

Olivier Gossner : J-7, les enjeux des tests groupés

Interview d'Olivier Gossner réalisée par téléphone par Béatrice Couairon, pour Melchior.

Olivier Gossner, vous dirigez le département d'économie de l'École polytechnique, IP Paris. Vous travaillez actuellement sur la méthode qui pourrait être employée pour augmenter la pertinence des tests au Covid-19. Vous avez publié récemment un article avec Christian Gollier dans [Le Monde](#).

Pourriez-vous nous expliquer les étapes de votre démarche ?

La première étape consiste à regarder le coût économique du confinement. Si on part du PIB français et même si on utilise les estimations de l'INSEE de 30% de baisse due au confinement, le coût du confinement est de 2 milliards d'euros par jour !

C'est un premier chiffre à avoir en tête. Maintenant, si l'on regarde ce qui s'est passé lors des autres grandes vagues épidémiques au XXème et au XXIème siècle, (on peut prendre la grippe espagnole par exemple mais c'est quelque chose qui a été généralisé), on constate qu'on a des vagues. Et que l'épidémie n'est pas forcément la pire lors de la première vague. Elle est généralement la pire en nombre de morts, en nombre de cas lors de la deuxième vague, voire de la troisième vague. Donc c'est absolument la situation qu'il nous faut éviter.

A partir de là, si on décide de déconfiner (car le confinement a un coût économique énorme), il va falloir avoir une stratégie qui permette de tester les gens très régulièrement pour identifier et stopper rapidement les foyers de reprise de l'épidémie.

Est-ce que les tests nous permettraient d'échapper à ce risque de deuxième vague ?

Il existe deux types de tests : ceux de type sérologique, où l'on va rechercher les anticorps de personnes qui ont été exposées au virus et qui auraient pu avoir développé une immunité. Et selon les estimations de l'Institut Pasteur, 6% de la population sera dans ce cas prévu le 11 mai. Donc, même si on supposait qu'on était capable d'identifier toutes ces personnes pour leur permettre de retravailler, il serait impossible de faire repartir la machine économique uniquement en libérant ces 6% de la population uniquement.

Donc, il faut absolument permettre de déconfiner des personnes qui ne sont pas porteuses du virus et qui, en revanche, n'ont pas encore eu le virus, donc qui ont un risque de devenir infectées dans le futur.

Comment détecte-t-on ces personnes-là ?

Les tests de type PCR¹ permettent de détecter les personnes qui ne portent pas le virus en elles. Ces tests se passent en deux étapes : On va d'abord rechercher des échantillons dans le larynx des gens. On passe un écouvillon (une tige) par le nez des personnes à tester et puis, on arrive dans le larynx et on fait un prélèvement. C'est donc juste mécanique mais cela demande d'être bien fait, donc d'avoir une formation. Mais ce n'est pas un goulot d'étranglement, ce n'est pas compliqué. De plus, on voit actuellement le développement de prélèvements salivaires, beaucoup plus aisés à mettre en place.

En revanche, ce qui est compliqué à faire, c'est la deuxième étape : l'étape de PCR. Là, on va chercher à multiplier de l'ADN pour trouver un marqueur de la présence du virus. Donc on va multiplier pour essayer à un moment de le détecter. Et ça, c'est très coûteux. On a une capacité limitée car c'est une technique assez avancée, cela demande des machines particulières et cela demande des techniciens très spécialisés et cela demande surtout des réactifs et il y a une bataille mondiale autour de ces réactifs c'est-à-dire que tous les pays cherchent à les garder pour eux. C'est ce qui explique le retard de la France en la matière même si un gros effort est fait actuellement pour augmenter notre capacité de tests PCR.

Donc si on résume la situation : Récupérer des échantillons chez les personnes avec des écouvillons, c'est possible, mais en revanche on est limité sur le nombre de tests de type PCR qu'on peut faire.

Comment peut-on faire pour résoudre cette contrainte ?

L'idée à partir de là, est qu'il est possible de grouper des échantillons et de faire ce qu'on appelle des tests de groupe. Cela a été proposé déjà par Dorfman en 1943 dans un programme de détection de la syphilis dans

l'armée américaine. C'est quelque chose qui a déjà été régulièrement appliqué depuis. Il y a certes eu des soucis dans le passé quand on l'a fait pour dépister le virus du SIDA dans des échantillons sanguins parce que cela avait été mal fait d'une certaine manière. On était passé sous la limite de détection donc le fait de grouper avait créé des problèmes.

