



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT D'ÉVALUA-  
TION**

---

# Intérêt des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) antigéniques COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en ville

Validé par le Collège le 1er juin 2023

---

# Descriptif de la publication

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Titre</b>                  | <b>Intérêt des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) antigéniques COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en ville</b>   |
| <b>Méthode de travail</b>     | La méthode d'évaluation repose sur une analyse critique de la littérature et des données fournies par des fabricants de TROD, l'audition d'un expert participant à l'évaluation d'un de ces TROD, et le recueil de la position d'un groupe d'experts pluridisciplinaire.  |
| <b>Objectif(s)</b>            | L'évaluation vise à ce que la HAS se prononce sur l'intérêt médical aux échelons individuel et populationnel des TROD qui réalisent la recherche antigénique rapide des virus grippaux et/ou du VRS en réalisation conjointe avec celle du SARS-CoV-2 pour éclairer les décideurs quant à leur place dans la stratégie de prise en charge des infections respiratoires aiguës en ville.   |
| <b>Cibles concernées</b>      | Pouvoirs publics, professionnels de santé (médecins généralistes, pédiatres, infectiologues, gériatres, ...), usagers   |
| <b>Demandeur</b>              | Direction générale de la Santé  |
| <b>Promoteur(s)</b>           | Haute Autorité de santé (HAS)   |
| <b>Pilotage du projet</b>     | Coordination : Carole GIRAUD, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID)<br>Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP   |
| <b>Recherche documentaire</b> | Réalisée par Philippe CANET, documentaliste, avec l'aide de Juliette CHAZARENG, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe de service documentation-veille   |
| <b>Auteurs</b>                | Carole GIRAUD, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP   |
| <b>Conflits d'intérêts</b>    | Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . 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. |
| <b>Validation</b>             | Version du 1er juin 2023  |
| <b>Actualisation</b>          |   |
| <b>Autres formats</b>         | Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>   |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – juin 2023 – ISBN : 978-2-11-172059-6

# Sommaire

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Demande d'évaluation</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Résumé</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1. Eléments généraux</b>  | <b>9</b>  |
| 1.1. Infections respiratoires aiguës – Grippe – Bronchiolite   | 9         |
| 1.1.1. Généralités sur les infections respiratoires aiguës (IRA)   | 9         |
| 1.1.2. Grippe  | 10        |
| 1.1.3. Bronchiolite – Infections à VRS   | 11        |
| 1.2. Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) antigéniques  | 12        |
| <b>2. Méthode d'évaluation</b>   | <b>14</b> |
| 2.1. Objectifs, champ et méthode générale de l'évaluation  | 14        |
| 2.2. Critères de jugement  | 14        |
| 2.3. Recherches et sélection bibliographiques  | 15        |
| 2.3.1. Méthode des recherches bibliographiques   | 15        |
| 2.3.2. Méthode de sélection documentaire   | 16        |
| 2.3.1. Résultats   | 18        |
| 2.4. Recueil de données auprès de trois laboratoires fournisseurs de DMDIV   | 19        |
| 2.5. Recueil de la position d'experts  | 19        |
| 2.5.1. Audition d'un expert  | 19        |
| 2.5.2. Consultation d'un groupe d'experts pluridisciplinaire   | 19        |
| <b>3. Résultats de l'analyse des données disponibles</b>   | <b>21</b> |
| 3.1. Performances diagnostiques des TROD recherchant les virus influenza A et B et le SARS-CoV-2, dits TROD duplex COVID/grippe                | 21        |
| 3.1.1. Résultats de l'analyse des données de la littérature  | 21        |
| 3.1.2. Données transmises par les laboratoires   | 24        |
| 3.1.3. Synthèse des données de performances diagnostiques disponibles  | 25        |
| 3.2. Performances diagnostiques des TROD recherchant le VRS, les virus influenza A et B, et le SARS-CoV-2 (dits TROD triplex COVID/grippe/VRS) | 26        |
| 3.2.1. Résultats de l'analyse des données de la littérature  | 26        |
| 3.2.2. Données issues des laboratoires   | 28        |
| 3.2.2.1. Notices des TROD COVID/grippe/VRS des laboratoires  | 28        |
| 3.2.2.2. Données transmises par/pour les laboratoires  | 29        |
| 3.2.3. Synthèse des données de performances diagnostiques disponibles  | 35        |
| 3.3. Utilité clinique (échelon individuel) et impact populationnel des TROD COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en ville                          | 36        |
| 3.3.1. Préambule   | 36        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.3.2. Résultats de l'analyse des données de la littérature  | 36        |
| 3.3.3. Résultats d'une étude prospective transmis pour le test COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® (AAZ)                              | 39        |
| 3.3.4. Position d'un expert auditionné sur l'utilité individuelle et populationnelle des TROD COVID/grippe/VRS chez l'enfant | 41        |
| <b>4. Consultation du groupe d'experts pluridisciplinaire</b>  | <b>43</b> |
| <b>5. Synthèse générale des résultats de l'évaluation</b>  | <b>47</b> |
| <b>6. Conclusions</b>  | <b>50</b> |
| <b>7. Perspectives</b>   | <b>53</b> |
| <b>Table des annexes</b>   | <b>54</b> |
| <b>Références bibliographiques</b>   | <b>76</b> |
| <b>Participants</b>  | <b>78</b> |
| <b>Abréviations et acronymes</b>   | <b>79</b> |

# Demande d'évaluation

## Saisine

Le présent rapport répond à une saisine de la Direction générale de la Santé (DGS), en date du 1<sup>er</sup> décembre 2022, demandant à la HAS de se prononcer sur l'intérêt médical de recourir à des tests rapides d'orientation diagnostique, dits TROD, pour rechercher en contexte de ville (typiquement au cours d'une consultation en cabinet médical) les principaux virus responsables d'infections respiratoires aiguës susceptibles de co-circuler de façon épidémique en période hivernale, en l'espèce le VRS, les virus influenza et le SARS-CoV-2, respectivement responsables de la majorité des bronchiolites, de la grippe et de la COVID-19.

## Contexte et objectifs de l'évaluation

Les infections respiratoires aiguës sont très fréquentes en période hivernale et le plus fréquemment d'origine virale (virus grippaux, VRS, SARS-CoV-2, mais également rhinovirus, métapneumovirus, virus parainfluenza, etc.). Ces infections peuvent présenter des signes cliniques assez caractéristiques (tels que les sifflements et crépitements respiratoires dans la bronchiolite) mais peuvent également se manifester par des symptômes cliniques qui ne sont pas spécifiques d'un virus respiratoire en particulier (fièvre, toux...).

L'étiologie d'une infection respiratoire aiguë peut être recherchée efficacement par des techniques moléculaires (c'est-à-dire la recherche des ADN et/ou ARN viraux), dites multiplex, qui permettent de détecter de façon sensible et spécifique un large panel de micro-organismes (bactéries et virus) responsables de ce type d'infections. Ces techniques sont disponibles en laboratoire de biologie médicale mais sont inadaptées pour une utilisation en ambulatoire (cabinets de consultation notamment), notamment parce qu'elles requièrent un équipement, un environnement de mise en œuvre, certaines compétences techniques, et un délai de rendu des résultats trop long pour être utilisées dans le cadre d'une consultation médicale.

En revanche, il existe des tests rapides d'orientation diagnostique, dits TROD, tels que ceux communément mis en œuvre en ville pour la recherche du SARS-CoV-2, qui peuvent rechercher conjointement à la fois certains antigènes du SARS-CoV-2 mais aussi des antigènes des virus influenza (tests dits TROD COVID/grippe), voire également du VRS (tests dits TROD COVID/grippe/VRS). Cette recherche de protéines virales est réalisable de façon simple et rapide (moins de 15 min) sans équipement/matériel particulier ni compétences techniques nécessaires.

En octobre 2020, dans le contexte d'urgence sanitaire liée à la pandémie de COVID-19, la HAS avait été saisie par la DGS pour se prononcer rapidement quant à l'intérêt de la recherche combinée par technique moléculaire (RT-PCR) des virus influenza et du SARS-CoV-2 en période de co-circulation de ces virus. La HAS avait alors proposé certaines indications pour la recherche de ces virus par RT-PCR, technique alors disponible et ne posant pas de problèmes de performances (1). Elle avait par ailleurs proposé, sur la base d'un avis d'experts seulement, une utilisation possible des tests antigéniques combinés COVID/grippe en ville chez les enfants présentant des symptômes d'une infection respiratoire. Ces tests combinés n'avaient alors pas pu être évalués formellement puisqu'il n'y en avait pas encore sur le marché. La HAS avait donc précisé qu'elle reverrait ses conclusions en fonction de l'évolution des données disponibles. Or, des tests COVID/grippe antigéniques sont désormais disponibles sur le marché et, avec le retour des épidémies grippales<sup>1</sup>, leur utilisation se diffuse, proposés

---

<sup>1</sup> Pour rappel, il n'y a finalement pas eu d'épidémie grippale saisonnière en France métropolitaine durant l'hiver 2020-2021.

par certains pharmaciens et certains médecins. Le retour des épidémies de bronchiolite a également suscité l'apparition récente de TROD recherchant le VRS en plus du SARS-CoV-2 et des virus grippaux.

Dans ce contexte, la présente évaluation vise à ce que la HAS se prononce sur l'intérêt médical aux échelons individuel (performances diagnostiques, utilité clinique) et populationnel des TROD qui réalisent la recherche antigénique rapide des virus grippaux et/ou du VRS en réalisation conjointe avec celle du SARS-CoV-2 pour éclairer les décideurs quant à leur place dans la stratégie de prise en charge des infections respiratoires aiguës en ville. Cette évaluation prend place dans une situation très différente de celle d'octobre 2020, date à laquelle d'une part les vaccins anti-COVID n'étaient pas encore disponibles et d'autre part, l'absence d'épidémie saisonnière grippale à l'été 2020 dans l'hémisphère sud pouvait faire penser que la même chose se déroulerait dans l'hémisphère nord. Aujourd'hui, des vaccins anti-COVID sont disponibles et des épidémies de grippe et de VRS ont eu lieu durant les hivers 2021-2022 et 2022-2023.

La HAS souligne que cette évaluation ne réévalue ni l'intérêt médical ni les performances diagnostiques de la recherche antigénique rapide du SARS-CoV-2, du fait que cette recherche a déjà été évaluée récemment et à plusieurs reprises dans le contexte de la pandémie 2020-2022 (2, 3).

# Résumé

Sur la base de l'ensemble des éléments recueillis relatifs aux performances diagnostiques, à l'utilité clinique et à l'impact populationnel des TROD COVID/grippe et COVID/grippe/VRS, la HAS conclut :

**1) La recherche antigénique rapide combinée des virus grippaux et/ou du VRS en réalisation conjointe avec celle du SARS-CoV-2 par des TROD ou celle du TROD VRS seule ne présentent pas à l'heure actuelle, à l'échelon individuel, d'intérêt médical démontré dans le diagnostic des infections respiratoires aiguës en ville, pour les raisons suivantes :**

- en dehors du SARS-CoV-2, dont les performances n'ont pas été traitées dans ce rapport car déjà validées, les données actuellement disponibles concernent essentiellement les TROD simplex, grippe ou VRS. Ces données ne permettent pas de connaître, avec un niveau de certitude acceptable, les performances diagnostiques (en particulier les **niveaux de sensibilité**) des TROD évalués, en particulier s'ils devaient être utilisés en ville, typiquement au cours d'une consultation en cabinet médical ;
- l'utilité clinique de ces TROD (échelon individuel) n'est étayée pour l'heure par aucun élément de la littérature. De plus, les experts réunis au sein du groupe de travail pluridisciplinaire ont exprimé un consensus quant au fait que ces TROD ne leur semblent pas présenter une utilité clinique évidente, en tous les cas à l'heure actuelle.

**2) En revanche, la HAS conclut que, sous certaines conditions (cf. infra), la recherche rapide antigénique de ces virus par un TROD grippe/COVID ou grippe/COVID/VRS peut présenter un intérêt médical à l'échelon populationnel (impact de santé publique) qui justifierait une prise en charge par la collectivité du fait d'un bénéfice potentiel pour le système de santé, les soignants et les parents/patients en période hivernale** (possible baisse de la prescription inappropriée d'antibiotiques, évitement de certaines reconsultations ou consultations aux urgences pour des infections virales saisonnières sans caractère de gravité dont le diagnostic pourrait parfois être posé dès la consultation de premier recours).

Il est rappelé que la situation française est critique vis-à-vis du mésusage en matière de prescription d'antibiotiques, particulièrement en présence d'infections respiratoires aiguës. Ainsi, l'utilisation de ces tests pourrait participer à la baisse de la consommation d'antibiotiques en ville, qui reste élevée malgré les actions importantes d'information auprès des professionnels et du public.

**3) La HAS insiste sur les deux conditions suivantes :**

- **les TROD utilisés doivent présenter des performances diagnostiques cliniques suffisantes**, c'est-à-dire répondre aux exigences minimales posées par la HAS pour les TROD COVID-19. Des études de performances diagnostiques conformes aux spécifications méthodologiques de la HAS doivent donc être menées ;
- **l'impact populationnel de ces TROD doit aussi être conforté**. À cette fin, un recueil prospectif comparatif de données d'utilité clinique en vie réelle devrait être mis en œuvre afin de :
  - **mesurer l'impact de l'utilisation de ces tests sur le taux de prescription d'antibiotiques d'une part**, et sur le taux de reconsultations en cabinet ou aux urgences d'autre part. Ce recueil de données pourrait reposer sur l'implication volontaire de régions/territoires tests,
  - **permettre de définir la ou l(es) indication(s) pour laquelle/lesquelles ces TROD présenteraient une utilité s'ils en démontrent une** (âge, tableau clinique, temporalité...).

Ce recueil prospectif comparatif de données d'utilité clinique revêt ici un caractère essentiel, car il convient d'étudier l'impact des TROD sur la prescription d'antibiotiques spécifiquement en contexte français, aucune étude de ce type n'ayant été réalisée pour le moment.

La HAS souligne que les présentes conclusions pourront être révisées en fonction de l'arrivée de nouveaux traitements pour la grippe et le VRS, et de l'émergence possible de nouveaux variants pour le SARS-CoV-2.

