



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Tests diagnostiques pour différencier la COVID-19 des infections respiratoires hivernales

En période de co-circulation des
virus

Validé par le Collège le 15 octobre 2020

Descriptif de la publication

Titre	Tests diagnostiques pour différencier la COVID-19 des infections respiratoires hivernales En période de co-circulation des virus
Méthode de travail	Evaluation rapide (revue générale de la littérature et consultation d'un groupe d'experts individuels)
Objectif(s)	Evaluer la pertinence de rechercher en même temps les virus respiratoires hivernaux, en particulier ceux de la grippe, et le SARS-CoV-2 chez un patient présentant des symptômes pendant la période de co-circulation des virus avec les tests combinés dits multiplex à deux ou plusieurs cibles
Cibles concernées	Professionnels de santé, décideurs, patients
Demandeur	Ministère des solidarités et de la santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Coordination : Chantal Andriamanga, chef de projet, SEAP (Adjoint au chef de service : Denis-Jean David, chef de service : Cédric Carbonneil) Secrétariat : Suzie Dalour, assistante, SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Virginie Henry et Aurélien Dancoisne, documentalistes, avec l'aide de Yasmine Lombry, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique Pagès, chef du service documentation-veille, et Christine Devaud, adjointe au chef de service
Auteurs	Chantal Andriamanga, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean David, adjoint au chef de service, SEAP
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 15 octobre 2020
Actualisation	
Autres formats	Avis de la HAS publié le 15 octobre 2020 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213598/fr/avis-n-2020-0062/ac/seap-du-15-octobre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-la-recherche-directe-des-virus-des-infections-respiratoires-hivernales-dont-les-virus-influenza-a-et-b-concomitamment-a-la-recherche-directe-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasopharynge-en-periode-de-co-circulation-de-ces-virus

This document and its bibliographic reference are available to download at www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2020

Sommaire

1.1. La demande	4
1.2. Contexte de l'évaluation	4
1.3. Test multiplex à plusieurs cibles	6
1.3.1. Différents types de test multiplex (ou test combiné)	6
1.3.2. Appréciation des performances diagnostiques des tests multiplex	6
1.3.3. Interprétation des tests multiplex	7
1.4. Objectif et méthode de travail	7
1.5. Résultats de la recherche bibliographique	8
1.6. Synthèse des données des publications retenues	9
1.6.1. Recommandations déjà publiées sur l'utilisation des tests multiplex	9
1.6.2. Synthèse des données sur les contextes d'utilisation des tests multiplex	10
1.6.3. Synthèse des données des publications portant sur la performance diagnostique des tests par recherche de l'ARN des virus de la grippe	11
1.6.4. Synthèse des données de la littérature sur l'impact clinique des tests diagnostiques rapides par recherche de l'ARN des virus de la grippe	12
1.7. Position du groupe de travail	13
1.8. Conclusion	16
Table des annexes	19
Table des tableaux	20
Références bibliographiques	32
Participants	34
Abréviations et acronymes	35

1.1. La demande

Le Ministre des solidarités et de la santé a demandé le 22 septembre 2020 à la Haute Autorité de santé d'élaborer un avis sur l'utilisation des panels respiratoires dans le diagnostic différentiel grippe/COVID-19, durant la période de co-circulation de ces virus, en vue d'une éventuelle inscription de l'acte à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Une réponse très rapide était attendue.

1.2. Contexte de l'évaluation

Possible co-circulation des virus respiratoires hivernaux - dont les virus grippaux - et du SARS-CoV-2

Les infections respiratoires causées par les virus hivernaux, dont la grippe saisonnière, vont sans doute faire leur retour en France métropolitaine ; la circulation de SARS-CoV-2 n'ayant pas cessé, il y aura donc probablement une période de co-circulation de ces virus, à une proportion inconnue actuellement en France métropolitaine. En effet, les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)¹ à la date du 13 septembre 2020 font état d'une diminution de la prévalence de la grippe dans des pays de l'hémisphère sud : en Océanie, la surveillance de la grippe a montré que tous les indicateurs sont restés inférieurs aux niveaux habituels. En Australie, Nouvelle-Zélande mais également en Afrique du sud ou dans certains pays de l'Amérique du sud tempérée comme l'Argentine, la circulation des virus grippaux a été faible (1). L'observation pendant la période de la grippe saisonnière qui arrive permettra de savoir si la prévalence de la grippe en France métropolitaine suivra les mêmes tendances.

Signes cliniques non spécifiques de ces pathologies

Les signes cliniques des infections respiratoires hivernales, de la grippe particulièrement, et ceux de la COVID-19 sont similaires ; aucun symptôme n'est spécifique. Il est alors difficile de faire un diagnostic différentiel grippe/COVID-19 pendant la période de co-circulation de ces virus sur la seule clinique sans réaliser des tests diagnostiques virologiques (2).

Plusieurs types de test pour aider à poser le diagnostic de ces pathologies

Actuellement, plusieurs types de test permettent de faire le diagnostic de la COVID-19 : par une recherche de l'ARN sur prélèvement nasopharyngé, salivaire, ou oropharyngé (3-5), ou par une recherche d'antigène du SARS-CoV-2 (test antigénique) sur prélèvement nasopharyngé (6, 7), en fonction des situations cliniques.

Le diagnostic de la grippe est le plus souvent clinique. Le test de recherche d'antigène des virus de la grippe (influenza *virus* de type A et B) est déjà utilisé dans la pratique courante et pris en charge par l'Assurance maladie, mais sa sensibilité est faible chez l'adulte, pouvant être à moins de 60 % (et un risque élevé du nombre de faux-négatifs donc) ; et entre 70 à 90 % chez les enfants (2). Sa spécificité est cependant élevée. La détection des virus influenza

¹ Données du système mondial de surveillance et d'intervention en cas de grippe (*Global Influenza Surveillance and Response System* ou GISRS)

de type A et B peut se faire également par un test de biologie moléculaire avec la technique de RT-PCR, très sensible et spécifique (8). En France, ce test n'est pas inscrit sur la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et n'est donc pas admis au remboursement par l'Assurance maladie.

Pour détecter les virus responsables des autres infections respiratoire hivernales, il existe pareillement des tests permettant de rechercher soit leur acide nucléique, soit des antigènes.

Pour la COVID-19 et la grippe : une prise en charge axée sur la prévention, en l'absence de traitement antiviral curatif

Connaître l'étiologie d'une infection est surtout utile si l'identification des agents pathogènes à l'aide de tests diagnostiques a des répercussions sur la suite de la prise en charge du patient (2).

A ce titre, aucun traitement curatif de la COVID-19 n'est encore actuellement disponible, la stratégie de prise en charge est axée surtout sur la prévention : détection, traçage, gestes barrières/isolement.

Contre la grippe, la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace (9). Les antiviraux n'ont pas leur place en traitement curatif ou en prévention contre la grippe saisonnière ; en effet, le service médical rendu (SMR) de l'oseltamivir (Tamiflu® et son générique) a été estimé suffisant uniquement en traitement préventif d'une pandémie grippale² (avis de la Commission de transparence en juin 2020³).

De même, il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre les autres infections respiratoires hivernales.

Gravité de la co-infection par les virus respiratoires hivernaux - et spécifiquement par les virus influenza - et par le SARS-CoV-2

Des cas de co-infection par les virus SARS-CoV-2 et influenza ont été décrits dans la littérature (9, 10).

Les conséquences d'une co-infection COVID-19/grippe sur les patients ne sont pas bien connues actuellement. Des auteurs anglais ont rapporté des données montrant un risque plus élevé de mortalité comparé au risque des patients atteints de COVID-19 seule ou de grippe seule, suggérant de « possible effet synergique » des virus chez ces patients co-infectés (11, 12). En revanche, l'agence québécoise d'évaluation (Institut national d'excellence en santé et en service sociaux) a conclu, à l'issue d'une revue de la littérature, que même si des cas de complications sévères ont été observés chez certains patients présentant des facteurs de risque, les données ne montraient pas dans la majorité des cas une aggravation de l'état des patients co-infectés (10).

Au total, compte tenu de l'absence actuelle de données sur l'épidémiologie et la pathogénicité de la co-infection en France, il est important de préparer la stratégie de prise en charge diagnostique pendant la période de co-circulation des virus.

² Pandémie grippale : type pandémie avec le virus *influenza* A H1N1 en 2009.

³ Avis de la Commission de transparence https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191478/fr/tamiflu

1.3. Test multiplex à plusieurs cibles

1.3.1. Différents types de test multiplex (ou test combiné)

Le test combiné, dit « multiplex » est un examen de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro* des acides nucléiques (test d'amplification des acides nucléiques ou TAAN)⁴ habituellement de type PCR (2).

A la différence des TAAN « unitaires », le test multiplex permet de détecter plusieurs agents pathogènes cibles à partir du même prélèvement et dans la même réaction d'amplification : des virus mais également des bactéries ou des champignons. On parle alors de « diagnostic syndromique » (8).

Les tests multiplex peuvent donc être à plusieurs cibles (huit et plus) ; ou seulement à deux ou trois cibles quand ils détectent dans la même réaction d'amplification les virus influenza (avec ou sans le virus respiratoire syncytial) en plus du SARS-CoV-2.

A titre d'information, les virus pouvant être détectés avec les tests PCR multiplex à plusieurs cibles sont les virus influenza de type A et B (et sous-types), virus respiratoire syncytial (VRS), adénovirus, rhinovirus, entérovirus, plusieurs types de coronavirus, métagpneumovirus humain et virus parainfluenza humains ; la détection du SARS-CoV-2 a été récemment intégrée dans certains tests multiplex. Certaines bactéries peuvent être également détectées telles que *Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* (10).