L'idée est tout simplement de grouper des échantillons avant de passer au test PCR. On peut prendre, un groupe de 4, 8 ou 16 échantillons, puis on met tous les échantillons ensemble. On passe ensuite à la procédure de PCR et on regarde s'il y a du virus dans l'échantillon groupé.

Si le test est négatif, cela nous dit qu'il n'y a pas de virus dans l'échantillon groupé c'est-à-dire que tous les membres du groupe sont négatifs. En revanche, si le test est positif, cela veut dire qu'il y a au moins un des membres du groupe qui est porteur du virus. Dans ce cas, on n'arrive pas à savoir quelle est la personne, donc là il y a une petite perte d'information. Cette méthode peut être utilisée dans différents contextes, notamment un contexte qui mesure la prévalence du virus.

On dit « *la prévalence instantanée* » pour être un petit plus précis. C'est-à-dire le nombre de porteur du virus à un moment donné.

La deuxième application de cette méthode, c'est le retour au travail. C'est-à-dire déconfiner le plus de personnes possibles dans de bonnes conditions sanitaires. Ce qui revient à identifier des grands groupes de personnes négatives. S'il y a des personnes positives qui restent confinées ou des personnes négatives qui restent confinées ce n'est pas très grave mais on veut vraiment identifier la partie de population qu'on permettra de retourner au travail.

Comment faire des études de prévalence du virus ?

On prend un échantillon représentatif de la population, on leur demande de participer, on va prendre des échantillons chez toutes les personnes et on va les tester. Supposons qu'on teste les personnes individuellement. Chaque prélèvement doit conduire à un test PCR. On s'aperçoit que c'est assez peu informatif. En effet, si 2% de la population porte le virus, 98% des PCR seront négatives.

Si on veut avoir une mesure de la prévalence avec une marge d'erreur de 0.5% et que l'on se repose sur des tests individuels, il va falloir faire 12 000 tests. C'est très couteux.

Ce qu'on peut faire de plus efficace, ce sont des tests groupés.

Si on fait des groupes, par exemple de 30 personnes, on va regarder s'il y a au moins un porteur ou non. On arrive à quelque chose de beaucoup plus équilibré, proche de 50/50, qui nous donnera beaucoup plus d'informations.

Un petit calcul montre que l'on peut mesurer la prévalence avec une marge d'erreur de 0.5% avec seulement 500 tests sur des groupes de 30 personnes.

C'est beaucoup plus raisonnable, on peut faire ça dans la population française ou dans des sous-populations. Le gain est d'un facteur 24, qui est très important.

La deuxième application : le recours au travail.

Objectif de cette application : Identifier le plus de personnes possibles non porteuses du virus. Imaginons qu'on ait 2% des personnes infectées : à chaque fois qu'on fait un test individuel : 98% du temps on peut relâcher la personne, dans 2% on dit « *vous êtes positif, allez à l'hôpital* ».

Maintenant si on fait des tests par groupes de 30 personnes, on augmente la taille, on arrive à 50% dans chaque groupe, et on calcule que le résultat revient négatif environ 1/3 du temps (36%). Cela veut dire que 36% du temps, quand le test est négatif, on arrive à déconfiner 50 personnes à la fois, et si on regarde en moyenne, chaque test permet de déconfiner 18 personnes. C'est vraiment un gain très important.

On peut faire encore mieux, on peut tester des foyers ensemble.

Imaginons par exemple des foyers avec un couple, on a une corrélation assez forte dans le statut des membres du couple, vu que comme ils vivent ensemble, une personne infectée va très probablement contaminer l'autre. À ce moment-là, en faisant les bons tests, on arrive à libérer environ 31 personnes par test.

Chaque test de PCR effectué permettra de déconfiner 31 personnes au lieu de moins que « une » si on fait des tests individuels. Il y a une très grande puissance à décider d'utiliser des tests de groupes pour ce qui est de déconfiner des personnes non porteuses du virus.

Et finalement une troisième application : On teste un groupe de personnes (8 à 10, tout dépend de la prévalence du virus). Si on teste un groupe de 8 personnes et que le test est positif, on va tester tout le monde dans le groupe (9 tests au total, on a perdu un test), et cela devrait arriver 15% du temps.

