

Détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR sur frottis nasopharyngé

Dr méd. Robin Chenal^{a*}, Dr méd. Luc Ka Sing Ho^{a*}, Dr méd. Ioannis Kokkinakis^{a*}, Dr méd. Kevin Selby^a, Prof. Dr méd. Gilbert Greub^b, Prof. Dr méd. Valérie d'Acremont^a, Prof. Dr méd. Bernard Favrat^a

^a Centre universitaire de médecine générale et santé publique (Unisanté), Lausanne; ^b Institut de Microbiologie de l'université de Lausanne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

* Ces auteurs ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.

Un résultat négatif de PCR nasopharyngée, malgré une excellente performance analytique du test, ne permet pas toujours d'exclure le COVID-19. Dans ce contexte, la prise en charge clinique et les conseils d'isolement se révèlent complexes.

Contexte

Depuis les premières infections par le virus SARS-CoV-2 en Suisse, les médecins en première ligne rapportent des cas de patient-e-s présentant des symptômes évoquant un COVID-19, mais pour lesquels le frottis nasopharyngé analysé par rétrotranscription (RT) suivie de «polymerase chain reaction» (PCR) à l'aide d'amorces spécifiques du virus SARS-CoV-2 s'avère négatif. Dans ce contexte, la prise en charge clinique et les conseils d'isolement se révèlent complexes puisque l'infection liée au SARS-CoV-2 est possible alors que le résultat microbiologique suggère le contraire.

Bien que la performance analytique de la PCR SARS-CoV-2 sur le frottis nasopharyngé soit excellente dans les laboratoires suisses, sa sensibilité diagnostique dépend de multiples paramètres dont la qualité du prélèvement, la charge virale, le moment du prélèvement au cours de la maladie et les organes touchés. En outre, on rappellera que plus la probabilité pré-test est élevée, plus la valeur prédictive négative est faible [1]. Ainsi, un-e patient-e présentant une toux isolée, sans notion de contact et avec un frottis SARS-CoV-2 négatif peut raisonnablement être considéré négatif. Par contre, chez un-e patient-e présentant une constellation de symptômes hautement prédictifs d'un COVID-19, par exemple de la toux avec une fièvre et une anosmie, le diagnostic ne peut être définitivement écarté sur la seule base d'un test négatif en raison de la probabilité pré-test élevée. Un deuxième test PCR SARS-CoV-2 est alors indiqué.

Vignettes cliniques

Les vignettes cliniques suivantes reflètent des situations rencontrées dans les services ambulatoires de

notre institution aux mois de mars et avril 2020, lors du pic de la pandémie de SARS-CoV-2 en Suisse, et permettent d'illustrer les limites de la PCR effectuée sur des frottis nasopharyngés dans la prise en charge pratique de patient-e-s suspect-e-s de COVID-19.

Patient #1

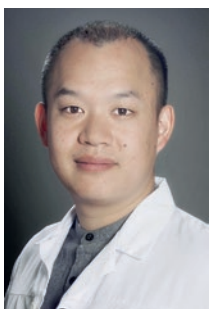
Une patiente de 29 ans, connue pour un asthme, se présente aux urgences dans un contexte de toux sèche depuis un mois, un état fébrile depuis une semaine, une asthénie, des céphalées, une sensation d'oppression thoracique et une dyspnée depuis trois jours. Elle rapporte qu'en raison de trois PCR sur frottis nasopharyngés consécutivement négatives pour le SARS-CoV-2 au cours des quatre dernières semaines, son pneumologue lui a prescrit trois jours auparavant un antibiotique pour traiter une pneumonie communautaire bilatérale.

Au niveau de l'examen clinique, la saturation en oxygène est normale, le débit expiratoire de pointe à 63% du prédit, l'auscultation pulmonaire est sans particularité et la radiographie du thorax est normale. Une possible exacerbation asthmatique est retenue. Une majoration du traitement habituel (salmétérol, fluticasone, salbutamol et desloratadine) permet une amélioration transitoire.