Divers types de prélèvements peuvent être utilisés pour réaliser ces tests, les plus communs étant l'écouvillonnage nasopharyngé et le lavage broncho-alvéolaire pour détecter les agents pathogènes respiratoires (2).

1.3.2. Appréciation des performances diagnostiques des tests multiplex

L'évaluation de la performance diagnostique et de l'utilité clinique des tests combinés ciblés sur le SARS-CoV-2 et les virus influenza nécessite des études les comparant à chacun des tests RT-PCR « unitaires » pour détecter les deux types de virus. En revanche, il est plus difficile d'évaluer les techniques multiplex à huit cibles et plus en l'absence de *gold standard* (pas de test multiplex « de référence » qui a été soumis à des comparaisons multiples avec tous les tests unitaires permettant de détecter chacun des virus ou bactéries).

Par ailleurs, il est important de rappeler que le choix des échantillons testés est important. La nature et la fréquence des agents pathogènes présents dans les échantillons testés dépendent du contexte épidémiologique et des populations testées et ont une influence sur les résultats de l'analyse (13).

En ce qui concerne l'évaluation de la performance diagnostique de ces tests, il convient d'attirer l'attention sur la différence entre les valeurs de la sensibilité et spécificité des tests et certains paramètres mesurés tels que la concordance des résultats entre le test à évaluer (test

⁴ *Nucleic acid amplification test* ou NAAT en anglais.

index) et le test de référence (ou le comparateur). On retrouve ainsi la concordance positive (« *Positive percent agreement* », PPA) et la concordance négative (« *negative percent agreement* », NPA) :

- la concordance positive (ou PPA) est la proportion de résultats positifs obtenus avec le comparateur ou le test de référence dans laquelle le résultat du test index (nouveau test) est positif ;
- la concordance négative (ou NPA) est la proportion de résultats négatifs obtenus avec le comparateur ou le test de référence dans laquelle le résultat du test index est négatif.

L'évaluation de la sensibilité et de la spécificité du nouveau test reste indispensable. Les valeurs de la concordance positive et négative des résultats ne permettent pas de statuer seules sur la performance de ce nouveau test par rapport au test comparateur, la divergence des résultats dépend de plusieurs facteurs qu'il convient d'analyser.

1.3.3. Interprétation des tests multiplex

Compte tenu du nombre d'agents pathogènes pouvant être détectés, l'interprétation de ce test, comme tout test diagnostique, doit spécialement être réalisée en tenant compte du contexte clinique et épidémiologique (2).

Le test multiplex est un test qualitatif, ne permettant pas de déterminer à quelle phase de l'infection le patient se situe, ni de statuer si le patient est contaminant. Cependant, il permet de détecter la présence d'agents pathogènes même avec une charge virale peu élevée comme c'est le cas en début ou à la fin d'une infection mais également les agents pathogènes d'une infection asymptomatique (2).

L'avantage principal des tests multiplex est donc de pouvoir rechercher plusieurs agents infectieux en même temps avec un seul prélèvement et en une seule réaction d'amplification (14) ; un des inconvénients pourrait être l'interprétation des résultats positifs à plusieurs agents pathogènes, notamment chez des patients immunodéprimés qui ont une excrétion virale prolongée qui serait non détectable par la culture virale, ainsi que chez les enfants, les virus respiratoires étant souvent présents de manière asymptomatique (15).

1.4. Objectif et méthode de travail

Ce travail a pour objectif d'évaluer la pertinence de rechercher en même temps les virus respiratoires hivernaux - en particulier ceux de la grippe - et le SARS-CoV-2 chez un patient présentant des symptômes de ces infections pendant la période de co-circulation des virus avec les tests combinés dits multiplex, ou des tests unitaires réalisés en parallèle.

Il s'agit de définir les cas où ces tests diagnostiques, en permettant de distinguer les infections respiratoires dues aux virus hivernaux et/ou au SARS-CoV-2, ont des répercussions sur la suite de la prise en charge du patient ou de son entourage, qu'il s'agisse de prise en charge préventive ou curative.

Cette évaluation rapide a consisté à analyser les données issues d'une recherche non systématique de la littérature (revue générale) et à consulter un groupe d'experts individuels.

1.5. Résultats de la recherche bibliographique

Une recherche bibliographique combinant les termes en lien avec « test multiplex » et « COVID-19 » et « grippe » (voir tableau ci-dessous), et sur une période allant jusqu'au 29 septembre 2020 a été réalisée. Les bases bibliographiques suivantes ont été consultées : *Medline, Embase, Covid-19 Research, WHO COVID-19 database, Medrxiv*. La stratégie de recherche se trouve en Annexe 1.

Tableau 1. Recherche bibliographique⁵.

Recherche bibliographique	SARS-CoV-2 ou COVID-19 ET Influenza ou flu Et Test multiplex ou PCR ciblé ou TAAN
Recherche complémentaire	Utilité clinique ET RT-PCR influenza

Cette première recherche a permis d'identifier 22 références.

Aucune des 22 références ne permet d'évaluer ni la performance diagnostique du test multiplex à deux ou plusieurs cibles, ni leur utilité clinique car il aurait fallu avoir des publications comparant ces tests combinés au test RT-PCR « unitaire » détectant chacun des agents pathogènes, ce qui n'est pas le cas. Quatre publications parmi les 22 ont été cependant retenues pour comprendre le contexte d'utilisation de ces tests multiplex (16-19).

Une recherche des recommandations françaises et internationales a été également réalisée, axées sur la place et l'utilisation des tests multiplex à plusieurs cibles, ou ciblés uniquement sur le SARS-CoV-2 et les virus influenza, pendant la période de co-circulation des virus. Cette recherche a permis d'identifier l'avis du Haut conseil de la santé publique (HCSP) rendu en septembre 2020 relatif à la « préparation des épidémies de virus hivernaux en période de circulation du SARS-CoV-2 » (8).

Une veille de la littérature a ensuite été réalisée, jusqu'au 13 octobre 2020, et a permis d'identifier une publication de l'INESSS datant du 7 octobre 2020 relatif à la « COVID-19 et utilisation pertinente des analyses pour la détection des virus respiratoires durant la saison grippale en contexte de pandémie » (10).

En l'absence de données sur l'évaluation de la performance diagnostique et de l'utilité clinique des tests combinés détectant à la fois le SARS-CoV-2 et les virus influenza, des recherches complémentaires ont été réalisées et axées sur l'utilité clinique du test RT-PCR de la grippe⁶ ainsi que sur la performance diagnostique de ce test ; il s'agissait d'une recherche non systématique de la littérature et l'évaluation de la qualité méthodologique des études n'a pas été réalisée en raison de l'urgence de la demande. Elle a abouti à l'identification de

⁵ Stratégie de recherche bibliographique : cf. Annexe 1.

⁶ Pour rappel, le test RT-PCR grippe n'est pas inscrit sur la NABM et n'est pas admis au remboursement par l'Assurance maladie.

trois publications axées sur la performance diagnostique et/ou sur l'impact clinique des tests diagnostiques rapides par la recherche de l'ARN des virus de la grippe (20-22).

Il est à noter que l'INESSS avait auparavant publié en 2019 une évaluation des tests multiplex respiratoires à huit cibles ou plus. Une recherche bibliographique avait alors été réalisée par l'INESSS sur la période 2007-2018. Aucune publication rapportant des données permettant d'évaluer la performance diagnostique de la PCR multiplex pour le syndrome d'allure grippale n'avait été identifiée. Seule une étude randomisée contrôlée publiée en 2014, comparant la performance diagnostique d'une PCR rapide ciblant les virus influenza A et B et VRS à la culture virale notamment, avait été identifiée (20). Dans son rapport de 2020, l'INESSS n'a pas identifié de publications permettant d'évaluer l'utilité clinique de la PCR multiplex pour le syndrome d'allure grippale (2).

1.6. Synthèse des données des publications retenues

1.6.1. Recommandations déjà publiées sur l'utilisation des tests multiplex

Deux recommandations, une française et une canadienne, ont été identifiées : celle du Haut conseil de santé publique (HCSP) publiée en septembre 2020 et celle de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) publiée en octobre 2020.

Le HCSP a réalisé un état des lieux sur la « stratégie diagnostique recommandée lors de la circulation du SARS-CoV-2 en période hivernale » dans son avis rendu en septembre 2020 relatif à la « préparation des épidémies de virus hivernaux en période de circulation du SARS-CoV-2 » (8). Le HCSP a conclu en l'absence de stratégie spécifique dans la réalisation des tests diagnostiques de COVID-19 et de la grippe au niveau international pendant la période de co-circulation des deux virus. Il a émis des recommandations relatives à la place des tests diagnostiques des infections respiratoires hivernales dont la grippe, et de la COVID-19 sous forme de test « unitaire » ou de test multiplex en fonction de la disponibilité des tests.

L'INESSS, après avoir évalué les tests multiplex à plusieurs cibles en 2019 (2) s'est prononcé en octobre 2020 sur la « pertinence des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection des virus SARS-CoV-2, influenza A/B et virus respiratoire syncytial (VRS) durant la saison grippale en période de pandémie » (10).

Les données de ces deux recommandations sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Données des recommandations sur l'utilisation des tests multiplex à plusieurs cibles.