# 1. Éléments généraux

Les éléments généraux ci-dessous ont été rédigés principalement sur la base de revues générales (4-11), d'un rapport publié par la HAS (12), et d'informations disponibles sur les sites de la HAS, du ministère de la Santé français<sup>2,3</sup>, de Santé publique France<sup>4</sup> et de l'institut Pasteur<sup>5</sup>. Ces différentes références n'ont pas été rappelées dans le texte.

## 1.1. Infections respiratoires aiguës – Grippe – Bronchiolite

### 1.1.1. Généralités sur les infections respiratoires aiguës (IRA)

Une infection est dite respiratoire lorsqu'elle atteint l'une des structures composant le système respiratoire, à savoir le nez, les oreilles, la gorge, le larynx, la trachée, les bronches ou les poumons. En pratique, on distingue :

- les infections respiratoires basses, qui touchent la trachée, les bronches et le parenchyme pulmonaire (bronchite, bronchiolite et pneumonie) ;
- et les infections respiratoires hautes, qui touchent les fosses nasales, le pharynx et le larynx. (rhinopharyngite, otite moyenne aiguë, sinusite, laryngite, angine).

Les infections respiratoires aiguës (IRA) sont très fréquentes en période hivernale et le plus fréquemment d'origine virale (virus influenza A et B, VRS, SARS-CoV-2, mais également rhinovirus, adénovirus, métapneumovirus humain, virus parainfluenza humains, coronavirus [autres que le SARS-CoV-2], bocavirus humain, etc.). Ces virus respiratoires se transmettent facilement *via* des gouttelettes chargées de virus émises lors de toux ou d'éternuements (qui restent en suspension dans l'air) de personnes infectées, ainsi que par contact direct des mains d'une personne infectée à une autre personne, ou contact d'objets contaminés par une personne malade. A l'exception des virus grippaux et du SARS-CoV-2 contre lesquels il existe des vaccins (*cf.* plus bas), la prévention de transmission passe donc pour tous ces virus par des mesures de protection individuelle (mesures barrières) qui s'imposent pour éviter d'être infecté, ou d'infecter soi-même d'autres personnes (port du masque, se laver régulièrement les mains, etc.).

Le traitement des IRA est le plus souvent uniquement symptomatique puisque ces infections sont très fréquemment d'origine virale (en particulier les rhinopharyngites, bronchites, bronchiolites et la plupart des angines) et que les antibiotiques sont inefficaces contre les virus. Peu de tableaux cliniques justifient une prescription d'antibiothérapie (d'emblée) et ils sont bien définis : otites moyennes aiguës purulentes, certaines sinusites aiguës, angines à streptocoque A avec TROD positif et pneumonies.

Il est rappelé que la situation française est critique vis-à-vis du mésusage en matière de prescription d'antibiotiques. Ainsi, en France, les IRA représentent environ 70 % des prescriptions antibiotiques en ambulatoire dont une grande partie (entre 30 %-50 % des prescriptions) le sont pour une étiologie virale<sup>6</sup>. Ainsi, la prescription d'antibiotiques augmente de façon parallèle aux syndromes grippaux,

<sup>2</sup> Ministère de la Santé – « La bronchiolite », mis à jour le 1<sup>er</sup> février 2023 ; <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/les-maladies-de-l-hiver/bronchiolite#:~:text=Les%20signes,peut%20avoir%20de%20la%20fi%C3%A8vre.>

<sup>3</sup> Santé publique France : « Bronchiolite », mis à jour le 20 avril 2022 ; « <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite> »

<sup>4</sup> Santé publique France : « La grippe, une épidémie saisonnière », publié le 22 avril 2019 ; <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/la-grippe-une-epidemie-saisonniere>

<sup>5</sup> Institut Pasteur : « grippe », publié en octobre 2019 ; <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>

<sup>6</sup> Données ANSM 2013

preuve indirecte de leur prescription inappropriée. Comme le relève en effet SPF<sup>7</sup>, les infections hivernales courantes justifient rarement une prescription d'antibiotiques.

### 1.1.2. Grippe

#### Epidémiologie

La grippe est une maladie infectieuse respiratoire causée par un virus influenza. Les virus influenza appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*. Ce sont des virus enveloppés dont le génome est constitué d'un ARN simple brin. Ils sont représentés par trois genres, les virus A, B et C, mais seuls les types A et B sont responsables de la grippe saisonnière qui, en France métropolitaine (comme dans tous les pays à climat tempéré) cause une épidémie chaque année<sup>8</sup> au moment de la saison hivernale, généralement entre décembre et mars.

L'ampleur et la sévérité des épidémies grippales saisonnières varient de façon substantielle d'une année à l'autre (notamment en lien avec les souches virales en cause), mais on estime qu'elle touche probablement entre 2 et 6 millions de personnes en France en moyenne chaque année.

Selon un rapport récent de Santé publique France, les données de surveillance en France métropolitaine recensent en moyenne, par épidémie :

- plus de 2 millions de consultations en médecine de ville pour « syndrome grippal » dont 1 million réellement/spécifiquement dus à la grippe ;
- plus de 20 000 hospitalisations et environ 9 000 décès liés à la grippe dont 90 % concernent des sujets âgés de 65 ans et plus.

L'agence souligne que ces données de surveillance sous-estiment nécessairement fortement le fardeau réel de la grippe saisonnière (13).

#### Symptomatologie

Les symptômes apparaissent un à quatre jours après la contamination. L'infection dure généralement une semaine et se caractérise par l'apparition brutale d'une fièvre, de douleurs musculaires, de maux de tête, d'une grande asthénie et de signes respiratoires (toux sèche, gorge irritée, rhinite). La plupart des sujets guérissent en une semaine avec un traitement symptomatique, mais certaines personnes fragiles sont à risque de développer une forme grave pouvant nécessiter une hospitalisation en réanimation, le recours à une assistance ventilatoire, voire entraîner le décès, parmi lesquelles les personnes âgées de plus de 65 ans, les enfants de moins de deux ans, les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes, les personnes atteintes de certaines maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires), les personnes diabétiques et les personnes atteintes d'obésité morbide.

#### Traitement

Il existe à l'heure actuelle des traitements antiviraux orientés spécifiquement vers les virus grippaux (inhibiteurs de la neuraminidase) en particulier l'oseltamivir (Tamiflu®) qui est disponible sous forme orale en France. Il dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs indications, à la fois d'ordre curatives et préventives<sup>9</sup>. Cependant, l'efficacité de ce traitement n'a pas été reconnue par

<sup>7</sup> Prescriptions d'antibiotiques en médecine de ville : reprise en 2021. Santé Publique France

<sup>8</sup> On notera l'exception de l'hiver 2020-2021 pendant lequel la grippe n'a quasiment pas circulé du fait des mesures de protection établies à l'encontre de la propagation du SARS-CoV-2.

<sup>9</sup> L'oseltamivir est indiqué à visée curative « chez les adultes et les enfants, y compris les nouveau-nés à terme, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus », le traitement devant être « instauré dans les deux jours suivant le début des symptômes ». Il est également indiqué en prophylaxie post-exposition « chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus. » et « chez les nourrissons âgés de

la HAS. En effet, en 2020, la Commission de Transparence de la HAS a réévalué le service médical rendu (SMR) par ce traitement sur la base des éléments dont elle disposait, et a conclu que ce SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la collectivité de ce traitement en tant que traitement curatif de la grippe, pour les principales raisons suivantes : bénéfice considéré minime en matière de réduction de la durée des symptômes chez les patients sans facteur de gravité, absence d'évaluation de l'effet du traitement chez les patients à risque de complications, et absence d'intérêt démontré de ce traitement sur les conséquences graves des infections grippales ni sur les hospitalisations chez les patients à risques. A l'heure actuelle, la seule indication reconnue par la HAS et prise en charge financièrement en France, pour le Tamiflu® reste l'utilisation à titre préventif et ce uniquement en situation de pandémie grippale, c'est-à-dire hors épidémie hivernale annuelle (14). Sur cette base, le traitement reconnu en France de la grippe saisonnière est donc uniquement symptomatique, à l'heure actuelle.

## Prévention

Outre les mesures barrières qui limitent la transmission, la vaccination annuelle contre la grippe reste le moyen le plus efficace de se protéger et permet de réduire les formes graves de grippe. Elle est fortement recommandée chez les personnes fragiles (cf. ci-dessus), mais également pour le personnel soignant, pour les personnes résidant en établissement de soins de suite et pour toutes personnes en contact direct avec des personnes fragiles<sup>10</sup>. Depuis février 2023, elle est également recommandée par la HAS chez les enfants de 2 à 17 ans (15).

### 1.1.3. Bronchiolite – Infections à VRS

La bronchiolite est une infection respiratoire basse dont le principal agent étiologique est le VRS (virus à ARN de la famille des *Pneumovirus*), impliqué dans environ 70 % des cas. Dans 30 % des cas, il s'agit d'un autre virus : rhinovirus humain (le plus souvent), métapneumovirus humain, virus influenza, virus parainfluenza, adénovirus, bocavirus humain ou coronavirus.

## Epidémiologie

Les épidémies annuelles de bronchiolite débutent généralement mi-octobre avec un pic en décembre puis une décroissance, et se terminent généralement à la fin de l'hiver. Environ 30 % des enfants âgés de moins de deux ans sont touchés par la bronchiolite chaque hiver. Et on estime que la bronchiolite est responsable d'environ 45 000 hospitalisations chaque année en France chez les enfants, essentiellement des enfants de moins d'un an.

## Symptomatologie

### Bronchiolite

Les signes et symptômes débutants de la bronchiolite sont ceux d'une infection des voies respiratoires supérieures : toux, rhinorrhée, fièvre légère, fatigue, baisse de l'alimentation. Puis survient une atteinte des voies respiratoires inférieures avec une toux creuse, une respiration sifflante (couramment appelée *wheezing*), une augmentation de la fréquence respiratoire, une tachypnée, une tachycardie, un tirage intercostal et des battements des ailes du nez. De plus, des sibilances peuvent être entendues à l'auscultation pulmonaire. Les symptômes s'atténuent en quelques jours et l'enfant guérit en huit-dix jours, mais une toux résiduelle peut persister une quinzaine de jours avant de disparaître. Malgré des symptômes souvent impressionnants, la bronchiolite est une maladie le plus souvent bénigne. Cependant,

---

moins d'un an lors d'une pandémie grippale ». Référence : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichage-Doc.php?specid=65545895&typedoc=R>

<sup>10</sup> <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>

certaines enfants sont susceptibles de contracter une bronchiolite grave justifiant d'une hospitalisation, en particulier les enfants âgés de moins de deux ans et qui présentent une condition de santé particulière, telle qu'une cardiopathie congénitale, un déficit immunitaire ou une maladie pulmonaire, ainsi que les enfants âgés de moins d'un an nés prématurément.

### Infections à VRS

Si le VRS est bien connu en tant qu'agent étiologique majeur dans les bronchiolites de l'enfant, il faut souligner qu'il n'entraîne néanmoins pas nécessairement un tableau de bronchiolite chez l'enfant, et qu'il peut être présent sans caractère de gravité en se manifestant notamment par une otite ou laryngite.

On soulignera également que le VRS peut être à l'origine d'infections sévères pas seulement chez les jeunes enfants, mais aussi chez les personnes âgées et les adultes qui présentent certaines comorbidités (sujets immunodéprimés ou présentant une maladie chronique cardiopulmonaire notamment).

### **Traitement**

Le traitement de la bronchiolite est symptomatique. Il n'existe pas, pour le moment, de traitement spécifique commercialisé et les antibiotiques sont inutiles puisque l'infection est virale.

### **Prévention**

Il n'y a actuellement pas de vaccin commercialisé spécifique des infections à VRS. Néanmoins, la recherche de vaccins et traitements préventifs est en cours et à un stade déjà très avancé pour certains d'entre eux. On citera :

- un traitement préventif basé sur un anticorps monoclonal, le nirsevimab (Beyfortus®) destiné à protéger les nourrissons (par immunité passive) pendant toute la durée de la saison de circulation du virus (durée d'action de six mois), qui a obtenu en septembre 2022 un avis favorable de la part de l'Agence européenne du médicament. Le laboratoire fabricant espère le commercialiser en France pour l'hiver 2023-2024 ;
- un vaccin maternel en cours d'étude clinique avancée à administrer au dernier trimestre de la grossesse pour permettre un passage des anticorps maternels par voie transplacentaire afin de protéger le nourrisson durant ses premiers mois de vie ;
- plusieurs candidats vaccins ayant montré de bons résultats en phase III pour prévenir les infections à VRS chez des adultes de 60 ans et plus.

On notera par ailleurs l'existence d'un traitement préventif des infections à VRS, le palivizumab (anticorps monoclonal), dont l'administration est indiquée en début de période d'épidémie à VRS chez certains nourrissons à haut risque de forme grave d'infection à VRS (tels que les anciens prématurés présentant des séquelles respiratoires sévères, et enfants atteints d'une cardiopathie congénitale<sup>11</sup>). Il sera souligné qu'il ne s'agit pas d'un traitement indiqué en post-exposition à un cas identifié d'infection à VRS, mais d'un traitement recommandé à titre systématique pour les enfants concernés.

## **1.2. Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) antigéniques**

Pour rappel, les tests de détection virale qui sont dits « antigéniques » recherchent, par différence avec les tests moléculaires (RT-PCR), non pas le matériel génétique du virus, mais une protéine présente dans le virus (par exemple, généralement la protéine de nucléocapside NP pour le SARS-CoV-2). Ces tests antigéniques présentent l'avantage majeur d'apporter un résultat plus rapidement que les tests moléculaires, généralement au bout d'une quinzaine de minutes.

<sup>11</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2756580/fr/synagis-palivizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2756580/fr/synagis-palivizumab)

Ces tests rapides antigéniques peuvent se présenter sous la forme de DMDIV<sup>12</sup> appelés « tests rapides d'orientation diagnostique » ou TROD, qui sont des dispositifs simples d'utilisation, se présentant sous forme unitaire et ne requérant pas d'appareillage particulier, et qui peuvent ainsi être réalisés par des professionnels de santé en dehors des laboratoires de biologie médicale ou des personnels formés à cet effet, à proximité directe du patient, et donc notamment en cabinet médical. Dans la littérature internationale, ces tests font partie<sup>13</sup> des « *point of care tests* » ou POCT qui, comme leur nom l'indique, sont destinés à être réalisés de façon immédiate à proximité du patient sur le lieu de soins.