Elle consulte cependant à nouveau les urgences trois semaines plus tard en raison de la réapparition d'une toux, d'une dyspnée et des sensations de brûlures et d'oppressions thoraciques. Elle présente une température à 37,3 °C, une saturation en oxygène à 97% et une auscultation cardio-pulmonaire mettant en évidence des sibilances diffuses. En raison des symptômes évoquant un COVID-19 malgré plusieurs PCR sur frottis nasopharyngés négatives, une sérologie SARS-CoV-2 est effectuée qui se révèle positive en IgG.



Robin Chenal



Luc Ka Sing Ho



Ioannis Kokkinakis

Patiente #2

Une patiente de 32 ans, connue pour un asthme et testée PCR SARS-CoV-2 négative un mois auparavant suite à un syndrome grippal, se présente aux urgences en raison d'une toux sèche, d'une odynophagie, d'une rhinorrhée et de diarrhées depuis cinq jours, d'une dyspnée et d'une oppression thoracique avec une sensation de brûlure rétrosternale depuis trois jours, d'une anosmie, d'une dysgueusie et de crampes abdominales depuis deux jours. Elle rapporte également un contact avec un collègue testé SARS-CoV-2 positif récemment.

À l'examen clinique, la saturation en oxygène est à 96% et l'auscultation cardiopulmonaire est sans particularité. Une radiographie du thorax et un électrocardiogramme sont décrits comme normaux. Un nouveau frottis nasopharyngé est effectué rapportant un résultat négatif de PCR pour le SARS-CoV-2. Un traitement associant budésonide et formotérol ne permet aucune amélioration. Au contraire, une asthénie s'installe, la dyspnée devient plus gênante et la sensation de brûlure rétrosternale s'intensifie au bout de cinq jours.

Dans ce contexte, et en l'absence de perturbation sur le plan biologique, un troisième frottis nasopharyngé à la recherche du SARS-CoV-2 est effectué. Ce dernier s'avère une nouvelle fois négatif. Le diagnostic se dirige vers une probable décompensation de son asthme mais au vu de la persistance des symptômes malgré une intensification du traitement symptomatique et surtout d'un cortège de symptômes hautement évocateurs d'un COVID-19, une sérologie SARS-CoV-2 est demandée. Le résultat des IgG est positif.

Patiente #3

Une patiente de 50 ans, connue pour une hyperthyroïdie de Basedow, un asthme et une hypertension artérielle bien contrôlée, développe une dyspnée accompagnée d'une toux sèche et un état subfébrile inhabituel début mars motivant une première consultation aux urgences. Un bilan comprenant une prise de sang avec recherche des paramètres inflammatoires et une radiographie thoracique sont dans la norme. Un premier frottis nasopharyngé à la recherche du SARS-CoV-2 est négatif. Elle consulte à nouveau quatre jours plus tard en raison d'une exacerbation de la toux et de la dyspnée s'associant à des courbatures, une fièvre mesurée à 39,3 °C, des céphalées ainsi qu'une anosmie et une dysgueusie. L'évaluation clinico-biologique et une nouvelle radiographie sont rassurantes. Un 2^{ème} frottis revient négatif. Devant la persistance des symptômes, un suivi téléphonique rapproché est effectué par son médecin traitant et une équipe mobile est finalement engagée pour réévaluer la patiente et réaliser un 3^{ème}

frottis nasopharyngé au vu de la forte suspicion clinique. Ce dernier est à nouveau négatif. Il est retenu une probable exacerbation de l'asthme dans le contexte d'une bronchite virale au décours et le traitement bronchodilatateur est une nouvelle fois majoré. Trois semaines plus tard, la patiente est hospitalisée dans le contexte d'une pyélonéphrite et sera frottée à deux reprises durant son séjour en raison de la persistance d'une toux et de plaintes respiratoires. Là encore, les tests sont négatifs. Une sérologie à la recherche d'anticorps IgG pour le SARS-CoV-2 est finalement demandée qui revient positive. Dans le cadre d'une intervention urologique élective un frottis est à nouveau réalisé deux semaines plus tard, toujours négatif.

Au total, la patiente aura bénéficié de six frottis nasopharyngés en quatre semaines, tous négatifs, alors que la sérologie effectuée 47 jours après le début des symptômes est revenue positive.