Références	Recommandations
Haut conseil de santé publique (HCSP) (8) France, 2020	Choix des tests diagnostiques en fonction des catégories de patients : <ul style="list-style-type: none">– indication de test diagnostic de la grippe suivant les recommandations habituelles, privilégier les tests moléculaires chez l'adulte quand diagnostic indiqué ;– indication de recherche simultanée du virus grippal et du SARS-CoV-2 : prioritairement chez les personnes à risque de formes graves ET en période de co-circulation grippale, tests combinés ou deux tests en parallèle selon les disponibilités ;

Références	Recommandations
	<ul style="list-style-type: none"> – indication de recherche simultanée du virus grippal et du SARS-CoV-2 avec des tests moléculaires de SARS-CoV-2 et virus influenza : chez les personnes âgées en collectivité, tests combinés ou en parallèle selon disponibilité. Objectif : « traitements antiviraux adaptés (inhibiteurs de neuraminidase) curatifs et préventifs dès qu'une épidémie de grippe (plus de deux cas) est mise en évidence dans l'établissement, en respectant les contre-indications »⁷ ; – indication de réalisation immédiate d'un test PCR SARS-CoV-2, avec test multiplex quand disponible : chez un nourrisson ou un enfant présentant une symptomatologie sévère nécessitant des investigations complémentaires ou une hospitalisation, ou contact avéré avec un cas confirmé de COVID-19, présence au domicile de personnes à risque de formes graves ou avec facteur de risque personnel ; – indication des tests multiplex : si risque de co-infection de SARS-CoV-2 avec autres virus hivernaux ; l'utilisation des tests en parallèle reste possible mais faire le diagnostic de préférence avec un test multiplex ciblant plusieurs pathogènes respiratoires si celui-ci est disponible à un coût raisonnable.
<p>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) (10)</p> <p>Canada, 2020</p>	<p>Durant la saison grippale en période de pandémie de COVID-19 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) du SARS-CoV-2 pour toute personne symptomatique avec suspicion de COVID-19 ; – TAAN virus influenza A/B +/- VRS : en présence d'activité grippale ET patients hospitalisés ou vivant en milieu collectif, ceux à risque de faire des complications graves de la grippe ainsi que les personnes en contact étroit avec ces personnes à risque ; – TAAN multiplex à huit cibles et plus : uniquement si « la prise en charge, le pronostic ou l'intention de traitement est susceptible d'être modifié par les résultats du test ».

1.6.2. Synthèse des données sur les contextes d'utilisation des tests multiplex

Quatre publications ont été retenues pour comprendre le contexte d'utilisation des tests multiplex. L'objectif de ces études était de :

- valider la détection du SARS-CoV-2 par le test multiplex QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel, comparé à un test RT-PCR recommandé par l'OMS ; il ne s'agissait donc pas de l'évaluation du test multiplex mais uniquement de la performance du test multiplex pour détecter le virus de la COVID-19 comparé à un test « unitaire » (16) ;
- évaluer l'incidence des virus et autres agents pathogènes responsables des symptômes de type rhume, après la mise en œuvre de mesures de prévention sociale contre le SARS-CoV-2 au Japon (17) ;
- évaluer le taux de co-infection d'agents pathogènes respiratoires chez les patients positifs au SARS-CoV-2 (18) ;
- évaluer notamment la prévalence du SARS-CoV-2 et d'autres virus respiratoires ainsi que celle de la co-infection chez les patients symptomatiques à la suite d'interventions de santé publique en Australie (19).

⁷ A noter que dans cet avis, le HCSP ne prend pas en compte les évaluations de la HAS concernant ces médicaments (voir ci-dessus p. 5)

La présentation des données détaillées de ces quatre publications se trouve en Annexe 2, Tableau 4.

Dans leur publication, Visseaux *et al.* ont conclu que le test multiplex a une très bonne sensibilité (100 %) et une spécificité à 93 % pour ce qui est de la recherche du SARS-CoV-2 comparé à un test RT-PCR « unitaire » validé par l'OMS. En revanche, la limite de détection du gène E du virus SARS-CoV-2 avec le test multiplex était légèrement supérieure à celle estimée par le test RT-PCR « unitaire ». Par ailleurs, les auteurs ont précisé que si les dosages avec les tests multiplex présentent un coût de réactif élevé et un nombre moins important d'échantillons traités par jour, ce type de test permet de détecter tous les virus respiratoires pertinents dans la même réaction chez les patients suspectés d'avoir la COVID-19 pendant la période de co-circulation des virus avec le SARS-CoV-2 (16).

Dans la publication de Hirotsu *et al.*, 4,1 % des patients ont été diagnostiqués positifs au SARS-CoV-2 (par RT-PCR) et 16,7 % ont été positifs à d'autres virus respiratoires détectés avec le test multiplex (notamment rhinovirus, entérovirus ou autres coronavirus). Aucun cas d'infection aux virus influenza n'a été détecté. Les auteurs ont conclu que la propagation ou la diffusion de la grippe semble avoir été limitée au Japon, peut-être en lien avec les mesures préventives contre la COVID-19 (17).

Dans l'étude publiée par Nowack *et al.*, la proportion de patients infectés par le SARS-CoV-2 a été de 54,8 %, avec près de 3 % de co-infection avec d'autres agents pathogènes respiratoires. Parmi les patients négatifs au SARS-CoV-2, 13 % ont été positifs à au moins un autre agent infectieux mais aucune précision n'a été rapportée sur le taux d'infection par les virus influenza. Selon les auteurs, les données disponibles suggèrent une compétition entre le SARS-CoV-2 et les autres virus respiratoires avec un faible taux de co-infection chez les patients atteints de COVID-19. En revanche, le taux semble être plus élevé chez les patients hospitalisés souvent âgés avec un défaut d'immunité. Tous ces résultats restent à confirmer selon les auteurs (18).

Dans la publication de Marriott *et al.*, la détection de SARS-CoV-2 a été positive chez 0,8 % des patients. Le taux d'infection due aux autres agents pathogènes respiratoires était de 10,5 % dont 3,1 % dues aux virus influenza, 63 % au rhinovirus et 6 % dues au virus respiratoire syncytial (VRS). Parmi les patients infectés par le SARS-CoV-2, 5 % présentaient une co-infection avec d'autres virus, mais aucun cas de co-infection avec les virus influenza rapporté. Selon les auteurs, les mesures de prévention contre le SARS-CoV-2 semblent avoir eu un impact sur la prévalence de la grippe en Australie ainsi que sur d'autres infections respiratoires (19).

1.6.3. Synthèse des données des publications portant sur la performance diagnostique des tests par recherche de l'ARN des virus de la grippe

Pour rappel, en l'absence de données permettant d'évaluer les tests multiplex détectant le SARS-CoV-2 et les virus grippaux, une recherche complémentaire sur la performance diagnostique et l'utilité clinique du test diagnostique par la recherche de l'ARN des virus de la grippe (de type RT-PCR notamment) a été réalisée, ce test n'étant pas encore inscrit sur la

NABM. Une recherche non systématique de la littérature n'a permis d'identifier que des données sur les tests rapides par la recherche de l'ARN des virus de la grippe comparés à la culture virale ou à des tests RT-PCR standards (tests non rapides). Les tests rapides évalués ont été dans la majorité des cas des tests ciblés uniquement sur les virus de la grippe (virus influenza A et B) et/ou le VRS ou des tests multiplex ciblés sur les virus respiratoires dont les virus de la grippe et le virus respiratoire syncytial.

Les auteurs de trois publications (une étude randomisée contrôlée et deux revues systématiques de la littérature) ont conclu que les tests rapides pour la recherche de l'ARN des virus de la grippe ont une sensibilité et une spécificité satisfaisante (20-22). Les données plus détaillées concernant les performances diagnostiques de ces trois publications se trouvent en Annexe 2, Tableau 5).

En effet, comparés à la culture virale, les tests multiplex rapides évalués pour la détection des virus de la grippe par RT-PCR ont montré une sensibilité de 90 % et une spécificité de 94 % (20).

Comparés au test RT-PCR standard (test non rapide), la sensibilité des tests diagnostiques rapides par la recherche de l'ARN des virus de la grippe évalués a été autour de 90 %, avec une sensibilité de 92 % pour l'influenza A et de 95 % pour l'influenza B. Ces tests ont également une bonne spécificité, de 96 % en général, avec plus de 99 % aussi bien pour le virus influenza A que B. Les données ont montré cependant que ces tests rapides sont moins sensibles chez l'adulte : sensibilité d'environ 80 % en général, passant de 87 % pour l'influenza A à 76 % pour l'influenza B, alors que chez les enfants, la sensibilité a été de 93 % (90 et 95 % respectivement pour l'influenza A et B). Les tests rapides par la recherche de l'ARN des virus de la grippe restent néanmoins plus sensibles chez l'adulte que les tests antigéniques (sensibilité pouvant être inférieure à 60 %) (21, 22).

1.6.4. Synthèse des données de la littérature sur l'impact clinique des tests diagnostiques rapides par recherche de l'ARN des virus de la grippe

La questions de l'impact clinique de l'utilisation des tests diagnostiques rapides par la recherche de l'ARN des virus de la grippe est abordée dans deux des trois publications analysées dans le chapitre précédent (20, 21).

Cet impact clinique n'est pas clairement démontré selon les données de l'étude randomisée contrôlée (ERC) publiée en 2014 de Nicholson *et al.* (20). Par ailleurs, les données de la revue systématique de la littérature publiée en 2019 par Vos *et al.* sur l'utilité clinique de ces tests sont uniquement descriptives rendant difficile l'interprétation des résultats (21). Les données plus détaillées concernant l'impact clinique, de ces deux publications se trouvent en Annexe 2, Tableau 6.

