen complémentaire rappelle l'importance des données cliniques dans l'indication des TROD comme dans l'interprétation de leurs résultats. La démarche probabiliste est la règle dans nombre de situations d'urgence et la décision médicale dépend rarement du seul résultat d'un TROD, mais d'une expertise intégrant aussi la prévalence de l'affection et les données cliniques. L'objectif est de réduire l'incertitude diagnostique dans le temps de la consultation jusqu'à un

niveau de "risque acceptable" de la décision (**fig. 1**).

Les TROD se sont récemment multipliés de façon exponentielle en pathologie infectieuse pour identifier des agents bactériens, viraux ou parasitaires, ou constituer des biomarqueurs d'infection de l'hôte (**tableau 1**) [1-3]. Les tests antigéniques et sérologiques reposent sur des techniques immunologiques : agglutination, ELISA et désormais fré-

quemment immuno-chromatographie. Les méthodes de biologie moléculaire sont devenues disponibles hors du laboratoire ces dernières années grâce à l'automatisation des étapes de réalisation d'une PCR en temps réel, simplifiant les manipulations et réduisant les durées des tests. Enfin, le futur des TROD repose sur l'utilisation de sondes, de bio-puces ou puces à ADN [1]. Cette expansion de l'offre de TROD est illustrée par la pandémie à SARS-CoV-2 où, quelques mois

Bactériens	Viraux	Autres	Biomarqueurs
Streptocoque gr. A Pneumocoques Tuberculose	Grippe A et B VRS , adénovirus SARS-CoV-2 Entérovirus, rotavirus Dengue, VIH	Paludisme	Bandelette urinaire Bactériens: CRP, PCT Viraux: MxA ou associés: CRP + MxA IP-10

Tableau 1: Liste (non exhaustive) des principaux agents infectieux et biomarqueurs d'infection de l'hôte détectés par des TROD ayant un intérêt diagnostique en urgence chez l'enfant. IP-10: *interferon γ -induced protein-10*.