Patiente #4

Une patiente de 36 ans, en bonne santé habituelle, se présente aux urgences en raison d'un syndrome grippal, de la fièvre, de myalgies et d'une odynodysphagie depuis dix jours. Elle développe des douleurs abdominales, associées à des diarrhées et des rectorragies depuis deux jours. Une PCR SARS-CoV-2 sur frottis nasopharyngé est effectuée et revient négative. Un bilan biologique montre une leucocytose à 17,8 G/l, CRP < 1 mg/l, sans autre anomalie détectée. Une analyse des selles pour des pathogènes courants revient négative. Un angio-CT abdominal et une recto-sigmoïdoscopie mettent en évidence une colite gauche sévère compatible avec une colite ischémique selon les résultats anatomopathologiques (fig. 1 et 2).

Une sérologie pour SARS-CoV-2 alors effectuée revient positive en IgG. La patiente bénéficie d'un suivi ambulatoire en gastro-entérologie avec une bonne évolution clinique sous traitement anti-inflammatoire intestinal par mésalazine.

Par la suite, l'apparition de douleurs thoraciques oppressives respiro-dépendantes à type de «brûlure profonde» et la réapparition d'une odynophagie motivent une nouvelle consultation aux urgences. Un bilan complet ne permet pas de mettre en évidence une étiologie infectieuse ou cardio-pulmonaire. La patiente rentre à domicile avec un traitement symptomatique.

Discussion

La performance diagnostique de la PCR sur frottis nasopharyngé pour le diagnostic du COVID-19 reste un enjeu important pour la médecine de premiers recours. Ces quatre situations reflètent une réalité du ter-

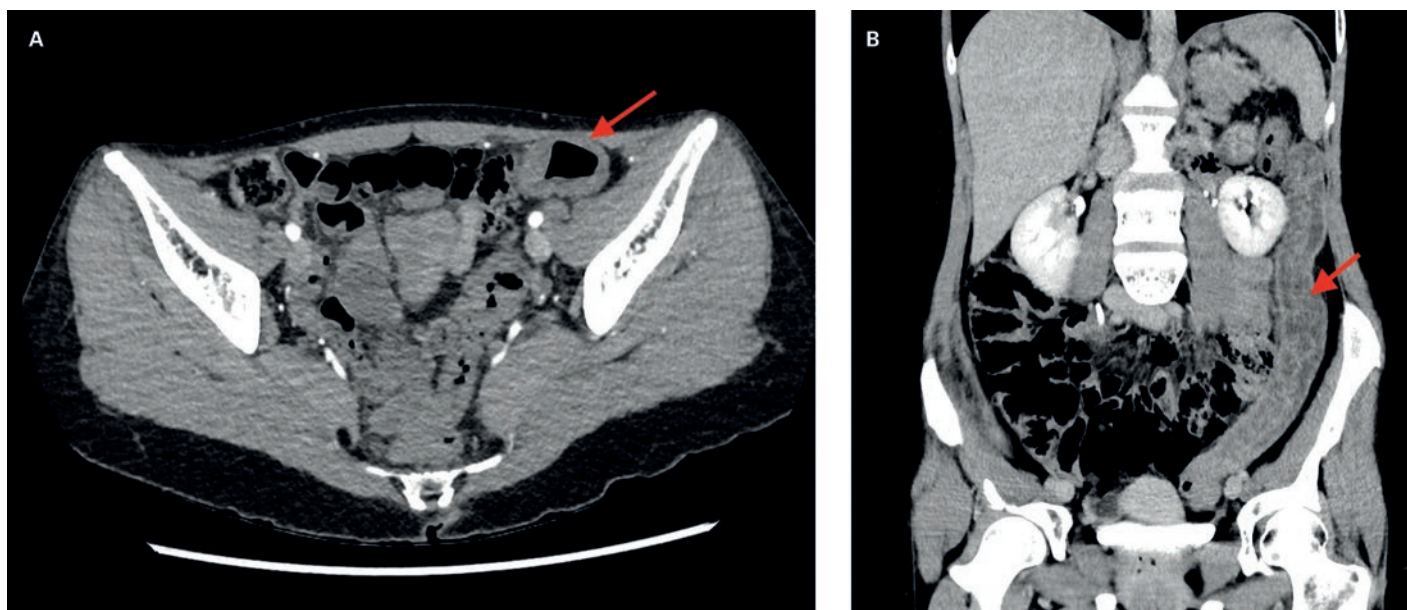


Figure 1: CT-scanner abdominal avec injection de produit de contraste (A: coupe axiale; B: coupe coronale), patiente #4: Colite gauche avec épaissement pariétal circonférentiel (flèche) continu de l'ensemble du côlon gauche, associée à une minime infiltration de la graisse mésentérique adjacente.