Le plus souvent, ces TROD se présentent sous la forme de bandelettes où le prélèvement est déposé et où les antigènes migrent par capillarité et sont stoppés au niveau d'une zone qui contient un anticorps dirigé spécifiquement contre l'antigène recherché (technique d'immunochromatographie). La lecture du résultat se fait au bout de 15 minutes en général, avec ou sans instrument de lecture spécifique. On notera en effet qu'il existe des TROD à lecture directe visuelle, mais également des TROD à lecture automatisée qui permettent une lecture objective plus sensible que la lecture visuelle mais qui n'entrent pas dans le champ de cette évaluation parce qu'ils requièrent un appareillage de détection limitant leur utilisation à certains lieux de soins.

---

<sup>12</sup> Dispositif médical de diagnostic *in vitro*.

<sup>13</sup> TROD et POCT ne peuvent pas être considérés comme des équivalents parce que de nombreuses publications incluent dans les POCT des tests rapides moléculaires (dont les résultats sont obtenus en moins d'une à deux heures).

## 2. Méthode d'évaluation

### 2.1. Objectifs, champ et méthode générale de l'évaluation

La présente évaluation vise à ce que la HAS se prononce sur l'intérêt médical aux échelons individuel et populationnel de la recherche antigénique rapide des virus grippaux et/ou du VRS en réalisation conjointe avec celle du SARS-CoV-2 par des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) en contexte de médecine de ville, typiquement au cours d'une consultation en cabinet médical (*i.e.* hors laboratoire de biologie médicale) à laquelle un patient se présenterait avec des symptômes d'infection respiratoire aiguë.

Le périmètre de l'évaluation est le suivant :

- tests rapides d'orientation diagnostique réalisant la recherche antigénique des virus grippaux et du VRS de façon conjointe avec celle du SARS-CoV-2 (TROD COVID/grippe et TROD COVID/grippe/VRS) ;
- TROD à lecture visuelle seulement ;
- contexte médical de tableau d'infection respiratoire aiguë ;
- utilisation en médecine de ville (*i.e.* hors laboratoires de biologie médicale et contexte hospitalier) ;
- patients enfants et adultes (dont population gériatrique).

La méthode générale de l'évaluation repose sur :

- une recherche et analyse de données publiées dans la littérature scientifique, relatives aux recherches antigéniques ici évaluées ;
- le recueil de données disponibles auprès de laboratoires fournisseurs de TROD COVID/grippe et TROD COVID/grippe/VRS ;
- le recueil de la position argumentée d'un expert investigateur dans une étude portant sur un TROD COVID/grippe/VRS ;
- le recueil de la position argumentée d'un groupe d'experts pluridisciplinaire réuni en groupe de travail.

### 2.2. Critères de jugement

Les TROD COVID/grippe et COVID/grippe/VRS ont été évalués sur la base de :

- leurs performances diagnostiques, estimées par le niveau de sensibilité et spécificité<sup>14</sup> des recherches antigéniques rapides des virus grippaux et du VRS, lorsqu'elles sont réalisées de façon combinée avec celle du SARS-CoV-2 ou, à défaut lorsqu'elles sont réalisées seules ;
- leur utilité clinique (échelon individuel) pour une utilisation en ville (typiquement au cours d'une consultation en cabinet médical) et leur impact populationnel en pratique évalués :
  - sur la base des principaux critères de jugement suivants :
    - capacité à diminuer la prescription d'antibiotiques,
    - capacité à diminuer le nombre de reconsultations en ville et/ou de consultations aux urgences,
    - capacité à prévenir la contamination de sujets à risque de forme grave d'IRA ;

<sup>14</sup> Pour rappel, l'étude des performances diagnostiques d'un test a pour principal objectif d'estimer la proportion de diagnostics erronés (faux-négatifs et faux-positifs) susceptibles d'être obtenus avec le test à évaluer, en comparant ses résultats avec ceux obtenus avec un autre test considéré comme la référence.

- en prenant en compte le fait que les TROD COVID/grippe et COVID/grippe/VRS ne peuvent être considérés comme utiles que si d'une part chacune des recherches virales réalisées par le test combiné est utile en elle-même, et que d'autre part le fait de réaliser ces recherches de façon conjointe à un même moment est aussi utile. Pour cette raison, l'évaluation s'est intéressée à l'utilité des recherches antigéniques combinées COVID/grippe et COVID/grippe/VRS, mais également à celles des recherches antigéniques des virus grippaux et du VRS réalisées seules.

La HAS précise avoir identifié les trois critères de jugement définis plus haut en combinant :

- une recherche et analyse préliminaires de la littérature à l'initiation de l'évaluation, qui ont montré que la plupart des études d'utilité clinique des TROD concernés par l'évaluation ont été conduites aux urgences, et que les critères de jugement utilisés sont pour la plupart d'ordre hospitalier et donc non pertinents dans le cadre de cette évaluation (ex : capacité à diminuer le taux d'hospitalisation au décours d'un passage aux urgences ou à diminuer la durée de séjour des patients, possibilité de faire du « *cohorting* »<sup>15</sup>...). Le seul critère de jugement qui apparaissait pertinent aussi bien dans un cadre hospitalier qu'en ville (autre que la prescription de Tamiflu®<sup>16</sup>) était l'impact sur le taux de prescription d'antibiotiques ;
- l'audition d'un pédiatre exerçant en cabinet de ville et investigateur dans une étude recueillant des données sur un TROD COVID/grippe/VRS. Cette audition a apporté confirmation de la pertinence qu'il semblait y avoir à évaluer le critère d'impact sur le taux de prescription d'antibiotiques, et a permis d'identifier les deux autres critères (impact sur le taux de consultations et la prévention de contamination des sujets à risque) (cf. partie 3.3.4 pour les conclusions synthétiques de cette audition et Annexe 4 pour le compte-rendu).

## 2.3. Recherches et sélection bibliographiques

### 2.3.1. Méthode des recherches bibliographiques

Ont été réalisées plusieurs recherches bibliographiques (recherches initiales réalisées en décembre 2022 suivies d'une veille documentaire), dénommées (a) à (f) ci-dessous. Les équations de recherche, mots-clés utilisés et la liste des sites Internet consultés figurent en Annexe 1 du présent document.

- (a) une recherche exhaustive sur *Medline/Embase* des études s'intéressant aux performances diagnostiques de tests antigéniques duplex recherchant conjointement le SARS-CoV-2 et les virus grippaux, ou le SARS-CoV-2 et le VRS (janvier 2019 à février 2023) ;
- (b) une recherche exhaustive sur *Medline/Embase* des études s'intéressant aux performances diagnostiques des tests antigéniques triplex recherchant conjointement le SARS-CoV-2, les virus grippaux et le VRS (01/01/2019 à février 2023) ;
- (c) une recherche exhaustive sur *Medline/Embase* des revues systématiques et méta-analyses s'intéressant aux performances diagnostiques ou à l'utilité clinique de la recherche antigénique des virus grippaux (janvier 2012 à mars 2023) ;

<sup>15</sup> L'identification de l'agent responsable permet de « regrouper » les patients dans une même chambre ou un même secteur (en période de grippe, par exemple) s'il n'est pas possible d'hospitaliser tous les patients en chambre seule et d'adopter rapidement les mesures d'isolement, limitant ainsi le nombre d'infections nosocomiales (Pillet 2021).

<sup>16</sup> La HAS rappelle que la décision de prescription ou non de Tamiflu® à l'issue du résultat d'un TROD grippe ne peut pas être considérée comme un critère de jugement dans cette évaluation puisque ce traitement est considéré par la HAS comme ayant une efficacité insuffisante ou insuffisamment démontrée en tant que traitement curatif de la grippe (cf. partie Généralités).

- (d) une recherche exhaustive sur *Medline/Embase* des revues systématiques et méta-analyses s'intéressant aux performances diagnostiques ou à l'utilité clinique de la recherche antigénique du VRS (janvier 2012 à mars 2023) ;
- (e) une recherche exhaustive des recommandations de bonne pratique professionnelle (RBP) s'intéressant au diagnostic, ou plus globalement à la prise en charge de la grippe sur *Medline/Embase* (janvier 2012 à avril 2023), complétée par une recherche de ce type de recommandations sur sites Internet d'agences ou institutions publiques de santé, et d'organismes professionnels/sociétés savantes concernés par le sujet (nationaux ou internationaux) (du janvier 2012 à décembre 2022) ;
- (f) une recherche exhaustive des RBP s'intéressant au diagnostic, ou plus globalement à la prise en charge de la bronchiolite ou de toute infection à VRS sur *Medline/Embase* (janvier 2012 à avril 2023), complétée par une recherche de ce type de recommandations sur sites Internet d'agences ou institutions publiques de santé, et d'organismes professionnels/sociétés savantes concernés par le sujet (nationaux ou internationaux) (du janvier 2012 à décembre 2022).

### 2.3.2. Méthode de sélection documentaire

La sélection documentaire a été réalisée en deux temps, selon des critères distincts, puisqu'elle ne recherchait pas le même type de publications et/ou ne portait pas sur les mêmes types de recherches antigéniques seules ou combinées. Ainsi :

- une sélection sur titre et résumé a permis dans un premier temps d'écartier globalement :
  - les publications ne correspondant d'emblée pas aux types de publications recherchées (*i.e.* études de performances diagnostiques pour les recherches (a) et (b), revues systématiques et méta-analyses pour les recherches (c) et (d), et recommandations de bonne pratique pour les recherches (e) et (f)),
  - les publications sans lien avec le sujet ou ne répondant pas à la question posée par la recherche bibliographique conduite (par exemple, publications ne portant ni sur les performances diagnostiques, ni sur l'utilité clinique de la recherche rapide des virus grippaux à l'issue de la recherche (c)),
  - les RBP obsolètes du fait de la disponibilité de versions actualisées de ces recommandations ;
- puis une seconde sélection, réalisée cette fois-ci sur lecture *in extenso*, a été réalisée sur la base des critères de sélection et non-sélection posés ci-dessous.

#### Sélection à l'issue des recherches (a) et (b) :

- Critères de sélection :
  - toute étude rapportant des données de performances diagnostiques de tests antigéniques recherchant conjointement le SARS-CoV-2 et les virus grippaux +/- le VRS a été incluse ;
- Critères de non-sélection :
  - il n'a pas été fixé de critère de non-sélection car la quantité de la littérature répondant au critère de sélection ci-dessus apparaissait déjà quasi-inexistante.

#### Sélection à l'issue des recherches (c) et (d) pour l'estimation des performances diagnostiques des TROD grippe et TROD VRS :

- Critères de sélection :
  - méta-analyse reposant sur une revue systématique de la littérature ;
  - ET calculant les performances diagnostiques de tests de recherche antigénique rapide (simplex) des virus grippaux et/ou du VRS ;

- ET n'incluant que des études où la RT-PCR est le test comparateur du test antigénique pour le calcul de performances.
- Critères de non-sélection :
  - méta-analyse reposant sur des résultats d'études obtenus uniquement avec des tests antigéniques requérant un instrument de lecture des résultats ;
  - ET/OU incluant dans leurs calculs des résultats d'études obtenus avec des tests rapides moléculaires ;
  - ET/OU rendue obsolète par une méta-analyse plus récente réalisée par la même équipe de recherche.
- Puis, pour s'appuyer sur les méta-analyses les mieux élaborées mais en prenant en compte le fait que l'objectif de ces recherches documentaires était de renseigner avant tout un ordre de grandeur attendu pour les performances des recherches antigéniques des virus grippaux et du VRS (ce à défaut de disposer de données obtenues spécifiquement avec des TROD multiplex), une sélection sur qualité méthodologique a ensuite été réalisée en se limitant à deux exigences minimales d'importance majeure pour la qualité d'élaboration d'une méta-analyse, à savoir l'utilisation d'une méthode d'analyse bivariée et le fait d'avoir procédé à une évaluation de la qualité des études incluses sur la base des critères QUADAS-2 permettant de prendre en compte ce niveau de qualité dans l'analyse.

Sélection à l'issue des recherches (c) et (d) pour l'étude de l'utilité clinique et impact populationnel des TROD grippe et TROD VRS :

- Critères de sélection :
  - méta-analyse reposant sur une revue systématique de la littérature ;
  - ET quantifiant l'impact des TROD grippe et/ou TROD VRS sur le taux de prescription d'antibiotiques.
- Critères de non-sélection :
  - méta-analyse qui agrège dans leurs calculs les résultats d'études conduites avec des tests rapides antigéniques et des tests rapides moléculaires [et donc ne permettent pas de distinguer spécifiquement l'impact des tests rapides antigéniques ici évalués].

Sélection à l'issue des recherches (e) et (f) :

Critères de sélection :

- RBP émanant (exclusivement) d'agences et institutions publiques de santé, ou d'organismes professionnels ou sociétés savantes concernés par le champ de l'évaluation, nationaux ou internationaux ;
- ET s'intéressant au diagnostic et/ou la prise en charge de la grippe ou la bronchiolite (ou des infections à VRS).

Critères de non-sélection :

- RBP s'affichant comme reposant essentiellement ou exclusivement sur une RBP dont elle n'est pas l'auteur (seule la ou les RBP source(s) étant alors prises en considération) ;
- publications de type fiches d'informations/recommandations aux patients/parents.

Il n'a pas été réalisé de sélection sur qualité méthodologique des RBP répondant aux critères ci-dessus car l'objectif de cette recherche bibliographique était uniquement d'identifier la position de ces agences/institutions/organismes professionnels/sociétés savantes quant à l'utilité potentielle qu'ils attribuent à l'utilisation des TROD concernés par l'évaluation, quel que soit le niveau de preuve potentiellement associé aux arguments donnés pour expliquer cette position.

## 2.3.1. Résultats

Une synthèse des résultats des recherches et de la sélection bibliographique est présentée dans la Figure 1.