Ainsi, aucune différence n'a été constatée entre les résultats obtenus avec les tests rapides de détection des virus de la grippe par RT-PCR comparés à la culture virale en matière de :

- délai d'admission du patient, de prescription du premier antibiotique à spectre étroit, de délai entre l'admission et le premier antibiotique oral ou de délai entre l'admission et l'arrêt des antibiotiques ;

- résultats cliniques, notamment la durée du séjour, la durée de la fièvre, la dépendance à l'oxygène supplémentaire ou le décès ; il n'y avait pas non plus de différence significative sur la qualité de vie des patients (20).

Et, en comparant l'impact clinique des tests diagnostiques rapides par la recherche de l'ARN des virus de la grippe au test RT-PCR standard (test non rapide) :

- les différentes études ont montré des résultats très hétérogènes en matière de nombre de prescriptions ou de durée du traitement antibiotique (aucun changement ou diminution), nombre d'admission (aucun changement ou diminution), durée du séjour (pas de réduction ou aucun changement), n'ayant pas permis aux auteurs de faire de conclusion précise ;
- pour les données sur la sécurité, il n'y avait aucune différence sur la mortalité, la survenue d'événements indésirables graves, les admissions et/ou les réadmissions en unité de soins intensifs entre les deux groupes (21).

1.7. Position du groupe de travail

Un groupe d'experts, composé de deux virologues, de six cliniciens (médecin généraliste, pédiatres, gériatre et infectiologue) et d'un patient⁸, a été interrogé sur la pertinence à rechercher en plus du virus SARS-CoV-2, les virus de la grippe dans le cadre de la probable future co-circulation de ces virus en France métropolitaine dans les semaines qui viennent. La discussion a également porté sur le choix des outils diagnostiques à utiliser : recherche d'ARN ou recherche d'Ag, de manière combinée (dit « multiplex ») ou en parallèle. La réunion s'est déroulée à distance le 8 octobre 2020. Ces experts avaient rempli une déclaration publique d'intérêts (ou l'avaient mise à jour) avant la réunion ; après analyse de cette déclaration et des informations figurant dans la base Transparence-santé, le Comité de déontologie de la HAS a estimé que les liens de ces experts ne constituaient pas de conflits d'intérêts empêchant leur participation à ce groupe. Dans ce groupe, était également présente une représentante de Santé publique France. A l'issue de la réunion, la HAS en a rédigé un compte rendu qui a été envoyé aux membres pour validation. Ce compte rendu est le suivant :

La représentante de Santé publique France indique que, compte tenu de la faible circulation des virus grippaux et de l'absence d'épidémie de grippe dans les pays de l'hémisphère sud durant l'hiver austral 2020, il est possible que le même scénario se présente en France métropolitaine cet hiver. Mais il est aussi possible qu'il y ait un chevauchement de pics épidémiques grippe/COVID-19. Elle souligne cependant qu'une survenue tardive (fin d'hiver - début de printemps) d'une épidémie de grippe n'est pas exclue.

Compte tenu de cette possible co-circulation des virus de la grippe et du SARS-CoV-2, même en cas de faible circulation des virus de la grippe, les membres du GT expliquent que **disposer de tests pour poser le diagnostic de grippe et/ou de COVID-19 est important dans les situations suivantes** :

1. pour les patients hospitalisés présentant des symptômes d'une infection respiratoire compatibles avec une étiologie de grippe et/ou de COVID-19 dans le but de :

⁸ Liste des membres du groupe de travail p. 35.

- mettre en place rapidement les mesures d'isolement des patients présentant un résultat positif au test diagnostique de la grippe afin d'éviter la transmission de l'infection à l'hôpital (grippe nosocomiale), mais également d'éviter de mettre ces patients en isolement avec les patients positifs au SARS-CoV-2 risquant une co-infection grippe/COVID-19,
 - faire le bon diagnostic en évitant des explorations et une antibiothérapie inutiles,
 - traiter les patients présentant une forme grave de la grippe avec l'antiviral Tamiflu® qui doit être instauré rapidement, dans les 48 heures après l'apparition des symptômes (à ce propos, la HAS rappelle qu'elle a estimé récemment que tous les antiviraux ont un service médical rendu insuffisant en traitement curatif contre la grippe et en traitement préventif des gripes saisonnières⁹),
 - dans cette situation, c'est le **test RT-PCR** de recherche de l'ARN des virus grippaux sur prélèvement nasopharyngé qui est recommandé par le groupe ;
2. pour les patients avec cette même symptomatologie, vivant en EHPAD ou autres établissements médico-sociaux, dans le même but de mettre en place rapidement les mesures de prévention de propagation de cette infection, si possible par des mesures d'isolement (comme en établissement de santé), dès la connaissance de l'existence de circulation des virus de la grippe au sein de ces établissements et d'orienter la prise en charge des patients ; c'est également le **test RT-PCR** qui est recommandé pour cette catégorie de patients ;
 3. pour les enfants, d'une part aux urgences (symptômes sévères) dans le but de faire un tri en orientant les explorations complémentaires permettant de diminuer le taux d'admission en hospitalisation, et d'autre part en ville pour les enfants symptomatiques afin de mettre en place une prise en charge optimale diagnostique et thérapeutique notamment en diminuant la prescription des antibiotiques en cas de test positif à la grippe ; dans ces deux situations pédiatriques, ce sont les **tests antigéniques rapides et/ou PCR délocalisées rapides, réalisés sur prélèvement nasopharyngé**, qui sont recommandés par le groupe.

Le groupe considère que, même en cas de vaccination retrouvée dans l'anamnèse ou lors de la consultation du carnet de vaccination papier ou électronique, l'hypothèse de la grippe, et donc la recherche des virus grippaux, ne peut pas être écartée d'emblée chez les différentes catégories de patients citées ci-dessus qui présentent des signes cliniques d'infection respiratoire. Il est en effet rappelé que le vaccin n'est pas efficace chez 100 % des personnes ayant reçu l'injection, notamment les personnes âgées.

Le groupe considère que la recherche d'ARN des virus de la grippe n'a pas vraiment de place en ville pour des patients sans symptômes graves. La priorité dans cette situation est surtout de disposer des tests, idéalement rapides, pour le diagnostic de la COVID-19 afin de mettre en place les mesures d'isolement, de faire une surveillance rapprochée de ces patients et surtout d'initier le traçage des contacts.

Par ailleurs, le groupe signale des difficultés de deux ordres, rencontrées sur le terrain : i) difficultés importantes d'approvisionnement en réactifs au niveau des laboratoires pour les tests COVID-19/grippe mais aussi pour d'autres agents infectieux (VIH, hépatite B ou C,

⁹ Cf. Avis de la Commission de transparence publiés en juin 2020.

Chlamydiae par exemple) ; ii) la saturation et nombre insuffisant de personnel pour la réalisation des tests moléculaires. Ils attirent l'attention sur le fait que ces difficultés peuvent avoir un impact sur la réalisation des tests nécessaires au suivi ou au diagnostic des patients atteints d'autres pathologies infectieuses, notamment de VIH ou d'hépatites B et C. Plusieurs membres du GT expliquent ainsi que, même si connaître l'étiologie est toujours intéressant pour les cliniciens, une priorisation de la réalisation des examens est nécessaire dans un cadre de stratégie générale : l'indication doit être guidée par l'utilité clinique des tests diagnostiques mais les limites relatives à la faisabilité des tests doivent être également prises en considération indépendamment des tests utilisés (test combiné « multiplex » ou tests unitaires en parallèle). Ces difficultés devant conduire à une prescription de recherche de la grippe uniquement dans les situations où elle permet au clinicien d'adapter la prise en charge, et de réaliser un test uniquement s'il peut l'être rapidement.

Compte tenu de tous ces éléments, les membres du GT retiennent que, pendant la future période de probable co-circulation des virus, la recherche de l'ARN des virus de la grippe, en plus de la recherche de l'ARN du SARS-CoV-2 (ces deux recherches étant effectuées par RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé) est indiquée chez les patients hospitalisés présentant des signes cliniques d'infection respiratoire faisant suspecter une grippe ou la COVID-19, et indépendamment du statut vaccinal du patient. Cette même recherche, test diagnostique moléculaire de la grippe/COVID-19, est également indiquée chez les patients vivants en EHPAD ou dans toutes institutions et établissements médico-sociaux. Pour les enfants, le groupe retient aussi la recherche des virus grippaux, mais *via* des tests Ag rapides et/ou PCR délocalisées rapides, en cas d'incertitude diagnostique chez certains enfants symptomatiques, soit en ville, soit aux urgences.

Dans un premier temps, au point de vue organisationnel, réaliser les deux tests de RT-PCR en parallèle est recommandé par le groupe car actuellement, les tests combinés, dits multiplex, ne sont pas encore disponibles en quantité avec peu de garantie de la part des fournisseurs et un risque de rupture de stock. Il est cependant primordial de s'interroger sur les limites et la faisabilité de la double détection sur le terrain dans le contexte actuel de saturation des équipes. Le GT a ainsi précisé que la recherche de la grippe par un test (quel qu'il soit, et quelles que soient les situations retenues) ne doit se faire qu'en période d'épidémie de la grippe. Il est proposé d'utiliser les tests combinés lorsqu'ils seront disponibles sur le marché à un volume satisfaisant et à condition que leurs niveaux de sensibilité et de spécificité soient satisfaisants. Les virologues considèrent que ces tests moléculaires combinés ont leur intérêt mais déplorent le fait que ces tests sont mis à disposition de manière tardive, ne leur permettant pas de bien les évaluer et de bien se les approprier avant leur utilisation en pratique courante pour les patients. Des études cliniques devraient permettre d'apporter des éléments de réponse.