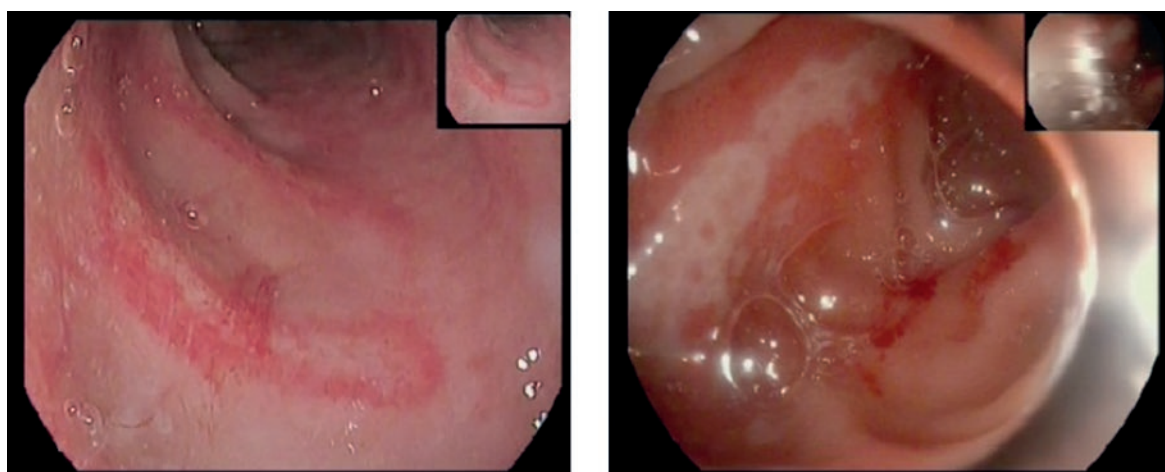


Figure 2: Recto-sigmoïdoscopie de la patiente #4 trois jours après le début des symptômes digestifs. Colite gauche sévère probablement en lien avec une infection au SARS-CoV-2.

rain, illustrant à la fois toute la complexité d'une pathologie aux multiples expressions cliniques, dont l'évolution n'est pas toujours linéaire, et les limitations d'un test qui, malgré son excellente performance analytique, ne permet pas toujours de confirmer le diagnostic, même au stade aigu de la maladie. Ainsi, malgré une sensibilité analytique de 100 à 1000 copies/ml et le fait que sur un total de 27 tests initialement positifs, 26 sont à nouveau positifs (sensibilité de 96%), il arrive que le virus ne se réplique pas au niveau nasopharyngé ou que de manière transitoire. Ainsi, un test négatif au niveau nasopharyngé ne peut permettre d'exclure le COVID-19 puisque le test est effectué par frottis de la muqueuse nasale alors que la maladie at-

teint le corps bien au-delà des voies aériennes supérieures. Bien que l'indication à faire une sérologie fasse encore débat, le recours à la recherche des IgG dirigées contre le SARS-CoV-2, à condition que le test soit fiable, permet de confirmer ou d'infirmer qu'il y a effectivement eu une infection par le SARS-CoV-2 avec une sensibilité de l'ordre de 96% si la sérologie est effectuée après plus de 15 jours du début des symptômes. Le CT-scanner thoracique ou l'ultrason pulmonaire semblent également être des options diagnostiques complémentaires en cas d'atteinte pulmonaire sévère et leur combinaison avec la PCR sur le frottis nasopharyngé permettrait d'augmenter la sensibilité diagnostique selon des études récentes. Un CT-scanner aurait une sensibilité

de 88% (95% CI: 86–100%) et une spécificité de 100% (95% CI: 90–100%) [2]; la performance de l'ultrason est actuellement moins bien définie, des études étant en cours [3].