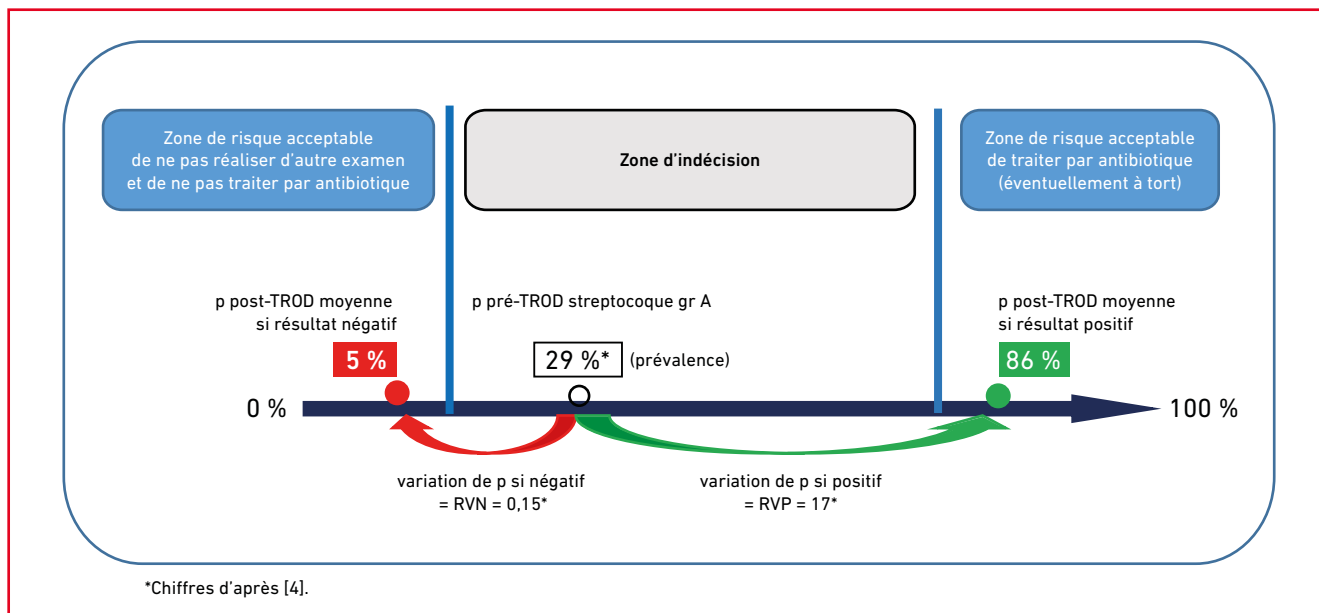


Fig. 1 : Valeurs diagnostiques et utilité pour la décision des tests rapides d'orientation diagnostique du streptocoque du groupe A dans l'angine. RVN: rapport de vraisemblance négatif; RVP: rapport de vraisemblance positif.

après l'identification du virus, plus de 50 TROD antigéniques, moléculaires ou sérologiques étaient disponibles, avec des efforts de simplification permettant de proposer des autotests.

Nous envisageons successivement la valeur diagnostique des TROD, leur interprétation, leur utilité et leur impact sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques, en nous limitant aux TROD utilisés en pathologie infectieuse, de loin les plus fréquents, et en excluant les dosages biochimiques au lit du malade de type lactatémie.

■ Valeur diagnostique des TROD

Elle varie selon les agents infectieux, les tests et les indications (**tableau II**).

La sensibilité des tests antigéniques du streptocoque A était de 86 % et la spécificité de 95 % chez les enfants ayant une angine dans une revue systématique et méta-analyse de 98 études [4]. Alors que la médiane de prévalence du streptocoque A était de 29 %, un résultat positif augmentait ainsi la probabilité moyenne à 86 % et un résultat négatif la

diminuait à 5 % (**fig. 1**). Ce risque de 5 % constitue un risque acceptable de ne pas traiter une angine à streptocoque A dans des pays où leurs complications sont devenues rares. De même, traiter par antibiotique une population dont 86 % ont réellement une angine à streptocoque A paraît également acceptable, comparé à un traitement systématique de toutes les angines qui aboutirait à 71 % de prescriptions inutiles.

La sensibilité des tests moléculaires du streptocoque A était encore supérieure, variant de 95 à 98 %, la spécificité restant comparable à celle des tests antigéniques [5, 6]. Les valeurs des TROD du streptocoque A varient aussi selon leur indication : anite, tournoie, où la spécificité est moindre (**tableau II**) [7], ou pleurésie.

Les TROD pour la grippe ont une valeur diagnostique très supérieure à la clinique, tout en restant inférieure à celle des tests de laboratoire. Une méta-analyse de 134 études montrait une sensibilité poolée des tests antigéniques de 66 % chez l'enfant, supérieure à celle chez l'adulte et très variable selon les TROD (36 à 75 %). La spécificité était

excellente à 98 %, le rapport de vraisemblance positif (RVP) important à 33 et le rapport de vraisemblance négatif (RVN) faible à 0,35, rendant ces tests déterminants, surtout lorsqu'ils sont positifs [8].

Deux méta-analyses sur la valeur des TROD pour le diagnostic du virus respiratoire syncytial (VRS) montraient chez l'enfant une sensibilité de 76 à 81 % et une spécificité de 96 à 98 % (**tableau II**) [8, 9]. Les performances étaient inférieures chez l'adulte [9]. Des TROD multiplex ont été développés, associant par exemple virus grippaux, VRS et SARS-CoV-2 [1].

Les TROD pour le diagnostic de la dengue ne doivent être pratiqués qu'en contexte épidémique et dans les seuls cas où la RT-PCR ne peut être réalisée sur les lieux de soins, compte tenu d'une faible valeur prédictive négative du test Ag NS1 [10].