1.8. Conclusion

Les éléments disponibles actuellement et présentés ci-dessus (éléments du contexte, données de la littérature et avis des experts sollicités) ont permis à la HAS de préciser dans quelles situations la recherche concomitante des virus respiratoires hivernaux, dont les virus influenza, et du SARS-CoV-2 présente un intérêt pour la prise en charge des patients pendant la période de co-circulation de ces virus. Ainsi :

Compte tenu des éléments de contexte suivants :

- en France métropolitaine, une co-circulation du SARS-CoV-2 responsable de la COVID-19 et de certains virus responsables d'infections respiratoires hivernales a débuté. Parmi ces virus hivernaux, les virus influenza A et B responsables de la grippe sont particulièrement surveillés compte tenu des risques de grippe sévère et de décès chez les patients à risque ;
- les signes cliniques de la grippe et de la COVID-19 sont très proches et aucun symptôme ou tableau clinique n'est réellement spécifique de l'une ou de l'autre ; il est alors très difficile de poser un diagnostic différentiel de ces deux infections sur le seul examen clinique, alors que des cas de co-infections ont été décrits ;
- les personnes à risque de formes sévères de l'une ou l'autre de ces deux infections virales sont globalement les mêmes (personnes âgées, patients avec des maladies chroniques...) ;
- les possibles conséquences de la co-infection des virus influenza A/B et SARS-CoV-2 sur la mortalité ;
- différents examens de recherche directe du virus SARS-CoV-2 sont d'ores et déjà disponibles et pris en charge par l'Assurance maladie, dans des conditions fixées par arrêtés du Ministre des solidarités et de la santé, pris après avis de la Haute Autorité de santé ;
- la recherche des génomes des différents virus a pour but (i) de diminuer le taux d'admission en hospitalisation pour les patients aux urgences, (ii) d'organiser des mesures d'isolement séparé pour les patients hospitalisés ou hébergés au sein d'établissements médico-sociaux et porteurs des virus de la grippe et/ou du SARS-CoV-2 (afin d'éviter la transmission d'infection et les co-infections) et (iii) de mettre en place une prise en charge optimale diagnostique (orientations/limitations des explorations complémentaires) et thérapeutique (notamment une juste prescription des antibiotiques) ;
- il n'existe aucun traitement antiviral curatif contre ces deux infections ayant fait la preuve d'un service médical rendu suffisant ;
- le recours aux différents tests est indépendant du statut vaccinal du patient.

Après avoir réalisé une revue générale de la littérature - ayant notamment intégré l'avis du Haut conseil de la santé publique du 17 septembre 2020 relatif à la co-circulation du SARS-CoV-2 et des virus hivernaux ainsi que la réponse rapide de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec du 7 octobre 2020 et interrogé un groupe d'experts composé de biologiste médical (virologue), de clinicien (médecin généraliste, pédiatre, gériatre et infectiologue) et de patient, sélectionnés après avis du Comité de déontologie de la HAS, la Haute Autorité de santé précise les usages possibles des différents tests (il ne s'agit pas ici d'une recommandation de stratégie) :

Patients symptomatiques adultes

- 1. Patients en établissements hospitaliers (urgences et hospitalisations)** présentant des symptômes d'une infection respiratoire, susceptibles d'avoir une origine virale grippale ou autre et/ou de COVID-19 :
 - recherche de l'ARN des virus responsables d'infection respiratoire hivernale (dont les virus influenza A et B) par transcriptase inverse et réaction de polymérisation en chaîne (*reverse transcriptase - polymerase chain reaction*, ou RT-PCR) sur prélèvement nasopharyngé ;
 - recherche de l'ARN du SARS-CoV-2 par amplification génique sur prélèvement nasopharyngé ;
 - ces recherches peuvent être réalisées à l'aide :
 - de tests multiplex détectant les génomes de l'ensemble des virus responsables d'infections respiratoires hivernales (dont la grippe) et du SARS-CoV-2,
 - ou de tests multiplex détectant les génomes de l'ensemble des virus responsables d'infections respiratoires hivernales (dont la grippe) et d'un autre test unitaire détectant le génome du SARS-CoV-2,
 - ou à défaut et *a minima*, de deux tests unitaires ou d'un test duplex détectant les génomes du SARS-CoV-2 et des virus influenza A et B,
 - il est rappelé qu'un test antigénique SARS-CoV-2 peut également être utilisé aux urgences.
- 2. Patients résidant en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, ou autres établissements médico-sociaux** présentant des symptômes susceptibles d'avoir une origine grippale et/ou de COVID-19 mais dont l'état ne nécessite pas un transfert à l'hôpital :
 - si un test antigénique SARS-CoV-2 est réalisé sur prélèvement nasopharyngé, celui-ci peut être suivi :
 - en cas de test antigénique positif, par la recherche de l'ARN des virus de la grippe par RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé,
 - en cas de test antigénique négatif, par la recherche de l'ARN des virus de la grippe et du SARS-CoV-2 par amplification génique sur prélèvement nasopharyngé, soit par deux tests unitaires ou d'un test duplex ;
 - la recherche de l'ARN des virus de la grippe et du SARS-CoV-2 par amplification génique sur prélèvement nasopharyngé peut également être réalisée d'emblée.

Patients enfants présentant des symptômes d'une infection respiratoire, susceptibles d'avoir une origine grippale et/ou de COVID-19.

- 1. Patients en établissements hospitaliers (urgences et hospitalisations) :**
 - les tests, leurs modalités de réalisation sont les mêmes que pour les patients symptomatiques adultes pris en charge en établissement de santé en tenant compte des mesures spécifiques liées à l'infection à virus respiratoire syncytial (VRS).

2. Patients résidant en établissements médico-sociaux dont l'état ne nécessite pas un transfert à l'hôpital :

- recherche de protéines antigéniques des virus de la grippe et du SARS-CoV-2 (tests antigéniques).

3. Patients examinés en ville :

- recherche de protéines antigéniques des virus de la grippe et du SARS-CoV-2 (tests antigéniques) ;
- la recherche d'antigène des virus de la grippe se déroule idéalement sur le lieu de soins par immunochromatographie (Test Rapide d'Orientation Diagnostique), sinon au laboratoire de biologie médicale par dosage d'immuno-absorption par enzyme liée (*enzyme linked immunosorbent assay*, ou ELISA) ;
- la HAS rappelle que si le prélèvement nasopharyngé se révèle impossible ou difficile à réaliser chez un patient symptomatique, la RT-PCR détectant le SARS-CoV-2 peut être réalisée sur prélèvement salivaire.

La Haute Autorité de santé précise que les recherches directes des virus grippaux :

- ne doivent avoir lieu qu'au cours de la période épidémique de grippe saisonnière, telle que définie par Santé publique France ;
- doivent être réalisées avec des tests présentant des performances diagnostiques permettant de limiter au maximum les faux-négatifs et les faux-positifs ; du fait de la prévalence qui pourrait être faible à très faible de la grippe cet hiver, l'attention doit particulièrement portée sur la spécificité du test pour ne pas aboutir à une valeur prédictive positive médiocre ;
- lors de la recherche des génomes des virus grippaux et du SARS-CoV-2 par deux tests distincts, ces derniers doivent être réalisés simultanément et les deux résultats doivent être fournis dans le même temps.

La HAS rappelle enfin :

- l'utilité de la vaccination antigrippale en priorité pour les personnes à risque de forme grave de grippe ;
- l'importance du respect des gestes barrières dans la lutte contre la propagation de ces deux virus ;
- que ces présentes conclusions seront revues en fonction des évolutions scientifiques, technologiques et épidémiologiques relatives à ces infections.

Table des annexes

Annexe 1.	Stratégie de recherche bibliographique	21
Annexe 2.	Synthèse des données de la littérature	23

Table des tableaux

Tableau 1. Recherche bibliographique.	8
Tableau 2. Données des recommandations sur l'utilisation des tests multiplex à plusieurs cibles.	9
Tableau 3. Stratégie de recherche.	21
Tableau 4. Synthèse des données de la littérature sur l'utilisation des tests multiplex à plusieurs cibles	23
Tableau 5. Performance diagnostique des tests rapides par la recherche de l'ARN des virus de la grippe.	26
Tableau 6. Impact clinique des tests diagnostiques rapides par recherche de l'ARN de la grippe.	30

Annexe 1. Stratégie de recherche bibliographique

Une recherche systématique des études a été effectuée dans les bases *Medline*, *Embase*, *COVID-19 Research*, *WHO Global research on coronavirus disease (COVID-19)*, *COVID-evidence Database*, *LitCovid*, *Medrxiv* le 29 septembre 2020. Elle a été mise à jour jusqu'au 13 octobre 2020 et a été limitée aux publications en langue française et anglaise.

Le nombre total de références obtenues par la recherche dans les bases de données est 53.

Tableau 3. Stratégie de recherche.