Selon une analyse basée sur les premières données de la littérature lors de la pandémie COVID-19, la sensibilité de la PCR du frottis nasopharyngé était estimée entre 56 et 83% avec une valeur prédictive négative entre 88 et 95% en cas de probabilité pré-test de 30% et une valeur prédictive négative entre 92 et 98% en cas de probabilité pré-test de 10 à 20% [1]. La littérature actuelle montre une variabilité importante de la sensibilité estimée de cette PCR qui peut varier entre 24% et 91% en fonction des études [4]. Ai et al. ont montré que sa sensibilité était de 65% (580/888 patient-e-s, 95% CI: 62–68%) sur 1014 patient-e-s hospitalisé-e-s avec un CT-scanner thoracique typique de pneumonie virale comme «gold standard» [5]. Des études plus récentes montrent une sensibilité légèrement plus haute de la PCR par rapport aux études effectuées au début de la pandémie: 83% selon Long et al. (30/36, 95% CI: 67–94%) [6], 91% à JO selon Wong et al. (58/64, 95% CI: 81–96%) [7], 79% selon He et al. (27/34, 95% CI: 62–91%) [8] et 90% selon Lo et al. (9/10, 95% CI: 55–100%) [9]. Sur le collectif testé à Lausanne, la sensibilité de la PCR est estimée à 96% (Greub, communication personnelle, 27th May 2020). Des valeurs prédictives négatives de 70 à 98% peuvent être estimées en fonction de la prévalence de la maladie. Plus la probabilité pré-test est haute, plus la valeur prédictive négative du test diminue [1].

Une revue de la littérature récente par «pooled analysis» de 7 études montre que la PCR SARS-CoV-2 sur le frottis nasopharyngé a une performance mauvaise si elle est effectuée immédiatement après l'exposition au SARS-CoV-2 [10]. La probabilité d'un résultat faussement négatif peut varier entre 20 et 100% en fonction du nombre de jours écoulés depuis le début des symptômes. Dans cette analyse poolée, la sensibilité du test était de 0% le jour de l'exposition, de 62% au moment de l'apparition des symptômes, environ 4 jours plus tard, et de 80% 3 jours après le début des symptômes. Par la suite, une diminution progressive de la sensibilité du test est observée avec le temps [10]. L'intérêt de répéter le frottis reste donc faible, surtout à distance du début des symptômes. Il est cependant utile de répéter le test au moins une fois, au cas où il y aurait eu une mauvaise technique de collection. Comme documenté par notre série de cas et sur la base de la littérature actuelle, les résultats de la PCR SARS-CoV-2 sur le frottis nasopharyngé doivent donc être interprétés avec précaution, surtout à distance du début des symptômes et en fonction de la situation clinique et épidémiologique (prévalence de la maladie dans la popula-

tion testée). Dans le service de médecine interne du CHUV, plus de 10% des patient-e-s hospitalisé-e-s avec un diagnostic clinique de COVID-19 avaient des résultats de PCR négatifs [11].