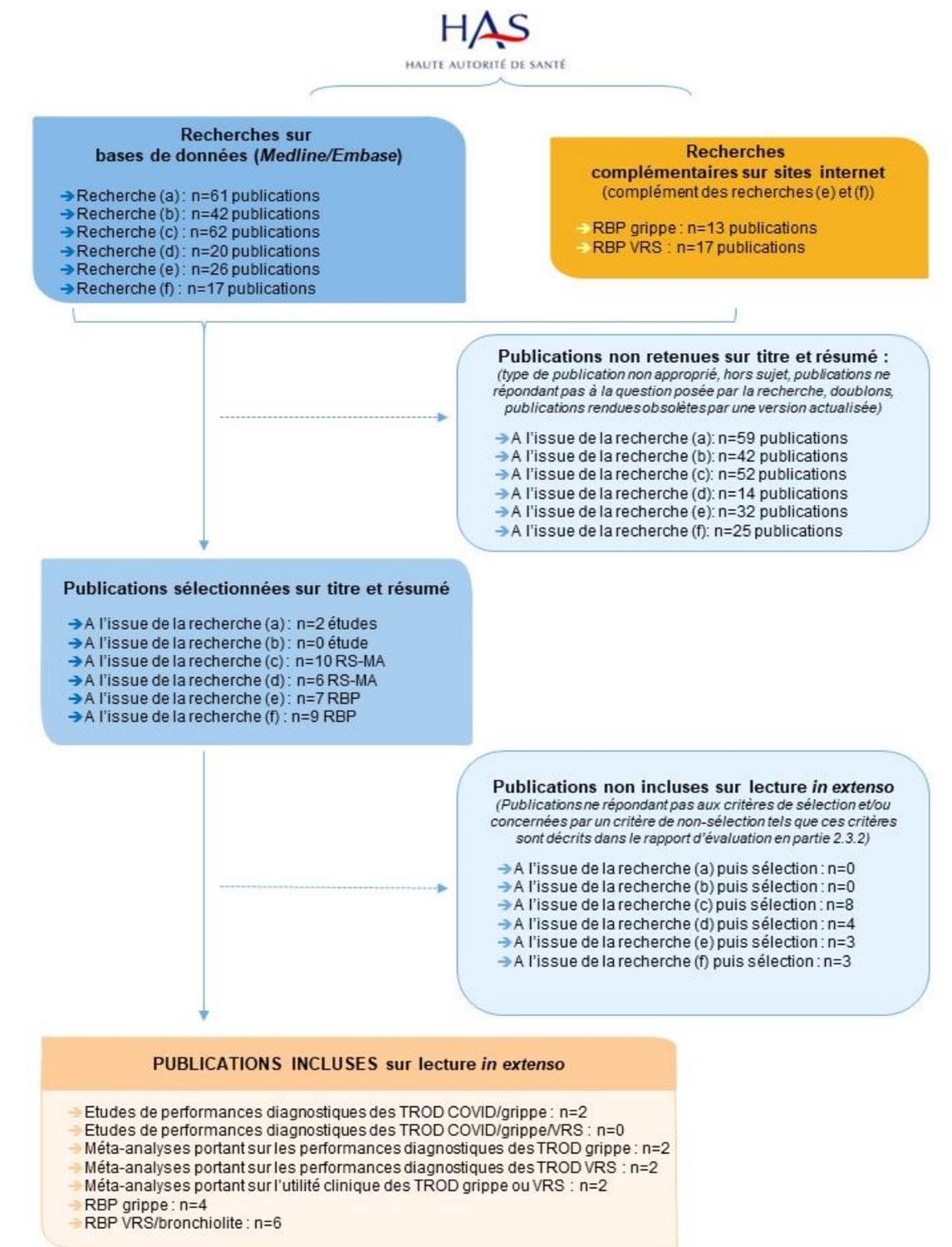


Figure 1. Diagramme de synthèse des résultats des recherches et de la sélection bibliographiques.

Légende : RBP, recommandation de bonne pratique professionnelle ; RS, revue systématique ; MA, méta-analyse ; TROD, test rapide d'orientation diagnostique.

## 2.4. Recueil de données auprès de trois laboratoires fournisseurs de DMDIV

Un certain nombre de DMDIV<sup>17</sup> réalisant des recherches antigéniques duplex COVID/grippe ou triplex COVID/grippe/VRS, marqués CE, sont présents sur le marché français.

Pour ce qui est des DMDIV triplex, la sollicitation de l'ANSM complétée par une recherche Internet<sup>18</sup> ont permis d'identifier, à date de février 2023, trois TROD triplex disponibles en France marqués CE, qui sont commercialisés par les laboratoires CERTEST, BIOSYNEX et AAZ, et sont respectivement nommés : « CERTEST SARS-CoV-2 + FLU A + FLU B + RSV ONE STEP COMBO CARD TEST® » [CERTEST], « COVID-19 + FLU A&B ANTIGEN + RSV ANTIGEN COMBO RAPID TEST CASSETTE® » [BIOSYNEX] et « COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® » [AAZ].

La HAS a pris contact avec ces trois laboratoires pour leur demander de lui transmettre les données en leur possession sur lesquelles reposent les performances affichées sur les notices des tests identifiés ci-dessus et/ou les données qu'ils auraient recueillies prospectivement chez des patients. Ces données ont été analysées en parallèle de celles publiées dans la littérature (voir chapitre précédent). Pour ces données fournies par les fabricants, il ne peut être garanti leur exhaustivité notamment pour les raisons suivantes : éventuel DMDIV non identifié par la HAS, pas d'obligation pour les fabricants de répondre à la HAS ou de fournir la totalité des données en leur possession.

## 2.5. Recueil de la position d'experts

### 2.5.1. Audition d'un expert

La HAS a auditionné un pédiatre exerçant en ville qui participait en tant qu'investigateur à une étude (nommée VIGIL) qui visait à recueillir des données d'utilité/utilisation et de performances d'un test triplex COVID/grippe/VRS, en pratique le test COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® fabriqué par le laboratoire AAZ.

Cet expert a été entendu au cours d'une audition en raison d'un conflit d'intérêts intellectuel lié à sa participation à cette étude et à une position clairement affichée, reconnue par lui-même comme partielle, en faveur d'un intérêt majeur de l'utilisation de ce test triplex. En l'occurrence, la HAS l'a sollicité notamment pour prendre connaissance des arguments l'amenant à ce point de vue totalement favorable à l'utilisation de ces tests.

A l'issue de l'audition, un compte-rendu a été adressé par la HAS à cet expert, qui l'a validé.

### 2.5.2. Consultation d'un groupe d'experts pluridisciplinaire

La HAS a constitué un groupe de travail pluridisciplinaire composé de quatre médecins généralistes et une pédiatre exerçant en ville, deux pédiatres hospitaliers, une gériatre hospitalière, un infectiologue hospitalier, et un représentant des usagers. La liste des participants est détaillée en Annexe 5.

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des

<sup>17</sup> DMDIV : dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* [pour rappel, les TROD commerciaux sont des DMDIV soumis à la réglementation dédiée à ce type de dispositif].

<sup>18</sup> Les fabricants de DMDIV ne sont pas tenus de les déclarer auprès de l'ANSM pour les commercialiser en France.

conflits d'intérêts de la HAS (16). Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail<sup>19</sup>.

En amont de la réunion du groupe de travail, la HAS a adressé aux participants une version provisoire du rapport présentant l'état des données disponibles recueillies par la HAS à la date de cette réunion (résultats d'analyse de la littérature, données transmises par les laboratoires et principaux éléments issus de l'audition d'expert).

En aval de la réunion, la HAS a transmis aux participants un compte-rendu, qu'ils ont validé. Ce compte-rendu est disponible en Annexe 5.

---

<sup>19</sup> La HAS précise, conformément aux principes déontologiques de la HAS, l'absence de consultation de parties prenantes, telle que prévue dans la méthode de l'évaluation, permettait la participation d'experts membres de bureaux de sociétés savantes, dans la mesure où ces sociétés savantes n'allaient pas être consultées en tant que parties prenantes.

# 3. Résultats de l'analyse des données disponibles

La HAS rappelle que ni les performances diagnostiques ni l'utilité clinique/impact populationnel de la valence SARS-CoV-2 des TROD duplex et triplex n'ont été ici réévaluées pour les raisons expliquées plus haut.

Elle rappelle également que, conformément aux exigences posées pour l'évaluation des tests antigéniques de recherche du SARS-CoV-2, la sensibilité d'un test antigénique lui apparaît acceptable voire bonne si elle est estimée en moyenne supérieure à 80 % avec un intervalle de confiance acceptable dans le cadre d'une étude prospective.

## 3.1. Performances diagnostiques des TROD recherchant les virus influenza A et B et le SARS-CoV-2, dits TROD duplex COVID/grippe

### 3.1.1. Résultats de l'analyse des données de la littérature

#### TROD COVID/grippe

La recherche bibliographique (a) a identifié seulement deux études mesurant les performances de TROD duplex COVID/grippe.

Une des études, publiée par Takeuchi *et al.* (2022), porte exclusivement sur le test « QUICKNAV-FLU+COVID19 Ag » fabriqué par un laboratoire japonais (DENKA Co., Ltd., Japon). Aucun des prélèvements étudiés n'était positif pour la recherche d'un virus grippal si bien qu'il n'a pas été possible de calculer de performances pour cette recherche avec ce test duplex (17)<sup>20</sup>.

L'autre étude, publiée par Widyasari *et al.* (2023), est une étude rétrospective qui porte uniquement sur un test coréen appelé « STANDARD Q COVID/FLU Ag COMBO TEST » (SD BIOSENSOR, Corée). Elle rapporte une sensibilité de 92 % et spécificité de 100 % pour la grippe A, et sensibilité de 91 % et spécificité de 99 % pour la grippe B, en utilisant des prélèvements sélectionnés en connaissance de leur niveau de charges virales pour la grippe A ou la grippe B en RT-PCR (qui étaient soit des prélèvements congelés au cours des quatre dernières années par un hôpital universitaire coréen, soit des prélèvements achetés auprès de deux biobanques, une vietnamienne et une péruvienne (18).

#### TROD grippe

Constatant 1) l'absence d'étude prospective publiée documentant les performances diagnostiques de la valence grippale d'un test COVID/grippe et 2) que le principe de la grande majorité des tests duplex consiste en une juxtaposition de bandelettes réalisant des recherches simplex, la HAS s'est intéressée aux performances des TROD recherchant uniquement les virus grippaux, dits « TROD grippe », pour disposer d'un ordre d'idée global de la performance de ce type de tests.

En l'occurrence, les performances des TROD grippe sont bien documentées et, à l'issue de la recherche bibliographique (b) et de la sélection documentaire (*cf.* partie Méthode), deux méta-analyses assez récentes (2017) calculant les performances de ces tests *versus* RT-PCR ont été conservées.

<sup>20</sup> Pour rappel, cette évaluation ne revient pas sur l'évaluation de la valence COVID seule.

La méta-analyse de Merckx *et al.* estime des performances diagnostiques distinctement pour d'une part les TROD à lecture visuelle (ceux ici évalués) et d'autre part les TROD avec lecteur (19). La méta-analyse de Bruning *et al.* propose, d'une part des estimations de performances globales regroupant des études utilisant des TROD à lecture visuelle et des études utilisant des TROD avec lecteur, et d'autre part des estimations de performances individuelles pour trois TROD à lecture visuelle, toujours actuellement sur le marché, et qui étaient les plus fréquemment utilisés dans les études incluses (20).

La HAS souligne que les résultats de calculs de performances regroupant des TROD à lecture visuelle et des TROD avec lecteur doivent être interprétés en tenant compte du fait qu'il s'agit de performances qui surestiment *a priori* celles des TROD à lecture visuelle puisque les TROD avec lecteur assurent une lecture objective plus sensible, comme le montrent/confirment les résultats de la méta-analyse de Merckx *et al.* qui montrent, en prenant l'exemple de l'influenza A, une sensibilité globale moyenne de 80 % pour les TROD avec lecteur *versus* 54 % pour les TROD à lecture visuelle.

Tableau 1. Synthèse des résultats de performances diagnostiques des TROD grippe issus de la littérature sélectionnée.

| Auteur (date)              | Titre document   | Sensibilité globale (IC95 %)   | Spécificité globale (IC95 %)   | Sensibilité - adultes  | Spécificité - adultes  | Sensibilité - enfants  | Spécificité - enfants  | Performances individuelles (sensibilité / spécificité)  |
|----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|---|
| Merckx et al. (2017) (19)  | <i>Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction : a systematic review et meta-analysis</i> | Influenza A :<br>– 54,4 % (48-59,8) pour TROD sans lecteur<br>– 80,0 % (73,4-85,6) pour TROD avec lecteur<br><br>Influenza B :<br>– 53,2 % (41,7-64,4) pour TROD sans lecteur<br>– 76,8 % (65,4-85,4) pour TROD avec lecteur | Influenza A ou B :<br>> 99 % pour TROD sans lecteur<br><br>Influenza A ou B :<br>> 98 % pour TROD avec lecteur     | Influenza A :<br>– 42,6 % (34,8-50,9) pour TROD sans lecteur<br>– 75,4 % (66,6-82,6) pour TROD avec lecteur<br><br>Influenza B :<br>– 33,2 % (19,9-50,7) pour TROD sans lecteur<br>– 57,0 % (39,5-71,6) pour TROD avec lecteur | Influenza A ou B :<br>> 99 % pour TROD sans lecteur<br><br>Influenza A ou B :<br>> 96 % pour TROD avec lecteur | Influenza A :<br>– 61,2 % (55,0-67,2) pour TROD sans lecteur<br>– 87,6 % (81,8-92,2) pour TROD avec lecteur<br><br>Influenza B :<br>– 65,7 % (45,3-80,5) pour TROD sans lecteur<br>– 82,5 % (71,2-90,2) pour TROD avec lecteur | Influenza A ou B :<br>> 99 % pour TROD sans lecteur<br><br>Influenza A ou B :<br>> 98 % pour TROD avec lecteur |   |
| Bruning et al. (2017) (20) | <i>Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis</i>  | Influenza A+B :<br>61,1 % (53,3-68,3)<br><br>Influenza A : 68,1 % (58,9-76,0)<br><br>Influenza B : 71,0 % (56,8-82)<br><br>(mélange de TROD avec et sans lecteur)  | Influenza A+B : 98,9 % (98,4-99,3)<br><br>Influenza A : 99,2 % (98,5-99,6)<br><br>Influenza B : 99,6 % (99,2-99,8) | 34,1 % (14,0-54,1)   | 99,2 % (98,2-100,0)  | 66,1 % (52,9-79,3)   | 98,3 % (97,2-99,5)   | QuickVue Influenza A+B : 44,6 % (29,1-60,0) / 99,3 % (98,8-99,9)<br><br>BinaxNow Influenza A&B : 44,1 % (23,3-64,9) / 99,4 (98,6-100,0)<br><br>Directigen Flu A+B : 35,8 % (11,8-59,7) / 99,2 % (98,0-99,4) |

Une synthèse des résultats de ces méta-analyses, dont il faut souligner qu'ils sont cohérents entre les deux publications, est présentée dans le Tableau 1.

