

## Mise au point du CNR sur la réalisation des prélèvements et la sensibilité des tests RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2

Le 9 mai 2020

Les tests RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé sont aujourd'hui considérés comme la technique de référence pour les virus respiratoires. Elle dépasse en sensibilité et souvent aussi en spécificité l'ensemble des autres tests conventionnels pour la détection des pathogènes (tests antigéniques, culture des virus), quelle que soit la technique de prélèvement.

Idéalement, ces tests sont réalisés grâce à des dispositifs de prélèvements spécifiques (écouvillons virologiques flockés fins, aspirations nasales à l'hôpital) parfaitement adaptés pour ces indications. Parfois, des procédures dégradées sont utilisées (écouvillons secs, écouvillons non-flockés, sites de prélèvements différents), ce qui entraîne systématiquement une baisse de la qualité des prélèvements, et donc une réduction de la performance de la détection par RT-PCR. A ce titre, des données précoces du CNR ont montré que les prélèvements de gorge, les prélèvements nasaux et les prélèvements salivaires avaient tous, à des degrés différents, une sensibilité de détection inférieure à celle des prélèvements naso-pharyngés, et entraînaient parfois un fort risque de faux négatif (voir annexe). Toutefois, sous certaines conditions, les prélèvements oro-pharyngés hauts par voie buccale ou des gargarismes pourraient être réalisés avec un bon rendement et mériteraient de continuer à être évalués. Il convient de noter que le risque d'une forte induction d'un réflexe nauséeux (prélèvement oro-pharyngé haut), et d'induction d'une fausse route (gargarismes) en particulier chez les enfants et les personnes âgées pourrait limiter l'utilité de tels prélèvements, et en limiter l'usage à des populations adaptées (tranche d'âge 15-65 ans par exemple).

L'utilisation d'écouvillons flockés destinés à un usage « oro-pharyngé » est possible pour la réalisation des écouvillonnages naso-pharyngés, mais peut induire une perte de sensibilité liée au risque d'une douleur rapportée au moment du prélèvement du fait de la taille de l'écouvillon. L'expérience du CNR montre que la qualité de l'acte technique du prélèvement conditionne fortement la sensibilité de la détection ; des prélèvements faits le même jour chez un même individu par des préleveurs expérimentés et non expérimentés ne donnent pas les mêmes résultats.

D'un point de vue de la performance analytique, la technique RT-PCR proposée par le CNR a une sensibilité d'au minimum 100 copies d'ARN viral par prise d'essai. Les kits commerciaux utilisés par les laboratoires de diagnostic ont une sensibilité similaire ; ces kits commerciaux ayant été testés et leurs performances comparées par le CNR préalablement à leur utilisation. Cette sensibilité est de très haut niveau.

Lors de l'infection à SARS-CoV-2, il a été établi que le pic de l'excrétion est observé au début des symptômes, avec une quantité de virus correspondant à environ  $10^8$  copies d'ARN viral en moyenne (donnée cohorte French COVID-19), et une durée d'excrétion virale dans les voies aériennes supérieures variable (de 5 jours à plus de 5 semaines), sans qu'il y ait de corrélation entre la quantité de virus détecté ou la durée de cette détection et la sévérité.

Lors de la difficulté d'accès aux tests, des Scanners Thoraciques ont été réalisés systématiquement chez des patients hospitalisés pour des formes simples ou graves. Les images scannographiques ne sont pas visibles systématiquement, et il a été observé que des infections à *Mycoplasma pneumoniae* pouvaient donner des images en verre dépoli identiques à celles observées chez certains patients COVID-19.

Au total :

1 - Il apparait au CNR et aux laboratoires de virologie ayant une bonne expérience des tests RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2 comme un abus de langage que de dire que la RT-PCR a une sensibilité de 70%, pouvant faire croire à tort que la RT-PCR pourrait avoir une performance diagnostique limitée. Cette performance analysée lors d'une méta-analyse récente est supérieure à 90%, avec une spécificité de 100% (1). De fait, elle est la seule technique permettant de faire un dépistage chez les patients asymptomatiques ou en phase d'incubation (2)

2 - Le CNR insiste sur le lien direct existant entre la performance de la RT-PCR et la qualité des prélèvements réalisés. Ces prélèvements doivent être réalisés par des personnels expérimentés dès le début des symptômes, en utilisant des sites et méthodes de prélèvement ayant fait la preuve de leur haut rendement. A ce titre, les prélèvements salivaires standard ne répondent pas aux critères d'exigence requis par les biologistes et les cliniciens (3, 4, 5).

## Annexe :

### Evaluation RT-PCR et prélèvements

1 - Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2020 Apr 17:201343.

2 - Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, Taylor J, Spicer K, Bardossy AC, Oakley LP, Tanwar S, Dyal JW, Harney J, Chisty Z, Bell JM, Methner M, Paul P, Carlson CM, McLaughlin HP, Thornburg N, Tong S, Tamin A, Tao Y, Uehara A, Harcourt J, Clark S, Brostrom-Smith C, Page LC, Kay M, Lewis J, Montgomery P, Stone ND, Clark TA, Honein MA, Duchin JS, Jernigan JA. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 2020 Apr 24:NEJMoa2008457.

3 - To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):565-574.

4 - Iyer M, Jayaramayya K, Subramaniam MD, Lee SB, Dayem AA, Cho SG, Vellingiri B. COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. *BMB Rep*. 2020 Apr;53(4):191-205

### 5 - Bilan prélèvements salivaires testés au CNR

Lors d'une étude du CNR faite sur 14 personnels soignants ayant eu à la fois un prélèvement salivaire et un prélèvement naso-pharyngé, il apparait que les valeurs de Ct observées dans ces 2 prélèvements sont significativement différentes (différence de 5 à 10 Ct, soit 1,5 à 3 logs en défaveur du test salivaire), ayant entraîné rapidement un arrêt de cette évaluation.

D'autres études ont montré une diminution de la sensibilité de 1 à 5 Ct, soit plus d'un log.