Sujets		Période
Termes utilisés		
Tests multiplex pour la détection du SARS-COV-2 et des virus influenza		Sans limite-13/10/2020
Etape 1	COVID-19/de OR (2019-nCoV OR COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR COVID19)/ti	
ET		
Etape 2	(influenza OR influenza, human)/de OR (influenza* OR flu)/ti,ab	
ET		
Etape 3	(multiplex polymerase chain reaction OR reverse transcriptase polymerase chain reaction OR real-time polymerase chain reaction OR reverse transcription polymerase chain reaction OR real time reverse transcription polymerase chain reaction OR nucleic acid amplification techniques)/de OR (test* OR detect* OR diagnos* OR RT-PCR)/ti OR (reverse PRE transcription PRE polymerase PRE chain PRE reaction OR reverse PRE transcriptase PRE polymerase PRE chain PRE reaction OR multiplex OR NAAT OR nucleic PRE acid PRE amplification PRE technique*)/ti,ab	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type

Sont recherchés également les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonne pratique publiés par différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ministère de la santé ...).

- Agence de la santé publique du Canada
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH
- *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *Department of Health*
- *European Centre for Disease Prevention and Control* - ECDC
- *Food and Drug Administration* - FDA
- *Guidelines International Network* - GIN
- Haut conseil de la santé publique - HCSP
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
- Ministère en charge de la santé

- *National Health Services - NHS*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*
- *National Institutes of Health - NIH*
- *NHS Evidence*
- *Tripdatabase*
- *World Health Organization - WHO*

Annexe 2. Synthèse des données de la littérature

Tableau 4. Synthèse des données de la littérature sur l'utilisation des tests multiplex à plusieurs cibles

Référence étude	HIROTSU Juin 2020 (17) Japon	NOWACK avril 2020 (18) USA	MARRIOTT 2020 (19) Australie	VISSEAUX Juillet 2020 (16) France
Publications				
Objectif global	Etude épidémiologique : incidence des virus et agents pathogènes responsables des symptômes de type rhume, après la mise en œuvre de mesures de prévention sociale contre le SARS-CoV-2.	Evaluer le taux de co-infection d'agents pathogènes respiratoires chez les patients positifs au SARS-CoV-2.	Prévalence du SARS-CoV-2 et d'autres virus respiratoires et de co-infection chez les patients symptomatiques à la suite d'interventions de santé publique en Australie, et évaluation des mesures préventives de distanciation sur la prévalence.	Validation du test multiplex QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel pour la détection du SARS-CoV-2 comparé à un test RT-PCR recommandé par l'OMS.
Diagnostic différentiel Grippe/COVID-19	Non	Non	Non	Non
Comparative (oui/ non)	Oui mais recherche de virus des voies respiratoires chez les patients avec le test multiplex puis recherche du SARS-CoV-2 avec RT-PCR (test unitaire) chez les mêmes patients.	Non 16 048 patients testés avec RT-PCR (test unitaire) pour recherche de SARS-CoV-2 puis recherche d'agents pathogènes avec test multiplex chez 2 049 patients.	Non recherche de SARS-CoV-2 et d'autres agents pathogènes chez les mêmes patients.	Oui
Tests RT-PCR utilisés (multiplex ou test unitaire)	Multiplex FilmArray® Respiratory Panel* (bioMérieux, marcy-l'Etoile, France) RT-PCR pour SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 avec cobas 6800 System (Roche Diagnostics) Multiplex FilmArray® Respiratory Panel* (RPPCR2; BioMerieux) ou Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV (Flu/RSV)	EasyScreen Respiratory Detection Kit* (Genetics Signatures, Sydney, Australia) EasyScreen SARS-CoV-2 Detection Kit	Multiplex QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel** (Quiagen)
Comparateur	NA	NA	NA	Test RT-PCR recommandé par l'OMS

Référence étude	HIROTSU Juin 2020 (17) Japon	NOWACK avril 2020 (18) USA	MARRIOTT 2020 (19) Australie	VISSEAUX Juillet 2020 (16) France
Populations				
Nombre total de patients ou d'études inclus	n=191 patients	n=16 408 patients testés du 16 mars au 20 avril 2020 avec RT-PCR SARS-CoV-2. Parmi ceux-ci, 2 049 testés avec test multiplex.	n=21 808 patients testés entre 12 mars et 27 mai 2020.	n=69 échantillons dont 66 échantillons nasopharyngés et 3 échantillons de lavage bronchoalvéolaire. Non précisé si recueil prospectif ou non.
En ambulatoire ou hospitalisés	Non précisé	En ambulatoire et hospitalisés	En ambulatoire	Hospitalisés
Adulte ou enfant	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Non précisé
Résultats				
Taux positifs SARS-CoV-2 et autres pathogènes	8/191 (4,1 %) de patients positifs au SARS-CoV-2 par RT-PCR. 32/191 (16,7 %) d'infection des voies respiratoires par test multiplex dont 0 cas d'influenza virus.	8 990/16 408 (54,8 %) SARS-CoV-2 positifs. Parmi 8 990 positifs à la COVID-19, 1 204 testés au RPPCR2 ou Flu/RSV. Pas de précision sur taux de virus influenza positif.	SARS-CoV-2 : 175/21 808 (0,8 %). 2 293/21 808 (10,5 %) d'infections aux pathogènes respiratoires positifs dont Influenza A/B 3,1 %.	SARS-CoV-2 : Sensibilité : 100 % (17/17 positifs par WHO-RT-PCR avec échantillons de laboratoire central et 23/23 positifs avec échantillons de <i>Point of care</i>). Spécificité : 93 % (9/9 négatifs par WHO-RT-PCR avec échantillons de laboratoire central et 18/20 positifs avec échantillons de <i>Point of care</i>).
Co-infection grippe/COVID-19	Non	Pas de précision	Non	Pas de précision
Autres résultats	32/191 patients dont : – rhinovirus/entérovirus : n=11 ; – métapneumovirus : n=7 ; – coronavirus 229E : n=4 ; – coronavirus OC43 : n=3 ;	Parmi 8 990 positifs à la COVID-19, 1 204 testés au RPPCR2 ou Flu/RSV --> 2,99 % co-infection (n=36). Parmi 7 418 négatifs à la COVID-19, 2 845 testés au RPPCR2 ou	Parmi 2 293/21 808 (10,5 %) positifs : – rhinovirus : 63,2 % ; – parainfluenza : 7,5 % ; – VRS : 6,3 % ;	La limite de détection du gène E était légèrement supérieure à celle précédemment estimée pour WHO-RT-PCR (16 copies / PCR pour 5 copies / PCR initialement estimée [3]) ou pour QIAstat-RP-

Référence étude	HIROTSU Juin 2020 (17) Japon	NOWACK avril 2020 (18) USA	MARRIOTT 2020 (19) Australie	VISSEAUX Juillet 2020 (16) France
	<ul style="list-style-type: none"> - adénovirus: n=2 ; - VRS : n=2 ; - coronavirus NL63 :n=1 ; - co-infection adénovirus et rhino/entérovirus : n=1 ; - co-infection adénovirus et mé-tapneumovirus : n=1. 	Flu/RSV -> 13,1 % positif à au moins un pathogène (n=11).	<ul style="list-style-type: none"> - autres coronavirus : 4 % ; - 5 % de co-infection de SARS-CoV-2 avec d'autres virus dont 1 cas avec parainfluenza type 4, 5 cas avec rhinovirus, 2 avec VRS. 	nCoV (1 000 copies / ml contre 300 copies / ml selon le fabricant).
Conclusion des auteurs	Les données suggèrent que la propagation/diffusion de la grippe a été limitée à cause des mesures préventives. Une autre étude épidémiologique a montré que l'incidence de la grippe a été moins importante en 2020 au Japon, probablement à cause des gestes barrières.	Hypothèse : la compétition peut jouer un rôle en faveur du SARS-CoV-2 par rapport à d'autres virus respiratoires pendant la co-infection, et c'est peut-être une raison pour laquelle le taux de co-infection chez les patients atteints du SARS-CoV-2 est beaucoup plus faible. En revanche, augmentation du risque de co-infection chez les patients hospitalisés souvent âgés avec problème d'immunité ? Pas de conclusion formelle, hypothèse à confirmer.	Diminution de la prévalence de la grippe (de 10 fois moins par rapport aux autres années) pendant la période de grippe en co-circulation avec COVID-19 en Australie. Les mesures de prévention contre le SARS-CoV-2 a eu un impact majeur sur la prévalence des infections respiratoires, ce pourrait être un reflet du succès des mesures en cours, y compris la distanciation sociale.	Les dosages avec les tests multiplex présentent un coût de réactif élevé et un nombre moindre d'échantillons traités par jour. Cependant, les tests multiplex permettent d'identifier tous les virus respiratoires pertinents en une même réaction et permettent la détection d'autres infections virales à diagnostiquer pour les patients suspectés d'avoir la COVID-19, d'autant plus que d'autres virus sont en co-circulation dans la plupart des pays présentant des flambées de SARS-CoV-2.

* gènes ciblés par le test : adénovirus, coronavirus 229E, coronavirus HKU1, coronavirus NL63, coronavirus OC43, human metapneumovirus, influenza A, influenza A H1, influenza A H3, influenza A H1-2009, influenza B, parainfluenza virus 1, parainfluenza virus 2, parainfluenza virus 3, parainfluenza virus 4, rhinovirus/entérovirus, respiratory syncytial virus, Bordetella pertussis, Chlamydomphila pneumoniae, and Mycoplasma pneumoniae.

** gènes ciblés par le test : SARS-CoV-2 en plus de tous les gènes cités ci-dessus.

Tableau 5. Performance diagnostique des tests rapides par la recherche de l'ARN des virus de la grippe.