En résumé, ces méta-analyses (19, 20) montrent que :

- la spécificité des TROD grippe est excellente, en particulier celle des TROD à lecture visuelle pour lesquels elle est estimée supérieure à 99 % (Merckx *et al.*) ;
- en revanche, la sensibilité globale (*i.e.* tous âges confondus) des TROD grippe est faible, voire très faible pour les TROD à lecture visuelle :
  - estimée par Merckx *et al.* de l'ordre de 55 % pour les TROD à lecture visuelle (soit un taux de faux-positifs de 45 %) et de 75-80 % pour les TROD avec instrument de lecture,
  - estimée par Bruning *et al.* de l'ordre de 60-70 % tous types de TROD confondus (à lecture visuelle et avec lecteur) ;
- en distinguant les enfants et les adultes, la sensibilité des TROD grippe est un peu meilleure chez l'enfant que chez l'adulte, en restant néanmoins faible quel que soit l'âge, avec une sensibilité en moyenne autour de :
  - 60-65 % chez l'enfant *versus* 35-40 % chez l'adulte pour les TROD à lecture visuelle, et autour de 85 % chez l'enfant *versus* 55-75 % chez l'adulte pour les TROD avec instrument de lecture, selon Merckx *et al.*,
  - 65 % chez l'enfant *versus* 35 % chez l'adulte tous types de TROD confondus selon Bruning *et al.* ;
- la sensibilité individuelle de trois TROD commerciaux à lecture visuelle, calculée tous âges confondus par Bruning *et al.*, est comprise entre 35 % et 45 %.

En d'autres termes, globalement, les TROD grippe à lecture visuelle semblent associés à un très faible nombre de faux-positifs (excellente spécificité) mais à un nombre important à très important de résultats faussement négatifs (sensibilité très faible).

A signaler que la mauvaise sensibilité des TROD grippe à lecture visuelle rapportée dans la littérature est déjà connue puisqu'elle a amené la *Food and Drug Administration* (FDA ; agence américaine des denrées alimentaires et médicaments) américaine à imposer en 2017 aux industriels de démontrer une sensibilité > 80 % [sans requérir d'étude prospective] pour voir leur test inscrit sur la liste des tests approuvés par cette agence américaine<sup>21</sup>.

### 3.1.2. Données transmises par les laboratoires

La HAS a demandé à trois laboratoires fournissant actuellement des TROD COVID/grippe sur le marché français de lui transmettre les données sur lesquelles reposent les performances affichées sur les notices de leurs tests et/ou les données qu'ils auraient recueillies prospectivement chez des patients. En pratique, ces données ont été demandées aux trois laboratoires fabriquant par ailleurs des tests triplex COVID/grippe/VRS (*cf.* plus bas), à qui il a été demandé de transmettre les données d'études dont ils disposent à la fois pour leurs TROD duplex et triplex.

#### Laboratoire CERTEST

Le laboratoire CERTEST, qui commercialise les tests duplex « CERTEST SARS-CoV-2 + FLU A + FLU B ONE STEP COMBO CARD TEST® » et « CERTEST SARS-CoV-2 + FLU A ONE STEP COMBO CARD TEST® » (à réaliser sur prélèvement nasopharyngé) a répondu ne pas disposer de

<sup>21</sup> <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm>

résultats d'étude prospective et que les performances affichées sur les notices des tests ont été obtenues rétrospectivement.

### Laboratoire BIOSYNEX

Le laboratoire BIOSYNEX, qui commercialise le test duplex « BIOSYNEX COMBO COVID-FLU BSS® » (à réaliser sur prélèvement nasopharyngé), a renvoyé la HAS au rapport d'étude qu'il a transmis pour documenter les performances de son test triplex « BIOSYNEX COMBO COVID-FLU-RSV BSS® », en expliquant que ces tests se présentent sous la forme de cassettes au sein desquels est faite une juxtaposition de deux (test duplex) ou trois (test triplex) bandelettes correspondant chacune à une recherche simplex indépendante, et que ces bandelettes sont les mêmes entre les versions simplex, duplex et triplex des tests [donc cf. données de performances du triplex présentées en partie 3.2].

### Laboratoire AAZ

Concernant son test duplex « COV-GRIP® » (à réaliser sur prélèvement nasopharyngé), le laboratoire AAZ a répondu que les performances affichées sur la notice du test sont issues d'une étude réalisée sur des échantillons de culture cellulaire (donc pas de données obtenues à partir de patients).

Concernant son test duplex « COVID VIRO ALL IN® DUO » (à réaliser sur prélèvement ou autoprélèvement nasal pédiatrique), le laboratoire a répondu, de façon similaire à la réponse de BIOSYNEX, que les performances des recherches SARS-CoV-2 et grippales sont identiques entre ce test duplex et la version triplex « COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® » du même dispositif de TROD intégré du fait de la juxtaposition de bandelettes réactives SARS-CoV-2/grippe/VRS indépendantes identiques entre ces TROD duplex et triplex [donc cf. données de performances du test triplex en partie 3.2].

### 3.1.3. Synthèse des données de performances diagnostiques disponibles

En résumé, concernant les performances diagnostiques des TROD COVID/grippe :

- la HAS n'a pas identifié d'étude publiée (prospective) renseignant sur leur niveau de performances diagnostiques ;
- à défaut, la HAS a étudié les performances des TROD grippe sur la base de deux méta-analyses sélectionnées sur des critères explicites et en conclut que la recherche antigénique grippale par des TROD à lecture visuelle présente *a priori* une excellente spécificité (> 99 %), donc très peu de faux-positifs, mais une sensibilité faible voire très faible pour les TROD à lecture visuelle, estimée de l'ordre de 55 % en moyenne (60-65 % chez l'enfant, 35-40 % chez l'adulte), et comprise entre 35 et 45 % pour trois TROD à lecture visuelle pris individuellement. Selon ces données, le taux de faux-négatifs apparaît donc très élevé. En l'occurrence, ce niveau de sensibilité est bien inférieur au seuil fixé par la HAS pour les tests COVID (80 %) ;
- trois laboratoires fabricants ont été contactés : un a répondu ne pas disposer de données prospectives et deux ont renvoyé la HAS aux données transmises pour les versions triplex de leurs tests (analysées en partie 3.2.2).

## 3.2. Performances diagnostiques des TROD recherchant le VRS, les virus influenza A et B, et le SARS-CoV-2 (dits TROD triplex COVID/grippe/VRS)

### 3.2.1. Résultats de l'analyse des données de la littérature

La recherche bibliographique (b) n'a permis d'identifier aucune étude publiée renseignant sur les performances diagnostiques des TROD triplex COVID/grippe/VRS.

A défaut de disposer de ce type de données, et après avoir étudié en partie 3.1 les performances des TROD grippe simplex, la HAS a considéré que l'étude des performances de la recherche antigénique simplex du VRS par les « TROD VRS » donnerait un ordre d'idée du niveau de performances pour cette recherche au sein d'un test triplex.

#### TROD VRS

Le processus de sélection à l'issue de la recherche bibliographique (c) a amené à retenir deux méta-analyses pour estimer les performances diagnostiques des TROD VRS, qui sont celle de Bruning *et al.* (2017) déjà retenue pour l'estimation des performances des TROD grippe en partie 3.1, et une seconde méta-analyse, publiée par Onwuchekwa *et al.* en 2022 (20, 21). Une synthèse de leurs résultats est présentée dans le Tableau 2.

Comme la méta-analyse de Bruning *et al.* (*cf.* plus haut), celle de Onwuchekwa *et al.* agrège les résultats de TROD à lecture visuelle et avec instrument de lecture, amenant la HAS à souligner/rappeler que les niveaux de sensibilité ici rapportés sont très vraisemblablement supérieurs à ceux des TROD à lecture visuelle seuls puisque les TROD avec instrument de lecture ont une meilleure sensibilité.

Sur ces bases, les résultats donnés par ces méta-analyses sont assez similaires et montrent une sensibilité modeste chez l'enfant et très mauvaise chez l'adulte ; la spécificité est excellente. Les ordres de grandeur des performances sont :

- sensibilité globale (sans distinction d'âges) entre 65 et 75 % en moyenne avec une nette différence en distinguant adultes/enfants : autour de 75 % chez l'enfant et de 20 % chez l'adulte [en signalant néanmoins une réserve quant à cette valeur spécifique à l'adulte qui ne repose que sur deux études du fait de la grande rareté des études disponibles s'intéressant aux performances des TROD VRS chez l'adulte] ;
- spécificité  $\geq 98$  %.

En d'autres termes, il semble que, comme les TROD grippe, les TROD VRS soient associés à de très rares faux-positifs, mais à une forte proportion de résultats faussement négatifs, voire à une large majorité de faux-négatifs chez l'adulte.

Tableau 2. Synthèse des résultats de performances diagnostiques des TROD VRS issus de la littérature sélectionnée.

| Auteur                         | Titre document  | Sensibilité globale (IC95 %)  | Spécificité globale (IC95 %)  | Sensibilité - adultes   | Spécificité - adultes | Sensibilité - enfants     | Spécificité - enfants     | Performances individuelles (sensibilité / spécificité)         |
|--------------------------------|---|---|---|---|-----------------------|---------------------------|---------------------------|--|
| On-wuchekwa et al. (2023) (21) | <i>Under-ascertainment of Respiratory Syncytial Virus infection in adults due to diagnostic testing limitations: A systematic literature review and meta-analysis</i> | Analyse globale avec études « enfants + adultes » » poolées avec études « adultes seuls » : <b>64 % (50-75)</b><br><br>Analyse limitée aux études « enfants + adultes » : <b>71 % (63-78)</b> | Analyse globale avec études « enfants + adultes » » poolées avec études « adultes seuls » : <b>99 % (98-100)</b><br><br>Analyse limitée aux études « enfants + adultes » : <b>99 % (98-100)</b> | <b>18 % (6-26)</b> (performances basées sur seulement deux études avec TROD à lecture visuelle) | <b>98 % (86-100)</b>  | ND                        | ND                        |  |
| Bruning et al. (2017) (20)     | <i>Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis</i>                                   | Analyse globale : <b>75,3 % (72,6-77,8)</b><br><br>Analyse limitée aux études « enfants + adultes » : <b>70,9 % (63,0-77,8)</b>   | Analyse globale : <b>98,7 % (97,3-99,4)</b><br><br>Analyse limitée aux études « enfants + adultes » : <b>99,1 % (95,9-99,8)</b>   | ND  | ND                    | <b>75,9 % (73,1-78,5)</b> | <b>98,5 % (96,8-99,4)</b> | BinaxNOW RSV : <b>72,2 % (65,2-79,1) / 98,6 % (96,5-100,0)</b> |

### 3.2.2. Données issues des laboratoires

Comme expliqué dans la partie 2 (« Méthode d'évaluation ») de ce document, la HAS n'a identifié que trois DMDIV triplex disponibles en France marqués CE, qui ont les appellations commerciales suivantes :

- « CERTEST SARS-CoV-2 + FLU A + FLU B + RSV ONE STEP COMBO CARD TEST® » commercialisé par le laboratoire CERTEST (à réaliser sur prélèvement nasopharyngé) ;
- « COVID-19 + FLU A&B ANTIGEN + RSV ANTIGEN COMBO RAPID TEST CASSETTE® » commercialisé par le laboratoire BIOSYNEX (à réaliser sur prélèvement nasopharyngé) ;
- « COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® » commercialisé par le laboratoire AAZ (à réaliser sur prélèvement ou autoprélèvement nasal et destiné à un usage pédiatrique).

#### 3.2.2.1. Notices des TROD COVID/grippe/VRS des laboratoires

Les valeurs de sensibilité et de spécificité indiquées dans les notices des TROD triplex sont les suivantes :

Tableau 3. Performances diagnostiques (cliniques) indiquées dans les notices de trois TROD COVID/grippe/VRS.

| Laboratoire fabricant       | AAZ                        | BIOSYNEX             | CERTEST  |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------|--|
| <b>Comparateur</b>          | RT-PCR                     | RT-PCR               | "divers tests commerciaux" pour la grippe ; test antigénique BINAXNOW RSV® (Alere) pour le VRS |
| <b>Sensibilité grippe A</b> | 99,9 %<br>(86,7 %-100,0 %) | 87,2 %<br>(pas d'IC) | 80,7 %<br>(73,8 %-86,5 %)  |
| <b>Sensibilité grippe B</b> | 96,2 %<br>(81,1 %-99,3 %)  | 92,5 %<br>(pas d'IC) | 84,3 %<br>(75,0 %-91,1 %)  |
| <b>Sensibilité VRS</b>      | 99,9 %<br>(82,4 %-100,0 %) | 98,5 %<br>(pas d'IC) | 94,7 %<br>(74,0 %-99,9 %)  |
| <b>Spécificité grippe A</b> | 99,9 %<br>(97,0 %-100,0 %) | 94,5 %<br>(pas d'IC) | 99,2 %<br>(98,6 %-99,6 %)  |
| <b>Spécificité grippe B</b> | 99,9 %<br>(97,0 %-100,0 %) | 97,5 %<br>(pas d'IC) | 99,5 %<br>(98,9 %-99,8 %)  |
| <b>Spécificité VRS</b>      | 99,2 %<br>(95,9 %-99,9 %)  | 99,1 %<br>(pas d'IC) | 100 %<br>(69,2 %-100,0 %)  |

On peut constater que les notices des tests triplex des laboratoires affichent des niveaux de spécificité globalement excellents, comme attendu sur la base des données issues des méta-analyses. En revanche, les niveaux de sensibilité affichés sont très supérieurs aux faibles niveaux de sensibilité vraisemblablement attendus sur la base des méta-analyses, puisqu'ils approchent les 100 % pour la recherche du VRS et sont compris entre 87 et 100 % pour les TROD triplex des laboratoires AAZ et BIOSYNEX qui ont respecté d'utiliser la RT-PCR comme comparateur.