Une revue systématique des marqueurs d'infection bactérienne sévère chez les enfants fébriles montrait la meilleure valeur diagnostique de la protéine C réactive (CRP) et de la procalcitonine (PCT) [11]. Le RVP poolé pour la CRP était de 3,15 et le RVN de 0,33 [11]. Des valeurs seuils de PCT de 2 ng/mL (RVP allant de 6 à 14) et de CRP de 80 mg/L (RVP à 8) étaient recommandées pour augmenter notablement la probabilité d'infection bactérienne sévère. Des valeurs seuils de PCT de 0,5 ng/mL et de CRP de 20 mg/L étaient recommandées à l'inverse pour diminuer notablement la probabilité d'infection bactérienne sévère [11].

Ces deux biomarqueurs bénéficient de TROD de plus en plus utilisés en pratique ambulatoire, en cas de suspicion de pneumonie ou de fièvre isolée du jeune enfant. Les performances semblent encore améliorées par leur association à des marqueurs viraux dans un même TROD, telle l'association CRP-protéine MxA [12]. L'association CRP,

	Se	Sp	RVP	RVN	Référence
Streptocoque A					
Angine : tests antigéniques*	86	95	17	0,15	[4]
Angine : acides nucléiques*	95-100	95-98	24	0,03	[1, 5, 6]
Tournoie : tests antigéniques*	97	76	4	0,04	[7]
Grippe					
Tests antigéniques**	66	98-99	33	0,35	[8]
VRS					
Tests antigéniques**	76-81	96-98	19-40	0,19-0,25	[8, 9]
SARS-CoV-2					
Test antigénique (Biosynex Ag BSS)*	88	98	59	0,12	[14]

* Avec la culture comme test de référence ; ** avec la PCR comme test de référence.

Tableau II : Valeurs diagnostiques moyennes de quelques-uns des principaux tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) d'agents infectieux. Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; RVN : rapport de vraisemblance négatif ; RVP : rapport de vraisemblance positif.

■ Mises au point interactives – Infectiologie

TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*) et IP-10 (*interferon γ -induced protein-10*) pourrait constituer à l'avenir une association discriminante [13].

■ Interprétation du résultat

Un TROD positif pour le streptocoque A doit être interprété comme la présence d'antigène ou d'acide nucléique de streptocoque A au niveau de la gorge, mais ne signifie pas sa responsabilité dans l'affection. Le portage "sain" pharyngé de streptocoque A chez un enfant ayant une pharyngite virale n'est pas rare. Et plus la méthode diagnostique est sensible, détectant de faibles quantités d'antigène ou d'acide nucléique, plus le risque de détecter et ainsi de traiter à tort par antibiotique un porteur sain est important. Les tests moléculaires, comparés aux tests antigéniques, augmentent le taux de prélèvements positifs au streptocoque A [5], mais incluent sans doute des porteurs sains qui constituent des faux positifs en tant que pathogènes [1, 4].

C'est dire l'importance de cibler les indications du test et de l'éviter dans des populations à très faible prévalence. La réalisation de TROD grippe doit être ainsi limitée en dehors d'une période épidémique de grippe car le risque de faux positifs est alors très important (plus la prévalence est basse, plus la valeur prédictive négative du test et le risque de faux positifs sont élevés).

À l'inverse, un test négatif doit amener à s'interroger sur la qualité du prélèvement. Un opérateur peu entraîné ne pratiquant pas un prélèvement appuyé sur les deux amygdales a plus de prélèvements négatifs qu'un opérateur entraîné, contribuant à une moindre sensibilité des TROD streptocoque.

La sensibilité des RT-PCR pour le diagnostic de SARS-CoV-2 est supérieure à celle des tests antigéniques,

bien que celle-ci soit déjà très bonne (**tableau II**) [14]. On s'aperçoit toutefois que les faux négatifs des tests antigéniques correspondent à des valeurs de Ct de la RT-PCR très élevées, donc à des charges virales extrêmement faibles [14]. Si l'objectif principal est de diagnostiquer des contaminateurs ayant une charge virale élevée, la sensibilité des tests antigéniques est bien suffisante et une stratégie comportant la répétition de tests faciles à réaliser avec un résultat immédiat sera au moins aussi efficace qu'une stratégie reposant sur des tests de laboratoire moins facilement et moins fréquemment réalisés [15].