Référence étude	NICHOLSON 2014 (20) Royaume-Uni	VOS 2019 (21) Pays-Bas	MERCKX 2017 (22) Canada
Publications			
Type de publication	Etudes randomisées contrôlées	Revue systématique de la littérature	Revue systématique de la littérature avec méta-analyse
Objectifs spécifiques	Comparer la performance diagnostique des tests multiplex rapides de type RT-PCR et des tests antigéniques « <i>point of care</i> » pour la détection des virus influenza et/ou du VRS avec la culture virale. Note : les résultats obtenus avec les tests antigéniques « <i>point of care</i> » comparés à la culture virale ne sont pas rapportés dans ce travail.	Evaluer la performance diagnostique de différents tests rapides par la recherche de l'ARN des virus respiratoires, parmi lesquels les virus de la grippe et/ou le VRS, comparés aux tests moléculaires de type RT-PCR standard.	Estimer et comparer la performance diagnostique des tests rapides de diagnostic notamment le TAAN (test d'amplification des acides nucléiques) rapides commercialisés pour la détection des infections grippales A et B chez les patients suspectés de grippe, par rapport à un standard de référence RT-PCR.
Caractéristiques patients ou études incluses	Personnes âgées (≥ 65 ans). Personnes « à haut risque » : avec maladie cardiaque ou pulmonaire chronique. Patients 18 à 64 ans : présentant une exacerbation aiguë d'une maladie cardiopulmonaire chronique ≤ 7 jours ou une maladie cardiopulmonaire aiguë ≤ 7 jours [y compris pneumonie, syndrome de type grippal/grippal, exacerbations de BPCO, bronchite, asthme, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie cardiaque] pouvant être inclus dans les 16h après une 1 ^{ère} évaluation par l'équipe médicale.	Revue systématique, recherche jusqu'au 31 août 2017. Inclusion : étude évaluant la précision du diagnostic ou impact clinique d'un test rapide par la recherche de l'ARN des virus respiratoires, parmi lesquels au moins le virus de la grippe et/ou le VRS, comparés aux tests moléculaires standard (non rapides). Un « test rapide » a été défini comme ayant un délai d'exécution ou un délai de résultat de trois heures ou moins. Patients : de tous âges avec suspicion d'infection respiratoire IR (virale) se présentant en milieu hospitalier.	Revue systématique et méta-analyse, mis à jour jusqu'au 21 mai 2017. Population mixte : en ambulatoire et/ou hospitalisés ou aux urgences ou non précisé. Adultes et enfants avec une suspicion clinique de grippe pendant la saison grippale.
Nombre total de patients ou d'études inclus	n=1 172 randomisés et analysés dont : – groupe tests rapides multiplex de type RT-PCR : n=387 ;	n=63 études dans 56 publications avec un nombre médian de patients de 95 (interquartile range [IQR], 49-196).	n=124 études au total pour l'évaluation de trois tests différents dont un TAAN rapide.

Référence étude	NICHOLSON 2014 (20) Royaume-Uni	VOS 2019 (21) Pays-Bas	MERCKX 2017 (22) Canada
	<ul style="list-style-type: none"> – groupe culture virale : n= 388 ; – groupe tests antigéniques point of care (résultats non rapportés dans ce travail) : n=397. 		
Tests			
Test index	<p>Tests diagnostiques moléculaires rapides pour détecter la grippe et virus syncytial respiratoire (influenza A and B and VRS A and B) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Semi-nested multiplex conventional PCR ; – HPA Cambridge one-step quadriplex real-time RT-PCR ; – HPA Colindale, one-step influenza multiplex real-time RT-PCR ; – HPA Colindale, One-step real-time RT-PCR pour VRSA and VRSA and hMPV, and two-step real-time ; – multiplex PCR pour VRS et hMPV. 	<p>Test rapide : défini comme ayant un délai d'exécution ou un délai de résultat de ≤ 3h.</p> <p>Tests rapides par la recherche de l'ARN des virus de la grippe et/ou du virus respiratoire syncytial n(%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – AdvanSure (LG Life Sciences) : 3 (4,8) ; – Alere i Influenza A&B assay (Alere) : 14 (22,2) ; – Aries Flu A/B & RSV assay (Luminex) : 2 (3,2) ; – Cobas Liat Influenza A/B (Roche Diagnostics) : 5 (7,9) ; – Enigma MiniLab (Enigma Diagnostics Ltd) : 1 (1,6) ; – FilmArray (BioFire Diagnostics) : 10 (15,9) ; – Cepheid Xpert Flu Assay (Cepheid) : 9 (14,3) ; – ePlex RP Panel (GenMark Diagnostics) : 1 (1,6) ; – PLEX-ID Flu Assay (Abbott Molecular) : 1 (1,6) ; – RIDAGENE Flu & RSV kit (R-Biopharm AG) : 1 (1,6) ; – Roche RealTime (Roche Diagnostics) : 2 (3,2) ; 	<p>Test rapide : défini comme test permettant la détection des virus influenza A, B ou A/B dans les 30 minutes en identifiant notamment l'ARN directement à partir d'un échantillon non traité.</p> <p>Test index : plusieurs types de tests dont des TAAN rapides commercialisés pour la détection des infections grippales A et B.</p>

Référence étude	NICHOLSON 2014 (20) Royaume-Uni	VOS 2019 (21) Pays-Bas	MERCKX 2017 (22) Canada
		<ul style="list-style-type: none"> – Simplexa Flu A/B & RSV kit (Focus Diagnostics) : 9 (14,3) ; – Verigene Respiratory Virus Plus test (Nanosphere) : 5 (7,9). 	
Test comparateur	Culture virale	RT-PCR standard (non rapides) n(%) : <ul style="list-style-type: none"> – test RT-PCR développé en laboratoire : 22 (34,9) ; – test RT-PCR commercialisé : 41 (65,1). 	Les tests RT-PCR commerciaux et développés en laboratoire étaient des tests de référence acceptables. Lorsque plus d'un test RT-PCR a été utilisé comme standard de référence, la préférence a été donnée au test commercial avec la meilleure sensibilité analytique rapportée pour influenza A.
Performance diagnostique			
Toute population	<ul style="list-style-type: none"> – Sensibilité : 90,5 % IC95 % [69,6-98,8] – Spécificité : 94,2 % IC95 % [92,7-95,4] 	<ul style="list-style-type: none"> – Pooled sensitivity : 90,9 % IC95 % [88,7-93,1] – Pooled specificity : 96,1 % IC95 % [94,2-97,9] 	Influenza A <ul style="list-style-type: none"> – Pooled sensitivity : 91,6 % IC95 % [84,9-95,9] – Pooled specificity : 99,2 % IC95 % [98,6-99,7] Influenza B <ul style="list-style-type: none"> – Pooled sensitivity : 95,4 % IC95 % [87,3-98,7] – Pooled specificity : 99,4 % IC95 % [98,9-99,8]
Adultes	ND	n=7 études <ul style="list-style-type: none"> – Pooled sensitivity : 79,8 % IC95 % [70,7-88,9] – Pooled specificity : 98,6 % IC95 % [95,5-100] 	Influenza A <ul style="list-style-type: none"> – Pooled sensitivity : 87,4 % IC95 % [71,1-95,6] – Pooled specificity : 98,0 % IC95 % [93,2-99,5] Influenza B <ul style="list-style-type: none"> – Pooled sensitivity : 75,7 % IC95 % [51,8-90,7]

Référence étude	NICHOLSON 2014 (20) Royaume-Uni	VOS 2019 (21) Pays-Bas	MERCKX 2017 (22) Canada
			– Pooled specificity : 99,3 % IC95 % [97,8-99,8]
Enfants	ND	n=8 études – Pooled sensitivity : 93,0 % IC95 % [91,5-94,5] – Pooled specificity : 80,8 % IC95 % [73,1-88,4]	Influenza A – Pooled sensitivity : 90,2 % IC95 % [79,2-95,8] – Pooled specificity : 99,0 % IC95 % [96,8-99,8] Influenza B – Pooled sensitivity : 95,9 % IC95 % [82,9-99,2] – Pooled specificity : 99,5 % IC95 % [98,2-99,9]
Autres résultats		Influenza n= 29 études – Pooled sensitivity : 87,9 % IC95 % [83,7-92,1] – Pooled specificity : 97,4 % IC95 % [94,2-100] Panel de virus n=14 études – Pooled sensitivity : 91,8 % IC95 % [88,7-95,0] – Pooled specificity : 88,8% IC95 % [82,7-95,0]	

Tableau 6. Impact clinique des tests diagnostiques rapides par recherche de l'ARN de la grippe.