On notera que les performances du test triplex CERTEST ont été mesurées sans respecter l'exigence standard d'utiliser la RT-PCR comme comparateur, et qu'elles ne peuvent en corollaire être comparées à aucunes autres (ni celles des méta-analyses, ni celles des deux autres laboratoires).

### 3.2.2.2. Données transmises par/pour<sup>22</sup> les laboratoires

Au vu des performances diagnostiques affichées sur les notices des tests triplex, et en particulier aux niveaux de sensibilité très supérieurs aux données de la littérature, la HAS a demandé aux laboratoires fournissant ces tests s'ils disposaient des données détaillées justifiant de ces performances, en particulier de données obtenues prospectivement chez des patients.

#### A) Test triplex « CERTEST SARS-CoV-2 + FLU A + FLU B + RSV ONE STEP COMBO CARD® »

Comme pour ses tests duplex, le laboratoire CERTEST a répondu ne pas disposer de données issues d'une étude prospective et ne disposer que de données obtenues rétrospectivement.

#### B) Test triplex « BIOSYNEX COMBO COVID-FLU-RSV BSS® »

Le laboratoire BIOSYNEX a transmis à la HAS un rapport d'étude issu de son fournisseur chinois HANGZHOU BIOTEST BIOTECH Co., Ltd., fabricant du test nommé « COVID-19 + FLU A&B ANTIGEN + RSV ANTIGEN COMBO RAPID TEST CASSETTE® », en expliquant que ce test chinois est identique à son test triplex et que les deux tests ne diffèrent que par leurs noms de produit, éléments d'étiquetage et notices.

#### **Protocole de l'étude (principaux éléments)**

L'étude conduite par le fabricant BIOTEST avait pour objectif de documenter les performances diagnostiques du test qu'il fabrique et qui est commercialisé en France par BIOSYNEX. Pour rappel, comme déjà évoqué dans la section portant sur les tests duplex, le test triplex BIOSYNEX est un test immunochromatographique sur cassette consistant en plusieurs bandelettes distinctes, en l'occurrence trois pour cette version triplex, qui recherchent le SARS-CoV-2, les virus grippaux A et B [une bandelette pour les deux virus], et le VRS. Sur cette base, considérant que des bandelettes distinctes impliquent que les performances diagnostiques soient identiques, que les recherches virales soient simplex ou combinées en test triplex, le fabricant a mesuré les performances de chaque recherche virale *via* trois études indépendantes les unes des autres, avec des critères d'inclusion différents pour chaque recherche, en l'occurrence : la présence de symptômes évocateurs d'une infection à COVID-19 pour la recherche du SARS-CoV-2, la présence de symptômes d'infection grippale pour la recherche des virus grippaux, et également - de façon difficile à expliquer *a priori* - la présence de symptômes évocateurs d'une infection grippale pour la recherche du VRS. Il n'y a pas d'élément précisant les modalités de mise en œuvre de l'inclusion des patients.

#### **Résultats de performances de la recherche des virus grippaux et du VRS**

Une synthèse des résultats obtenus pour l'étude des performances des virus grippaux et du VRS est présentée dans le Tableau 4 ci-dessous. Les moyennes calculées correspondent effectivement aux performances affichées sur la notice. La HAS y a adjoint le calcul des IC95 % non présentés qu'elle a effectué par méthode binomiale exacte (logiciel R, v 4.1.2) à partir des effectifs transmis par BIOSYNEX dans le tableau de contingence ci-dessous.

<sup>22</sup> Les données de performances du test triplex AAZ n'ont pas été transmises par le laboratoire AAZ, mais par les personnes ayant recueillies les données de performances de ce test à la demande de ce laboratoire.

**Tableau 4. Données de performances diagnostiques du test BIOSYNEX COMBO COVID-FLU-RSV BSS® transmises par le laboratoire BIOSYNEX.**

Effectifs de patients testés = 289 et 334 pour le VRS, et les virus grippaux A/B, respectivement.

| Triplex   | PCR+<br>n | PCR-<br>n | Sensibilité<br>IC95 % | Spécificité<br>IC95 % |
|-----------|-----------|-----------|-----------------------|-----------------------|
| Grippe A+ | 68        | 14        | 87 %                  | 94,5 %                |
| Grippe A- | 10        | 242       | (77,6-93,6)           | (90,9-96,9)           |
| Grippe B+ | 49        | 7         | 92,4 %                | 97,5 %                |
| Grippe B- | 4         | 274       | (81,7-97,9)           | (94,9-98,9)           |
| VRS+      | 65        | 2         | 98,4 %                | 99,1 %                |
| VRS-      | 1         | 221       | (91,8-99,9)           | (96,7-99,8)           |

En résumé, ces résultats montrent :

- une sensibilité moyenne proche de 100 % pour la recherche du VRS, et autour de 90 % pour la recherche des virus grippaux, soit des niveaux de sensibilité très supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature ;
- une excellente spécificité (> 97 %) pour les recherches de la grippe B et du VRS, un peu moins bonne pour la grippe A (94 %), mais donc globalement en adéquation avec la très bonne spécificité de ces recherches dans la littérature.

#### **Analyse du protocole des études et interprétation par la HAS des résultats présentés**

Face à des niveaux de sensibilité diagnostique très supérieurs à ceux rapportés dans la littérature de plus haut niveau de preuve (les méta-analyses), il convient de s'assurer de la manière dont les données présentées ont été obtenues, afin d'en garantir à la fois la fiabilité et l'applicabilité en vie réelle<sup>23</sup>.

En l'occurrence, le protocole d'étude/des études est très succinct, construit et/ou rédigé de façon approximative (au vu de certaines incohérences) et comporte divers écueils méthodologiques majeurs, qui impactent fortement à la fois la confiance en la fiabilité des résultats et leur applicabilité en vie réelle typiquement chez des patients reçus en consultation en cabinet de ville. Les principales insuffisances méthodologiques sont détaillées ci-dessous :

- comme évoqué plus haut, le protocole apparaît d'emblée inadapté pour la détermination de performances d'un test triplex puisqu'il étudie indépendamment les performances de recherches virales simplex chez des patients ayant des critères d'inclusion différents. Les performances diagnostiques rapportées ne sont donc pas celles qui seraient obtenues chez les patients qui justifieraient en pratique de la réalisation d'un test triplex ;
- par ailleurs, si l'on considère indépendamment les populations cibles de chaque étude, elles sont définies de façon très imprécise et il n'est notamment pas prévu de critère d'âge, ce qui impacte fortement la confiance possible dans des niveaux de sensibilité de détection très élevés puisqu'il est connu que les performances sont meilleures chez les enfants que chez les adultes (cf. plus bas : détail sur les biais de sélection) ;

<sup>23</sup> D'un point de vue terminologique, on peut considérer de façon simplifiée que l'évaluation de la « fiabilité » des résultats doit répondre à la question : « les performances obtenues sont-elles bien les « vraies » performances qui sont celles au sein de la population répondant aux critères d'inclusion de l'étude ? » ; et celle de l'applicabilité en vie réelle répond à la question : « les résultats de performances issus de l'étude réalisée sont-ils bien transposables aux patients visés par le test en vie réelle ? ».

- en outre, il existe des points d'incohérence dans les critères, qui interrogent également quant à la possibilité d'obtention de niveaux de détection élevés, parmi lesquels le fait de cibler des patients présentant des « symptômes évocateurs d'une infection grippale » pour rechercher le VRS, ou de spécifier que, pour être inclus, les patients doivent se présenter « dans les deux jours ou plus de sept jours » après l'apparition des symptômes pour la recherche des virus grippaux ou du VRS [la pertinence d'exclure les patients se présentant entre trois et six jours après l'apparition des symptômes, et *a contrario* d'inclure ceux se présentant au-delà de sept jours, interroge fortement] ;
- d'autres éléments impactent notablement la confiance possible en la fiabilité des résultats tels que, si l'on se réfère au protocole de l'étude, l'obtention d'une sensibilité de détection du VRS proche de 100 % sans avoir en pratique sélectionné (uniquement) des enfants et en ayant inclus les patients sur la base de « symptômes évocateurs d'une infection grippale » (cf. ci-dessus) ;
- d'un point de vue applicabilité en vie réelle, il faut relever que, interrogé par la HAS sur le(s) site(s) d'inclusion des patients, le laboratoire a répondu qu'il s'agissait de deux laboratoires de biologie médicale américains [où les patients n'avaient donc *a priori* pas d'examen clinique] et d'un service d'urgences en Chine, ce qui interroge sur la transposabilité des résultats à des patients reçus en consultation médicale en cabinet de ville en France ;
- enfin, les effectifs de patients testés sont faibles, et le nombre de cas positifs très faible, avec :
  - pour la grippe, 334 patients testés dont 78 positifs pour la grippe A et 53 positifs pour la grippe B,
  - pour le VRS, 289 patients testés dont 66 positifs pour le VRS.

### C) Test triplex « COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® » (AAZ)

Pour ce qui est des performances affichées dans la notice de son test triplex, le laboratoire AAZ a précisé que ces performances ont été obtenues de façon rétrospective sur des échantillons sélectionnés ayant des charges virales élevées pour les échantillons positifs.

En revanche, il a été transmis à la HAS des données prospectives de performances diagnostiques recueillies pour ce test en temps réel au cours de l'avancement de l'évaluation. Ces données sont issues de deux études, une menée dans les services d'urgences des hôpitaux de Bondy et de Monaco, dans le cadre d'une étude observationnelle nommée VIGIL, et une menée aux urgences du CHR d'Orléans.

#### → Données issues de l'étude VIGIL

##### **Protocole de l'étude (principaux éléments)**

L'étude nommée VIGIL est une étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique dont le titre long est « Observatoire national de la prise en charge des jeunes enfants, indications des tests diagnostiques de détection du SARS-CoV-2 ». L'objectif principal initial de cette étude était de « décrire la prise en charge des jeunes enfants par les pédiatres ambulatoires et urgentistes afin de définir au mieux les indications des tests diagnostiques du SARS-CoV-2 ». En octobre 2022, un amendement au protocole a introduit en objectif secondaire un recueil de données relatif au test COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® du laboratoire AAZ, avec deux volets d'étude :

- la détermination des performances de ce test triplex (appelé plus bas volet « Performances ») dans deux services d'urgences hospitalières utilisant en routine les PCR multiplex (servant de test de référence), en pratique les services d'urgences des hôpitaux de Bondy et de Monaco ;

- l'utilisation du test triplex en fonction des signes cliniques en médecine ambulatoire (pédiatres ambulatoires et médecins généralistes) (appelé plus bas volet « Utilité clinique »).

Le protocole indique que 150 pédiatres ambulatoires, 50 médecins généralistes et 100 services de pédiatrie sont de potentiels investigateurs de l'étude. La population cible répondant aux critères d'inclusion correspond à tout enfant < 15 ans « à qui des tests diagnostiques du SARS-CoV-2 sont prescrits », sans plus de précision. Il n'y a pas d'éléments de méthodologie de mise en œuvre des inclusions renseignés.

### **Performances diagnostiques estimées chez les patients inclus aux urgences des hôpitaux de Bondy et de Monaco (volet « Performances » de l'étude VIGIL)**

Des résultats de performances diagnostiques du test triplex (*versus* PCR multiplex), obtenus à partir des données de 193 patients inclus dans les services d'urgences susmentionnés, ont été transmis à la HAS. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 5 et montrent en résumé :

- une spécificité excellente, estimée à 100 %, pour la grippe A comme pour le VRS ;
- une sensibilité assez bonne pour la grippe A, estimée en moyenne à 85 % avec une borne basse de l'IC95 % à 72 % ;
- une sensibilité très modeste pour le VRS, estimée en moyenne à 75 % pour le VRS avec une borne basse d'IC95 % à 63 % ;
- l'absence de performances calculables pour la grippe B [pas de circulation de grippe B au moment du recueil de données - seulement trois patients positifs].

Tableau 5. Performances diagnostiques du test COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® rapportées par l'étude VIGIL (inclusions des patients dans les services des urgences des hôpitaux de Bondy et Monaco) (n=193 patients).

| Triplex   | PCR+<br>n | PCR-<br>n | Sensibilité<br>IC95 % | Spécificité<br>IC95 % |
|-----------|-----------|-----------|-----------------------|-----------------------|
| Grippe A+ | 41        | 0         | 85,4 %                | 100 %                 |
| Grippe A- | 7         | 145       | (72,2-93,9)           | (97,5-100)            |
| VRS+      | 51        | 0         | 75,0 %                | 100 %                 |
| VRS-      | 17        | 120       | (63,0-84,7)           | (97,0-100)            |

### **➔ Données issues d'une étude réalisée aux urgences pédiatriques du CHR d'Orléans**

#### **Protocole de l'étude (principaux éléments)**

Une autre étude prospective a été réalisée au service des urgences du CHR d'Orléans, avec pour objectif de réaliser l'« évaluation de la facilité d'utilisation/praticabilité et des performances du test triplex antigénique AAZ pour détecter le SARS-COV-2, la grippe et le VRS sur des échantillons d'origine nasale chez des enfants inclus prospectivement ». La population cible répondant aux critères d'inclusion indiqués dans le protocole correspond aux enfants se présentant aux urgences du CHR d'Orléans avec des symptômes d'infection respiratoire haute indiquant de réaliser un test COVID par RT-PCR.