Selon une revue récente sur la performance de 9 tests rapides de type «lateral-flow» détectant soit les IgG seules, soit les IgM et les IgG, la sensibilité semble élevée (entre 98,7% et 100%, aussi bien pour les IgM que les IgG), alors que la sensibilité des bandes IgG et IgM combinées est plus variable (entre 72,7% et 100%) [12]. Cette revue incluait cependant uniquement les rapports provenant des fabricants eux-mêmes; des études d'évaluation solides et indépendantes sont heureusement maintenant en cours, par ex. par la «Foundation for Innovative New Diagnostics» à Genève et par le Centre National de référence en France, pour identifier quels sont les marques de test les plus fiables. La sensibilité des IgG est fortement dépendante du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes, comme confirmée par une récente étude américaine qui retrouve une sensibilité de l'ELISA en laboratoire passant de 53% à 10 jours, à 96,9% à 14 jours et 100% à 17 jours [13]. Etant donné que les IgG apparaissent relativement tardivement après une infection (7 à 21 jours) et que les IgM ont une sensibilité limitée, les tests sérologiques occupent actuellement un rôle limité dans le diagnostic d'une infection aiguë, la PCR restant le «gold standard» [14]. Comme illustré par nos quatre cas cliniques, lors d'une haute suspicion clinique pour un COVID-19, qui implique une probabilité pré-test élevée, et une PCR négative, la sérologie a un rôle important pour comprendre si les symptômes prolongés chez certain-e-s patient-e-s sont liés à une infection aiguë au SARS-CoV-2. Les patientes ci-dessus, même si elles n'ont pas eu besoin d'hospitalisation, ont eu une durée de symptômes bien plus longue que les 10 à 14 jours décrits dans la majorité des cas. Nous avons pour le moment peu d'informations pour prendre en charge et conseiller les patient-e-s avec des complications tardives ou des symptômes qui durent plus d'un mois. En plus de la durée inhabituellement longue des symptômes, il est intéressant de noter la présence de symptômes non-respiratoires, notamment des symptômes digestifs, des douleurs thoraciques ou encore la présence de céphalées qui semblent être rapportées de manière très fréquente en milieux ambulatoire [15]. Les études confirmant que le SARS-CoV-2 peut être détecté dans d'autres organes que le système respiratoire, les implications diagnostiques et les tests à effectuer nécessitent d'être mieux étudiés pour la médecine de premiers recours [4]. Une étude plus approfondie sur ces différents éléments nous semble primordiale afin de mieux comprendre les différentes présentations cliniques du CO-

Correspondance:
Dr méd. Ioannis Kokkinakis
Centre universitaire de
médecine générale et santé
publique (Unisanté)
Département
des Policliniques
Rue du Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
ioannis.kokkinakis[at]
unisanté.ch

VID-19, en utilisant les différents types de test à notre disposition, ayant chacun leurs forces et leurs limitations, et en élargissant les critères pour proposer ces tests à un éventail plus large de symptômes, jusqu'ici considérés comme non-cardinaux. Ainsi, la sérologie paraît particulièrement indiquée lors de complications tardives de la maladie COVID-19 tels que les vasculites cutanées, la maladie de Kawasaki, le syndrome de Guillain-Barré, ou la méningo-encéphalite, puisqu'un diagnostic étiologique peut, dans ces situations, modifier la prise en charge.

Conclusion

Lors d'une forte suspicion clinique de COVID-19, le sens clinique doit parfois primer sur un résultat négatif de PCR nasopharyngée. En cas de probabilité post-test élevée malgré une PCR négative, un deuxième test peut être indiqué si l'on est à moins de 14 jours du début des symptômes, avec l'ajout ou non d'une imagerie thoracique. Après les 14 premiers jours de symptômes, la sérologie IgG peut être utile pour guider la prise en charge et le diagnostic si la probabilité d'un COVID-19 est élevée au vu de la situation épidémiologique et/ou du tableau clinique.

L'essentiel pour la pratique

- Lors d'une forte suspicion clinique de COVID-19 malgré un résultat de «polymerase chain reaction» (PCR) négatif, le test sérologique peut être utile dans la démarche diagnostique à condition que les symptômes durent depuis au moins 14 jours.
- Les symptômes peuvent durer parfois plus longtemps que les 2 semaines habituelles, même chez des patient·e·s non-hospitalisé·e·s, en raison de phénomènes post-infectieux pro-inflammatoires.
- Les symptômes ne se limitent pas forcément à la seule fièvre et atteintes respiratoires comme le soulignent les récentes données épidémiologiques, mais peuvent affecter d'autres systèmes avec des manifestations thrombo-emboliques, digestives, cardiologiques, neurologiques ou dermatologiques.

Remerciements

Nous remercions le Pr Blaise Genton, le Pr Jacques Cornuz, la Dre Frédérique Zihlmann et le Dr Philippe Staeger pour la relecture de l'article, les Dr Antoine Topolsky et Dre Anne Galloz Lavallée pour la sélection et l'interprétation des images de radiologie, le Pr Alain Schoepfer et la Dre Claudia Sanna pour les images endoscopiques.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2020.08554>.