Les 85% du temps restant, le test groupé s'avère négatif. On sait alors que tout le monde est négatif. Donc là, au lieu d'avoir dépensé un test de trop, on a économisé 7 tests. On a dépensé un seul test alors que si on avait fait les tests individuels on aurait dû faire 8 tests.

Si on regarde le gain, c'est un peu plus modeste mais tout de même un facteur entre 3 et 4 globalement donc dans une situation où notre capacité à effectuer des tests PCR est limitée, c'est vraiment déjà tout à fait substantiel.

Les tests de groupes sont déjà pratiqués en Allemagne par différents CHU et dans le Nebraska (État des États-Unis).

Mais ces tests limitent-ils vraiment les risques ? Quid des « faux négatifs » par exemple ?

Cette question est très importante. On parle de faux négatifs (30% de faux négatifs c'est quand même très embêtant. Ces faux négatifs ne sont pas porteurs du virus dans les cavités supérieures. Donc en gros on cherche un virus, là où il n'y en a pas, du coup on n'en trouve pas.

Si on regarde comment se développe la maladie chez ces personnes - et c'est apparemment ainsi pour beaucoup de personnes - la maladie se développe souvent en deux étapes : Lors de la première étape, on a une infection, qui commence quelque part dans le corps et qui, au bout de quelques jours, va remonter dans le larynx avec de la fièvre. En général, au bout de quelques jours, l'organisme arrive à se débarrasser du virus, au moins dans ces parties-là.

Mais le gros souci, c'est qu'à ce moment-là, il y a une réaction de type auto-immune qui crée toutes les difficultés respiratoires chez certaines personnes.

Donc, en fait c'est quasiment une réaction secondaire au virus qui crée vraiment les cas les plus graves qu'on connaît. Et donc ça veut dire que si l'on parle de faux négatifs, il faut faire attention car ce ne sont pas toujours des faux négatifs en termes de personnes porteuses du virus, en tout cas dans les parties respiratoires supérieures, ils peuvent avoir encore du virus dans les poumons, et il faut faire particulièrement attention à ça.

Ce sont en revanche des faux négatifs d'un point de vue médical : C'est à dire que si on se repose sur les tests pour identifier des personnes malades qui ont besoin de soins, là il y a un risque.

Si on part de l'hypothèse (qui reste encore à vérifier) que les personnes qui ne présentent pas le virus dans les parties respiratoires supérieures ne sont pas contagieuses (ou en tout cas beaucoup moins contagieuses que d'autres), il n'y a pas de danger à les relâcher. Le seul danger c'est que ces gens risquent à un moment d'être malades et qu'on ne les aura pas détectés. À ce moment-là, il faudra évidemment les prendre en charge.

Il faut donc bien comprendre ce qu'on entend par les faux négatifs. Le PCR étant une très bonne technologie pour détecter le virus, chercher à détecter le virus chez une personne ou 50 personnes ne va pas être le problème.

Il faut cependant faire attention aux limites de détection de la méthode de PCR. En créant des groupes trop importants, on risque de passer sous cette limite. En utilisant les technologies courantes de RT-PCR, former des groupes de 4 ou 8 devrait être possible. On peut augmenter la taille des groupes en utilisant des technologies de PCR plus sensibles. Et finalement, il faut adapter l'utilisation des tests groupés aux applications souhaitées, et à la situation de pénurie de tests.

Si on parle de mise en pratique du procédé, la première étape est de valider le fait que la recherche du virus par des tests groupés fonctionne bien. Je commence à travailler dessus avec des gens à la fois qui font des travaux sur la PCR et dans des CHU. On fait équipe pour valider le PCR groupé en conditions réelles d'expérimentation.

D'autres méthodes sont à employer conjointement aux tests groupés, par exemple celle de préparer la population le plus tôt possible à une application de traçage, de suivi des interactions. C'est essentiel : si on n'arrive pas à suivre les gens, on aura des nouveaux départs de l'épidémie qui risquent d'être terribles. Et peut-être que dans 3-6 mois les gens refuseront de rester à nouveau confinés.

À supposer que le nombre de cas décroît très fortement, il faut pouvoir tout de suite tester le réseau de cette personne et les personnes qu'elle aurait pu éventuellement contaminer. C'est essentiel.

Olivier Gossner est économiste et mathématicien, Directeur du département d'économie de l'École polytechnique, Directeur de recherche au CNRS et professeur de mathématiques à la *London School of Economics*