L'étude a inclus 237 patients testés, dont environ 220 ont pu être inclus dans l'analyse. Les estimations de performances diagnostiques calculées par la HAS par méthode binomiale exacte (logiciel R, v 4.1.2) sur la base des données individuelles transmises sont présentées dans le Tableau 6 ci-dessous. Elles montrent en résumé :

- une spécificité excellente, estimée en moyenne à 98 % pour la grippe A et 100 % pour le VRS ;

- une très bonne sensibilité pour la grippe A<sup>24</sup>, estimée en moyenne à 89 % avec une borne basse de l'IC95 % à 80 % ;
- une sensibilité très modeste pour le VRS, estimée en moyenne à 73 % pour le VRS avec une borne basse d'IC95 % à 58 % ;
- pas de performances calculables pour la grippe B.

Tableau 6. Performances diagnostiques du test COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® issues d'une étude réalisée dans le service des urgences du CHR d'Orléans (n=237 patients).

| Triplex           | PCR+<br>n | PCR-<br>n | Sensibilité<br>IC95 % | Spécificité<br>IC95 % |
|-------------------|-----------|-----------|-----------------------|-----------------------|
| Grippe ≈ Grippe A | 74        | 3         | 89 %                  | 98 %                  |
| Grippe ≈ Grippe A | 9         | 135       | (80-95)               | (94-99)               |
| VRS+              | 33        | 0         | 73 %                  | 100 %                 |
| VRS-              | 12        | 177       | (58-85)               | (98-100)              |

➔ **Synthèse des données de performances rapportées pour le test triplex AAZ (données de l'étude VIGIL de Bondy et Monaco, ainsi que celles du CHR d'Orléans) et interprétation de ces résultats**

La HAS dispose en résumé de deux études, dont les effectifs sont faibles (environ 200 patients par étude, donc autour de 400 patients au total), réalisées toutes deux en milieu hospitalier, aux urgences des hôpitaux de Bondy/Monaco d'une part et du CHR d'Orléans d'autre part. Les résultats entre les deux études sont cohérents et montrent, en combinant les deux études :

- une excellente spécificité à la fois pour la grippe A et le VRS (> 98 %) ;
- une bonne sensibilité pour la détection de la grippe A, puisqu'en moyenne de l'ordre de 85-90 %, avec des bornes inférieures d'IC95 % entre 72 et 80 %, donc un niveau de sensibilité de détection nettement supérieur aux valeurs rapportées par Mercks *et al.* pour les TROD à lecture visuelle chez l'enfant (sensibilité moyenne de 61 %, avec 56 % en borne basse de l'IC95 %) ;
- l'incapacité à pouvoir déterminer les performances de détection de la grippe B puisqu'elle ne circulait quasiment pas au moment du recueil de données ;
- une assez mauvaise sensibilité de détection du VRS, en moyenne de l'ordre de 70-75 % avec des bornes inférieures d'IC95 % autour de 60 %, donc une sensibilité de l'ordre de celles rapportées dans la littérature.

Comme pour le test triplex BIOSYNEX, la sensibilité de détection du virus de la grippe A nettement supérieure aux données rapportées dans des méta-analyses amène à devoir s'assurer de la rigueur des modalités d'obtention des résultats, et de leur applicabilité/transposabilité en vie réelle. Or, la HAS émet à ce niveau des réserves importantes, notamment pour les raisons suivantes :

- les patients inclus sont mal définis/identifiés. En effet :
  - le protocole de l'étude VIGIL a pour principal critère d'inclusion « enfant < 15 ans auquel est prescrit un test diagnostique du SARS-CoV-2 » ce qui correspond vraisemblablement au critère d'inclusion de la version initiale du protocole VIGIL initial mais est inadapté à l'étude d'un test combiné COVID/grippe/VRS ;

<sup>24</sup> Dans les calculs de performances du CHR Orléans, les performances de détection de la « grippe » ont été assimilées aux performances de la seule grippe A compte tenu de la quasi-absence de la grippe B au moment du recueil de données.

- en pratique, la présentation des résultats de l'étude VIGIL (*cf.* volet « utilité clinique » plus bas) suggère que les patients ont été inclus sur la base de la présence de certains symptômes précis qui sont : « dyspnée/*wheezing* », « laryngite », « otite » ou « fièvre sans aucun des trois symptômes précédents », ce qui n'est pas superposable avec le critère d'inclusion du protocole ;
- le protocole de l'étude du CHR d'Orléans dit cibler les patients se présentant aux urgences du CHR avec des « symptômes d'infection respiratoire haute », ce qui en plus d'être imprécis semble peu approprié à l'étude d'un test qui recherche des virus responsables (notamment) d'infections respiratoires basses ;
- suite à une demande de précisions de la HAS quant au tableau clinique des patients inclus dans cette étude du CHR d'Orléans, il lui a été répondu que l'inclusion des patients avait en fait reposé sur la présence de « deux des symptômes suivants : dyspnée, toux, fièvre, apathie ou refus d'alimentation, *wheezing* ». Or, ce critère d'inclusion ne correspond ni à celui prévu dans le protocole de l'étude de ce CHR, ni à celui du protocole de l'étude VIGIL.

La HAS souligne que le fait de mal définir les critères d'inclusion d'une étude de performances diagnostiques, et en particulier de mal identifier la population cible de ce test, a pour conséquence péjorative importante de ne pas pouvoir dire à quelle population s'appliquent réellement les performances calculées pour le test, et donc de poser un problème d'applicabilité en vie réelle.

- il n'y a pas de consécutive des inclusions, ce qui induit un risque de biais de sélection car les investigateurs peuvent alors tendre « naturellement » à inclure les sujets dont les symptômes sont les plus évocateurs d'un diagnostic et/ou les plus sévères, d'autant plus si les critères d'inclusion sont mal définis. Or, ce type de sélection biaisé est favorable à une surestimation de la sensibilité du test évalué ;
- les deux études posent un problème de transposabilité de leurs résultats en vie réelle en médecine de ville du fait de leur réalisation dans un autre contexte, qui est celui des urgences hospitalières. En effet, dans leur globalité, les patients reçus aux urgences ont des profils symptomatologiques plus sévères que ceux reçus en cabinet de ville. En l'occurrence, certains patients peuvent même avoir été adressés par un médecin de ville ayant jugé d'un risque de gravité de l'infection. Or, une symptomatologie sévère est généralement associée à une excrétion virale élevée donc à une surestimation de la sensibilité qui serait obtenue en ville. Pour illustration dans le cas présent, la HAS souligne que cet écart de sensibilité a déjà pu être observé pour la version simplex COVID du dispositif intégré AAZ (test appelé COVID-VIRO ALL IN®) pour laquelle les performances de détection du SARS-CoV-2 ont fait l'objet d'études dans deux contextes différents, dont les résultats sont publiés, et qui montrent des sensibilités de détection très différentes. En effet :
  - étudiée chez 124 patients [adultes + enfants] (dont 119 inclus dans l'analyse) inclus au CHR d'Orléans (selon un protocole similaire à celui du test triplex), la sensibilité du test COVID-VIRO ALL IN® sur prélèvement nasal réalisé par un professionnel de santé, et calculée *versus* PCR sur prélèvement nasopharyngé, a été estimée à 93,0 % (IC95 % : 81,4 %-97,6 %),
  - étudiée dans une population de patients (267 enfants) plus proche de l'utilisation ciblée en vie réelle, avec une partie des patients inclus en cabinet de ville et une certaine proportion des tests réalisés en autoprélèvement par l'enfant [mode de prélèvement revendiqué par le fabricant pour ce test], la sensibilité moyenne rapportée a été estimée à 70,4 % (IC95 % : 59,2 %-80,0 %), donc nettement inférieure à celle obtenue en milieu hospitalier, et avec des IC95 % qui ne se recoupent même pas entre les deux contextes d'études.

Enfin, la HAS souligne :

- la faiblesse des effectifs des études, puisqu'ils se limitent en regroupant les deux études à environ 400 patients dont une centaine de cas de grippe et une centaine de cas d'infections à VRS au total ;
- l'absence de données pour la grippe B, explicable par la période de recueil des données, mais limitante pour une utilisation du test en vie réelle.

### 3.2.3. Synthèse des données de performances diagnostiques disponibles

En résumé, concernant les performances diagnostiques des TROD COVID/grippe/VRS :

- la HAS n'a pas identifié d'études de performances publiées réalisées avec ce type de TROD triplex ;
- à défaut de données de performances publiées pour les TROD triplex, la HAS a :
  - d'une part étudié les performances des TROD VRS simplex, celles des TROD grippe ayant déjà été étudiées dans le cadre des TROD duplex (cf. plus haut). La spécificité de ces TROD apparaît excellente ( $\geq 98\%$ ), mais la sensibilité modeste chez l'enfant (76 %) et très mauvaise chez l'adulte (18 %). Comme les TROD grippe, les TROD VRS semblent donc générer très peu de résultats faux-positifs mais beaucoup de faux-négatifs ;
  - d'autre part contacté trois laboratoires fournisseurs de tests triplex, pour lesquels les notices montrent des niveaux de sensibilité très élevés et très supérieurs à ceux rapportés dans la littérature pour la détection du VRS et des virus grippaux (sensibilité comprise entre 81 et 100 % pour la recherche des virus grippaux, et entre 95 et 100 % pour le VRS tous tests triplex confondus). Il leur a été demandé s'ils disposaient des données détaillées justifiant de ces performances, en particulier de données obtenues prospectivement chez des patients :
    - un laboratoire (CERTEST) a répondu qu'il ne dispose que de données rétrospectives,
    - un laboratoire (BIOSYNEX) a transmis un rapport d'étude prospective dont les résultats sont ceux affichés dans la notice, soit des niveaux de sensibilité de détection pour les virus grippaux et le VRS très supérieurs à ceux rapportés dans la littérature,
    - un laboratoire (AAZ) a répondu que les performances affichées sur la notice de son test reposent sur des données rétrospectives obtenues sur des prélèvements sélectionnés sur la base de charges virales élevées (pour les prélèvements positifs), mais a transmis par ailleurs des résultats obtenus prospectivement dans le cadre de deux études. Ces études montrent des niveaux de sensibilité nettement inférieurs à ceux affichés sur la notice, mais la sensibilité de recherche de la grippe A reste très supérieure aux données de la littérature.

La HAS rappelle que la mesure des performances diagnostiques d'un test antigénique sur des prélèvements sélectionnés en connaissance de leur charge virale tend à surestimer la sensibilité de ces tests en comparaison de celle réellement observée en vie réelle.

- l'analyse des modalités d'obtention des résultats de sensibilité inhabituellement élevés rapportés par les laboratoires commercialisant des tests triplex en France a conduit la HAS à émettre des réserves importantes quant à leur fiabilité et/ou applicabilité et transposabilité en vie réelle (typiquement en consultation de cabinet de ville) pour les principales raisons suivantes : population cible mal définie (symptomatologie, âge...), données obtenues aux urgences hospitalières alors que le contexte ciblé est la consultation en médecine de ville, non-respect de certains standards méthodologiques essentiels, effectifs très faibles au regard de la taille de la population cible théorique ;

- la HAS souligne enfin que la population cible théorique des tests triplex pourrait inclure tous les enfants (voire les adultes pour le TROD BIOSYNEX, puisque ce laboratoire n'a pas mis de critère d'âge dans son étude clinique de performances) qui consultent un médecin généraliste ou pédiatre en cabinet de ville avec des symptômes d'infection respiratoire en période hivernale, soit en vie réelle la grande majorité des enfants voire tous les jeunes enfants en hiver. Sur cette base, les effectifs des études menées par les laboratoires BIOSYNEX et AAZ apparaissent extrêmement faibles au regard de la population possiblement ciblée.

### 3.3. Utilité clinique (échelon individuel) et impact populationnel des TROD COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en ville

#### 3.3.1. Préambule

La HAS rappelle qu'il n'y a pas actuellement de traitement antiviral spécifique des infections à VRS, et que le Tamiflu® est à ce jour considéré comme présentant un SMR insuffisant pour une utilisation en traitement curatif de la grippe (cf. partie « Généralités»). Sur ces bases, l'utilité clinique de la recherche antigénique des virus grippaux et/ou du VRS en matière d'amélioration de la prise en charge du patient lui-même n'apparaît pas aller de soi.

#### 3.3.2. Résultats de l'analyse des données de la littérature

##### Place de la recherche antigénique des virus grippaux et/ou du VRS, associée ou non à celles du SARS-CoV-2, dans les recommandations de bonnes pratiques professionnelles (RBP)

La HAS s'est interrogée sur la place des TROD recherchant un ou plusieurs des virus concernés par la présente évaluation à l'heure actuelle dans les recommandations professionnelles de stratégie diagnostique et/ou de prise en charge des IRA, avec un focus fait sur la grippe et la bronchiolite. L'objectif était de voir si ces TROD ont à l'heure actuelle une utilité « reconnue » à l'échelon individuel ou populationnel par des agences de santé ou sociétés savantes notamment, qui auraient amenées ces dernières à les intégrer dans la stratégie diagnostique ou plus globalement de prise en charge qu'elles recommandent pour ces infections.

A cet effet, les recherches (e) et (f) ont été menées. Les principaux éléments issus de l'analyse des RBP conservées à l'issue du processus de sélection sont détaillées dans les tableaux en Annexe 2 et Annexe 3, et synthétisés ci-dessous.

On relèvera qu'aucune RBP ne mentionnait les TROD combinés de type COVID/grippe ou COVID/grippe/VRS.

##### TROD grippe

Ont été identifiées et retenues pour analyse quatre RBP, qui sont (cf. Annexe 2) :

- une RBP française, émanant de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie [SP2A] (2014) ;
- deux RBP américaines, émanant des CDC (2016) et de l'IDSA (2019) ;
- une RBP espagnole très récente (2023), émanant d'un *consortium* de cinq sociétés savantes, dont trois dédiées à l'infectiologie.

La SP2A recommande l'utilisation des TROD grippe si « *des conséquences immédiates peuvent être tirées du résultat positif pour l'enfant et son entourage* » et mentionne comme conséquence immédiate possible de permettre une prescription précoce de Tamiflu® dans certaines situations.