Référence étude	NICHOLSON 2014 (20) Royaume-Uni	VOS 2019 (21) Pays-Bas
Type de publication	Etudes randomisées contrôlées	Revue systématique de la littérature
Test index	Tests rapides multiplex de type RT-PCR pour la détection des virus de la grippe et des virus respiratoires syncytiaux (influenza A and B and VRS A and B). Tests antigéniques « <i>point of care</i> ».	Plusieurs tests diagnostiques rapides par la recherche de l'ARN des virus respiratoires dont les virus de la grippe et de virus respiratoires syncytiaux.
Test comparateur	Culture virale	RT-PCR standard (test non rapide)
Résultats	<p>Aucune différence entre les trois groupes de diagnostic sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – délai entre l'admission et ; – prescription du premier antibiotique à spectre étroit, le délai entre l'admission et le premier antibiotique oral ou ; – délai entre l'admission et l'arrêt des antibiotiques. <p>Aucune différence des résultats cliniques entre les groupes pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la durée du séjour à l'hôpital des patients ; – la durée de la fièvre ; – la dépendance à l'oxygène supplémentaire ; – la dépendance à la pression positive continue des voies respiratoires ou les décès. <p>Le nombre de patients nécessitant une unité de traitement intensif et une assistance respiratoire était trop petit pour une analyse statistique.</p> <p>L'utilisation des installations d'isolement ne différait pas entre les groupes, et il n'y avait pas non plus de différence significative dans les scores EQ-5D.</p>	<p>Résultats hétérogènes et descriptifs.</p> <p>L'utilisation des tests rapides par la recherche de l'ARN des virus de la grippe et/ou de VRS n'a pas entraîné une diminution du nombre de prescriptions d'antibiotiques ni la durée du traitement antibiotique dans la majorité des études ayant évalué ces deux critères, sauf dans deux études (une étude : diminution de la durée du traitement antibiotique, une étude diminution de % de prescription d'antibiotiques).</p> <p>Le nombre d'hospitalisations n'a pas été réduit par les tests rapides de recherche d'ARN sauf dans deux études, dont une était une étude randomisée.</p> <p>La durée du séjour à l'hôpital n'a pas été réduite dans quatre autres études, parmi lesquelles deux étaient des études randomisées dont une qui cependant, était de petite taille et potentiellement avec une faible puissance par rapport à l'autre étude randomisée qui a montré un effet significatif.</p> <p>Le délai d'exécution de ces tests rapides par rapport aux tests RT-PCR standard de référence était significativement plus rapide dans toutes les études évaluant le délai d'exécution.</p> <p>Les résultats sur la sécurité tels que la mortalité, les événements indésirables graves et les admissions et/ou réadmissions en unité de soins intensifs ne différaient pas entre les groupes.</p>

Référence étude	NICHOLSON 2014 (20) Royaume-Uni	VOS 2019 (21) Pays-Bas
		<p>En termes d'efficience, une étude a rapporté une réduction des coûts de traitement avec l'utilisation d'un test rapide par la recherche de l'ARN des virus de la grippe et/ou des VRS et deux études ont rapporté une réduction du nombre de radiographies thoraciques chez les patients positifs aux virus de la grippe.</p> <p>Il n'y avait aucun effet sur l'utilisation des installations d'isolement dans deux études mais une étude avant-après non ajustée a rapporté une réduction significative de nombre moyen de jours d'isolement pour une suspicion de grippe (0,4 vs 2,7 jours ; $p < 0,001$), et une augmentation des jours d'isolement pour une infection par le virus de la grippe confirmée (1,1 vs 0,9 jour ; $p = 0,16$) (étude publiée en 2016: Muller MP, Junaid S, Matukas LM. <i>Reduction in total patient isolation days with a change in influenza testing methodology</i>. Am J Infect Control 2016; 44:1346–9.)</p>

Références bibliographiques

1. World Health Organization. Influenza. Update N° 377. Geneva: WHO; 2020.
https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2020_09_28_surveillance_update_377.pdf?ua=1
2. Institut national d'excellence en santé et en service sociaux. TAAN multiplex respiratoire (8 cibles et plus). Rapport en appui à l'outil d'aide à la décision. Québec: INESSS; 2019.
<https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/taan-multiplex-respiratoire-8-cibles-ou-plus-outil-daide-a-la-decision.html>
3. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0020/AC/SEAP du 6 mars 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161218/fr/avis-n2020-0020/ac/seap-du-6-mars-2020-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-la-detection-du-genome-du-coronavirus-sars-cov-2-par-technique-de-transcription-inverse-suivie-d-une-amplification
4. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0047/AC/SEAP du 18 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202319/fr/avis-n-2020-047/ac/seap-du-18-septembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-la-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-de-transcription-inverse-suivie-d-une-amplification-rt-pcr-sur-prelevement-salivaire
5. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0049/AC/SEAP du 24 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement oropharyngé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203120/fr/avis-n-2020-0049/ac/seap-du-24-septembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-la-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-de-transcription-inverse-suivie-d-une-amplification-rt-pcr-sur-prelevement-oropharynge
6. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0050/AC/SEAP du 24 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection antigénique du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203126/fr/avis-n-2020-0050/ac/seap-du-24-septembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-la-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasopharynge
7. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0059/AC/SEAP du 8 octobre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'utilisation de la détection antigénique du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé en contexte ambulatoire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212101/fr/avis-n-2020-0059/ac/seap-du-8-octobre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-utilisation-de-la-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasopharynge-en-contexte-ambulatoire
8. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la préparation des épidémies de virus hivernaux en période de circulation du SARS-CoV-2. 17 septembre 2020. Paris: HCSP; 2020.
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=920>
9. Haute Autorité de Santé. Avis n°2020.0034/AC/SEESP du 20 mai 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au maintien de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2020/2021 dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186689/en/avis-n2020-0034/ac/seesp-du-20-mai-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-au-maintien-de-la-campagne-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-2020/2021-dans-le-contexte-de-l-epidemie-de-covid-19-en-france
10. Institut national d'excellence en santé et en service sociaux. COVID-19 et utilisation pertinente des analyses pour la détection des virus respiratoires durant la saison grippale en contexte de pandémie. Réponse rapide. Québec: INESSS; 2020.
<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/investigation-procedures-diagnostiques/utilisation-pertinente-des-analyses-pour-la-detection-des-virus-respiratoires-durant-la-saison-grippale-en-contexte-de-pandemie.html>
11. Iacobucci G. Covid-19: Risk of death more than doubled in people who also had flu, English data show. BMJ 2020;370:m3720.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3720>
12. Stowe J, Tessier E, Zhao H. Interactions between SARS-CoV-2 and influenza and the impact of coinfection on disease severity: a test negative design. medRxiv 2020.
13. Salez N, Vabret A, Leruez-Ville M, Andreoletti L, Carrat F, Renois F, et al. Evaluation of Four Commercial Multiplex Molecular Tests for the Diagnosis of Acute Respiratory Infections. PLoS ONE 2015;10(6):e0130378.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0130378>
14. Pillet S, Le Goff J. Tests moléculaires multiplex : de nouveaux outils pour le diagnostic des pathologies infectieuses respiratoires. La Lettre de l'Infectiologue 2017;XXXII(2):71-88.
15. Hanson KE, Azar MM, Banerjee R, Chou A, Colgrove RC, Ginocchio CC, et al. Molecular testing for acute respiratory tract infections: clinical and diagnostic recommendations from the IDSA's Diagnostics Committee. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2020.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa508>

16. Visseaux B, Le Hingrat Q, Collin G, Bouzid D, Lebourgeois S, Le Pluart D, et al. Evaluation of the QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel, the First Rapid Multiplex PCR Commercial Assay for SARS-CoV-2 Detection. *J Clin Microbiol* 2020;58(8). <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00630-20>
17. Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Amemiya K, Nagakubo Y, Hosaka K, et al. Analysis of Covid-19 and non-Covid-19 viruses, including influenza viruses, to determine the influence of intensive preventive measures in Japan. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2020;129:104543. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104543>
18. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Co-infection in SARS-CoV-2 infected Patients: Where Are Influenza Virus and Rhinovirus/Enterovirus? *J Med Virol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25953>
19. Marriott D, Beresford R, Mirdad F, Stark D, Glanville A, Chapman S, et al. Concomitant marked decline in prevalence of SARS-CoV-2 and other respiratory viruses among symptomatic patients following public health interventions in Australia: data from St Vincent's Hospital and associated screening clinics, Sydney, NSW. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1256>
20. Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Medina MJ, Warren FC, Barer M, et al. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2014;18(36):1-274, vii-viii. <http://dx.doi.org/10.3310/hta18360>
21. Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, Schuurman R, Riezebos-Brilman A, Hoepelman AIM, et al. Rapid Molecular Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Clinical Impact Studies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2019;69(7):1243-53. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz056>
22. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;167(6):394-409. <http://dx.doi.org/10.7326/m17-0848>

Participants

Groupe de travail

Mme Sybille Bernard-Stoecklin, épidémiologiste - Santé publique France, Saint-Maurice

Pr Claire Roubaud, gériatre - CHU de Bordeaux

Pr Serge Gilberg, médecin généraliste - Paris

Pr Anne Goffard, virologue - Université de Lille

Pr Karine Lacombe, infectiologue - Hôpital Saint-Antoine, Paris

Pr Odile Launay, infectiologue - Hôpital Cochin, Paris

Dr Fouad Madhi, pédiatre - Hôpital Intercommunal de Créteil

Dr Olivier Romain, pédiatre - Hôpital Antoine Bécclère, Clamart. Cabinet de Pédiatrie. Paris

M. Jean-Pierre Thierry, patient/usager - Andresy

Pr Astrid Vabret, virologue - Centre Hospitalier de Caen

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

Ag	Antigène
ARN	Acide ribonucléique
CHU	Centre hospitalier universitaire
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ERC	Etude randomisée contrôlée
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut conseil de santé publique
INESSS	Institut national d'excellence en santé et services sociaux
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NPA	<i>Negative Percent Agreement</i> ou concordance négative
OMS	Organisation mondiale de la santé
PPA	<i>Positive percent agreement</i> ou concordance positive
RT-PCR	<i>Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2</i>
SMR	Service médical rendu
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
VRS	Virus respiratoire syncytial

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