■ Utilité et impact des TROD

L'utilité des TROD réside dans leur capacité à modifier suffisamment la probabilité de l'infection pour prendre une décision avec un risque acceptable. L'indication nécessite, d'une part, que la probabilité de l'infection, estimée selon la prévalence et les données cliniques (probabilité pré-test), la situe en zone d'indécision et, d'autre part, que le TROD ait la capacité de modifier suffisamment cette probabilité (RVP élevé et/ou RVN faible) pour atteindre un niveau de risque acceptable de la décision (**fig. 1**).

L'impact des TROD se mesure en termes d'autres examens complémentaires ou de traitements inutiles évités, ou au contraire de traitements plus précoces, de réduction du délai de prise en charge aux urgences, de gain de santé. Les études d'impact comparant deux stratégies avec et sans TROD sont les moins sujettes à des biais. Une méta-analyse récente identifiait ainsi 34 études couvrant 5 situations infectieuses aiguës en soins ambulatoires. L'utilisation de TROD du paludisme (*Plasmodium falciparum*), qui faisait l'objet du plus d'études (n = 14), permettait de mieux cibler les enfants nécessitant un traitement en réduisant les traitements inutiles d'un tiers (risque relatif [RR] : 0,67 ;

intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,58-0,77) [3].

L'impact des TROD grippe en soins ambulatoires était évalué dans une revue systématique comportant à la fois des études randomisées et non randomisées, la plupart dans des urgences pédiatriques [16]. Dans les études randomisées, les TROD augmentaient la prescription d'antiviraux (RR : 2,65 ; IC 95 % : 1,95-3,60), et diminuaient la réalisation d'examens sanguins (RR : 0,80 ; IC 95 % : 0,69-0,92) et de radiographies de thorax (RR : 0,81 ; IC 95 % : 0,68-0,96), mais n'avaient pas d'effet sur la prescription d'antibiotiques, la durée de passage aux urgences, le taux d'hospitalisations ou le nombre de consultations ultérieures. Dans certaines études non randomisées, plus sujettes à des biais, une moindre prescription d'antibiotiques était observée [16].

Des études d'impact "en vie réelle" sont également utiles : un TROD streptocoque A était réalisé chez plus de 95 % des enfants de plus de 3 ans vus pour une angine par un réseau de pédiatres libéraux, avec un taux de TROD positifs important de 55 %, témoignant vraisemblablement d'indications bien ciblées du TROD [17]. En cas de TROD négatif ou non réalisé, 79 % des plus de 3 ans ne recevaient pas d'antibiotique, permettant de juger du suivi des recommandations.

L'impact des TROD CRP en soins ambulatoires, évalué dans 18 études, comportait une diminution de la prescription immédiate d'antibiotique (RR poolé : 0,81 ; IC 95 % : 0,71-0,92), mais avec une hétérogénéité importante entre les études ($I^2 = 72\%$) [18]. Cette diminution était plus marquée s'il existait un protocole d'antibiothérapie intégrant le résultat de la CRP chez les enfants (RR : 0,56 ; IC 95 % : 0,33-0,95). Il n'était pas mis en évidence d'impact sur le taux de consultations ou d'examens complémentaires ultérieurs, ni sur le taux d'hospitalisations.

■ Conclusion

Les principales qualités des TROD sont leur facilité d'utilisation, la rapidité de la réponse et souvent une bonne spécificité. Les défauts les plus fréquents sont une sensibilité de certains tests antigéniques inférieure à celle des tests de laboratoire et une lecture parfois subjective. La rapidité des progrès des TROD permet d'envisager une résolution rapide et déjà en cours de ces défauts, des indications de plus en plus fréquentes et une utilisation répandue dans les cabinets et aux urgences. Leur recours est précieux dans des pays pauvres aux ressources de laboratoire très limitées (diagnostic VIH, paludisme). Le respect des bonnes indications et l'interprétation du résultat selon la prévalence de l'affection et les données cliniques sont essentiels.

Les études analysant la valeur diagnostique des nouveaux TROD, mais aussi leur utilité et leur impact réel dans l'amélioration de la prise en charge des enfants doivent être poursuivies. L'analyse économique des stratégies incluant des TROD, prenant en compte les traitements justifiés plus précoces, l'amélioration de l'état de santé, les examens et traitements inutiles évités, mais aussi le coût supérieur des tests moléculaires, toutefois amené à baisser [5], devrait faciliter la juste rémunération de ces actes.

BIBLIOGRAPHIE

1. GONZALES MD, McELVANIA E. New developments in rapid diagnostic testing for children. *Infect Dis Clin N Am*, 2018; 32:19-34.
2. NELSON PP, RATH BA, FRAGKOU PC *et al*. Current and future point-of-care tests for emerging and new respiratory viruses and future perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020;10:181.
3. VAN HECKE O, RAYMOND M, LEE JJ *et al*. In-vitro diagnostic point-of-care tests in paediatric ambulatory care: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020;15:e0235605.
4. COHEN JF, BERTILLE N, COHEN R *et al*. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;7:CD010502.
5. THOMPSON TZ, McMULLEN AR. Group A streptococcus testing in pediatrics: the move to point-of-care molecular testing. *J Clin Microbiol*, 2020;58:e01494-19.
6. DUBOIS C, SMEETERS PR, REFES Y *et al*. Diagnostic accuracy of rapid nucleic acid tests for group A streptococcal pharyngitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 2021;S1198-743X(21)00208-1.
7. JUNG C, AMHIS J, LEVY C *et al*. Group A streptococcal paronychia and blistering distal dactylitis in children: diagnostic accuracy of a rapid diagnostic test and efficacy of antibiotic treatment. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020;9: 756-759.
8. BRUNING AHL, LEEFLANG MMG, VOS JMBW *et al*. Rapid tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2017;65: 1026-1032.
9. CHARTRAND C, TREMBLAY N, RENAUD C *et al*. Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*, 2015;53:3738-3749.
10. KYAW AK, NGWE TUN MM, NAING ST *et al*. Evaluation of commercially available three dengue rapid diagnostic test kits for diagnosis of acute dengue virus infection at the point-of-care setting in Myanmar. *J Virol Meth*, 2019;273:113724.
11. VAN DEN BRUEL A, THOMPSON MJ, HAJ-HASSAN T *et al*. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*, 2011;342:d3082.
12. CLARK TW, BRENDISH NJ, POOLE S *et al*. Diagnostic accuracy of the FebriDx host response point of care test in patients hospitalized with suspected COVID-19. *J Infect*, 2020;81:607-613.
13. SRUGO I, KLEIN A, STEIN M *et al*. Validation of a novel assay to distinguish bacterial and viral infections. *Pediatrics*, 2017;140:e20163453.
14. JUNG C, LEVY C, VARON E *et al*. Diagnostic accuracy of SARS-CoV-2 antigen detection test in children: A real-life study. *Front Pediatr*, 2021;9:647274.
15. MINA MJ, PARKER R, LARREMORE DB. Rethinking Covid-19 test sensitivity - A strategy for containment. *N Engl J Med*, 2020;383:e120.
16. LEE JJ, VERBAKEL JY, GOYDER CR *et al*. The clinical utility of point-of-care tests for influenza in ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2019;69:24-33.
17. BECHET S *et al*. Use of group A streptococcal rapid diagnostic test in ambulatory pediatric practices. P1990. Communication ESPID Congress 2020.
18. VERBAKEL JY, LEE JJ, GOYDER C *et al*. Impact of point-of-care C reactive protein in ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2019;9:e025036.

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