Les RBP américaines soulignent la mauvaise sensibilité des TROD antigéniques, en particulier sans instrument de lecture [en cohérence avec l'exigence de sensibilité > 80 % posée en 2017 par la FDA auprès des industriels de DMDIV, cf. page 22]. Sur cette base :

- le CDC considère que le résultat d'un TROD grippe ne doit pas déterminer la prescription d'un traitement antiviral s'il est jugé cliniquement d'intérêt, et que réaliser ces tests n'apparaît pas pertinent pour poser un diagnostic de grippe chez les patients ambulatoires [donc les patients consultant en ville] qui présentent des symptômes évocateurs de cette infection, et ce en période d'épidémie grippale ;
- l'IDSA recommande que ces tests ne soient réalisés chez les patients ambulatoires présentant un syndrome grippal sans risque de complication que s'ils sont susceptibles de modifier la prise en charge de ces patients, c'est-à-dire notamment d'influencer la prescription ou non d'un traitement antiviral et/ou de réduire l'utilisation d'antibiotiques inutiles et/ou de conduire à la prescription d'une chimioprophylaxie pour les contacts familiaux à haut risque. Cependant, elle ne précise pas les contextes où ces tests seraient effectivement « *susceptibles de modifier cette prise en charge* ». La société savante recommande par ailleurs de rechercher les virus grippaux chez les patients ambulatoires qui présentent un syndrome grippal et sont à risque de grippe grave, mais sans préciser si cette recherche peut reposer sur un TROD ou si elle doit être réalisée avec technique plus performante.

La RBP espagnole considère que les tests antigéniques de recherche grippale doivent être réservés aux situations où des tests moléculaires rapides ne sont pas disponibles, sans plus de précision sur les contextes qui justifient selon elle une recherche grippale. Elle précise que cette recherche ne devrait être réalisée que si les symptômes sont apparus depuis moins de 24-48 heures.

## TROD VRS

Ont été retenues six RBP (cf. Annexe 3), qui sont :

- une RBP française, publiée par la HAS en 2019 ;
- une RBP anglaise, publiée en 2015 et actualisée en 2021 par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ;
- une RBP italienne publiée en 2014 par les *Italian Scientific Pediatric Societies* réunies en *consortium* ;
- deux RBP américaines publiées respectivement en 2019 et 2014 par l'*American society for microbiology* (ASM) et l'*American Academy of Pediatrics* ;
- une RBP canadienne, publiée en 2014 et actualisée en 2021 par la *Canadian Paediatric Society*.

De manière générale, dans ces RBP, il est considéré que la recherche du VRS, quelle que soit la technique de recherche (tests antigéniques mais également techniques moléculaires) est inutile aussi bien pour poser le diagnostic de bronchiolite, qui est clinique, que pour la prise en charge du patient, qui ne dépend pas du virus causal.

En pratique, les seuls intérêts attribués à ces tests sont la possibilité de les utiliser pour un suivi épidémiologique de l'infection et pour faire du *cohorting* à l'hôpital [ce qui est hors du champ « en ville » de l'évaluation]. La RBP italienne mentionne un intérêt potentiel pour éviter une prescription d'antibiotiques.

A noter que l'ASM souligne la mauvaise sensibilité des TROD VRS et qu'elle recommande en conséquence que, si un clinicien souhaite avoir recours à ce type de test, le laboratoire l'informe préalablement de l'existence de technologies plus récentes plus performantes à privilégier pour faire la recherche de ce virus.

### Utilité clinique et impact populationnel de la recherche antigénique des virus grippaux et/ou du VRS, associée ou non à celles du SARS-CoV-2, selon deux méta-analyses

La sélection documentaire réalisée sur critères explicites à l'issue de la recherche (c) [cf. partie Méthodes du rapport] a conservé deux méta-analyses, toutes deux très récentes (2019 et 2022) s'intéressant à l'utilité clinique de la recherche rapide de certains virus respiratoires, mais recherchés seuls, par des TROD simplex. Les revues systématiques sur lesquelles reposent ces méta-analyses montrent que la grande majorité des études disponibles pour documenter l'utilité clinique et l'impact populationnel des recherches antigéniques de virus respiratoires ne portent que sur les TROD grippe, qu'elles sont conduites aux urgences et que le seul critère de jugement étudié qui soit applicable à la ville est l'impact des tests de recherche rapide de virus respiratoires sur le taux de prescription d'antibiotiques (les autres critères sont d'ordre hospitalier).

La **méta-analyse de Brigadoi et al. (2022)** (22) s'est intéressée à mesurer l'impact populationnel de l'utilisation des tests rapides de diagnostic étiologique des infections respiratoires chez les enfants, sur la base de plusieurs critères de jugement dont le taux de prescription d'antibiotiques. Pour ce qui concerne les TROD grippe, appelés RIDT dans la littérature pour *rapid influenza diagnostic test*, la méta-analyse montre, sur la base de 21 études, principalement conduites aux urgences :

- une réduction significative du taux de prescription d'antibiotiques quand le résultat du TROD grippe est positif *versus* quand il est négatif (OR=0,35 ; IC95 % 0,21-0,57 ; p<0,0001) ;
- mais pas de diminution significative de prescription d'antibiotiques si l'on compare le fait d'intégrer un TROD grippe au diagnostic *versus* « se limiter » au diagnostic clinique (OR=0,64 ; IC95 % 0,36-1,15 ; p=0,14 ; I<sup>2</sup>=95 %).

Pour ce qui est des TROD VRS, seuls deux articles d'impact populationnel d'utilisation de ces TROD sur la prescription d'antibiotiques ont été identifiés par la revue systématique sur laquelle repose la méta-analyse, et ils ne montraient aucune différence sur les taux de prescription d'antibiotiques entre les patients testés positifs et ceux testés négatifs.

La **méta-analyse de Lee et al. (2019)** (23) s'est intéressée à l'impact des TROD grippe sur la prise en charge des patients (adultes et enfants confondus), incluant l'impact populationnel sur la prescription d'antibiotiques. Cette méta-analyse distingue dans ses calculs les essais randomisés et non randomisés. Toutes ces études ont été dans leur grande majorité conduites aux urgences.

Les sept essais contrôlés randomisés n'ont montré aucun effet sur la prescription d'antibiotiques (RR<sup>25</sup> 0,97 ; IC95 % 0,82 à 1,15 ; I<sup>2</sup>=70 %) en utilisant un TROD grippe en comparaison de la prise en charge standard (diagnostic clinique). Dans le détail, pris individuellement, sur ces sept essais randomisés, cinq ont estimé qu'il n'y avait pas d'effet, un qu'il y avait une diminution statistiquement significative, et un a rapporté une augmentation significative. Par ailleurs, une analyse secondaire (réalisée à partir de trois des essais randomisés) n'a pas retrouvé d'une part d'effet significatif des TROD grippe sur la prescription d'antibiotiques si l'on compare les patients ayant un résultat positif *versus* ceux dont le résultat est négatif (RR 0,63 ; IC95 % 0,32 à 1,22 ; I<sup>2</sup>=64 %), ni d'autre part d'augmentation de la prescription d'antibiotiques chez les patients ayant un test négatif (RR 1,02 ; IC95 % 0,85 à 1,23 ; I<sup>2</sup>=0 %).

<sup>25</sup> RR : risque relatif.

Sur les cinq études non randomisées qui s'intéressent à la prescription d'antibiotiques, quatre ont rapporté des réductions significatives de prescription d'antibiotiques chez les patients testés *versus* non testés, et la méta-analyse montre une forte association entre l'utilisation du TROD et la réduction de la prescription d'antibiotiques, néanmoins avec un fort niveau d'hétérogénéité statistique (RR 0,64 ; IC95 % 0,48 à 0,86 ; I<sup>2</sup>=81 %).

## Synthèse

La recherche de la littérature synthétique et l'étude de deux méta-analyses sélectionnées sur critères explicites (*cf.* Méthode) ont montré que la plupart des études étudiant l'utilité clinique et l'impact populationnel des recherches antigéniques de virus respiratoires ont été réalisées aux urgences, et que le seul critère de jugement applicable à la ville y est l'impact des tests de recherche rapide de virus respiratoires sur la prescription d'antibiotiques. En pratique, ces méta-analyses comparent :

- le taux de prescription d'antibiotiques si le TROD grippe a été utilisé pour poser le diagnostic de grippe *versus* « seulement » le diagnostic clinique classique. Cette comparaison conclut à une absence de différence significative aussi bien dans la méta-analyse de Brigadoi *et al.* que dans celle de Lee *et al.* si on considère pour cette dernière uniquement les études contrôlées randomisées, qui sont de plus haut niveau de preuve que les études non randomisées ;
- le taux de prescription d'antibiotiques si le résultat du TROD est positif *versus* un résultat négatif. Pour cette comparaison, la méta-analyse de Brigadoi *et al.* rapporte une différence significative alors que celle de Lee *et al.* sur essais randomisés seulement non.

Au global, cette étude de méta-analyses ne permet pas de démontrer un impact évident de l'utilisation des TROD grippe sur la prescription d'antibiotiques, voire pas d'impact du tout si on se limite aux essais les plus rigoureusement conduits (essais contrôlés randomisés).

### 3.3.3. Résultats d'une étude prospective transmis pour le test COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® (AAZ)

A date de l'audition du pédiatre exerçant en ville qui a participé au recueil de données sur le test COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® en tant qu'investigateur de l'étude VIGIL (*cf.* partie 3.3.4 pour les conclusions de cette audition), la HAS et ce médecin disposaient tous deux de résultats intermédiaires issus de cette étude alors en cours, documentant les taux de détection virale par ce TROD triplex en fonction des signes cliniques présentés par le patient se présentant en consultation.

Ces résultats correspondent à ceux datés du 09/01/23 dans le Tableau 7 ci-dessous. Ils portent chez 4 452 patients inclus en consultation de pédiatrie ambulatoire dans le cadre de l'étude VIGIL à partir desquels ont été calculés des taux de positivité du test triplex pour le VRS, les virus influenza A et B et le SARS-CoV2 en fonction de différents symptômes cliniques, qui étaient distingués ainsi : *wheezing*<sup>26</sup> +/- dyspnée, otite sans *wheezing* ni dyspnée, laryngite sans *wheezing* ni dyspnée, ou fièvre sans aucun des symptômes précédemment cités. On observe que 52,6 % des patients testés pendant la période de recueil de données avec le test triplex, en présence de symptômes de type *wheezing*/dyspnée, d'otite, de laryngite ou encore de présence de fièvre sans aucun des symptômes précédents, ont présenté une recherche positive pour l'un des quatre virus (VRS, virus grippal A ou B, ou SARS-CoV-2). Or, selon le pédiatre auditionné, ce dernier résultat implique que le test triplex présente une utilité clinique pour les 52,6 % qui ont été testés positifs, et ce pour les différentes raisons explicitées dans la partie suivante (3.3.4).

<sup>26</sup> Le terme « *wheezing* » est un terme anglais couramment utilisé en langage médical pour désigner un sifflement respiratoire.

A noter que le Tableau 7 ci-dessous présente en fait plus largement les données qui ont été progressivement transmises à la HAS au fil de l'étude, entre le 28 novembre 2022 et le 09 janvier 2023, car la HAS en tire deux conclusions qu'elle trouve intéressantes, à savoir :

- que ces données reflètent bien les vagues épidémiques de bronchiolite et de grippe de cet hiver 2022-2023, et illustrent que le SARS-CoV-2 et le virus de la grippe B ont très peu circulé pendant la période de recueil des données (globalement d'octobre 2022 à janvier 2023) par rapport au VRS et au virus de la grippe A ;
- et qu'ils illustrent bien la concordance entre certains symptômes et certaines étiologies virales en particulier lorsqu'ils sont en phase épidémique (*wheezing*/dyspnée et VRS, fièvre inexpliquée et virus grippaux), ainsi que le fait qu'en revanche aucune symptomatologie n'est spécifique d'un des virus recherchés.

**Tableau 7. Résultats de l'étude VIGIL : taux de détection du VRS, des virus grippaux et du SARS-CoV-2 par le test COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® du laboratoire AAZ en fonction des symptômes présentés par les patients.**

|   | SARS+                       | VRS+                          | Grippe A+                     | Grippe B+                   | Total positivité                |
|---|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>28/11/2022</b>   |                             |                               |                               |                             |                                 |
| <i>Wheezing</i> ± dyspnée   | 1,8 %<br>(11/609)           | 52,5 %<br>(320/609)           | 2,8 %<br>(17/608)             | /                           |                                 |
| Otite (pas de <i>wheezing</i> et pas de dyspnée)                                  | 1,4 %<br>(2/147)            | 24,5 %<br>(36/147)            | 9,4 %<br>(14/149)             | 0,7 %<br>(1/147)            |                                 |
| Laryngite (pas de <i>wheezing</i> , pas de dyspnée et pas d'otite)                | 0,9 %<br>(1/117)            | 11,4 %<br>(13/114)            | 11,1 %<br>(13/117)            | 2,6 %<br>(3/117)            |                                 |
| Fièvre (pas de <i>wheezing</i> , pas de dyspnée, pas d'otite et pas de laryngite) | 3,5 %<br>(24/687)           | 14,8 %<br>(99/671)            | 15,7 %<br>(108/688)           | 1,2 %<br>(8/669)            |                                 |
| <b>Total positivité</b>   | <b>2,5 %<br/>(39/1 587)</b> | <b>30,2 %<br/>(473/1 568)</b> | <b>9,6 %<br/>(152/1 590)</b>  | <b>0,8 %<br/>(12/1 557)</b> | <b>42,5 %<br/>(676/1 590)</b>   |
| <b>09/12/2022</b>   |                             |                               |                               |                             |                                 |
| <i>Wheezing</i> ± dyspnée   | 2,4 %<br>(20/826)           | 49 %<br>(404/825)             | 5 %<br>(41/826)               | 0,4 %<br>(3/812)            |                                 |
| Otite (pas de <i>wheezing</i> et pas de dyspnée)                                  | 1,4 %<br>(3/221)            | 18,4 %<br>(41/223)            | 12,8 %<br>(29/226)            | 0,5 %<br>(1/222)            |                                 |
| Laryngite (pas de <i>wheezing</i> , pas de dyspnée et pas d'otite)                | 0,6 %<br>(1/170)            | 13,8 %<br>(23/167)            | 14,5 %<br>(25/172)            | 2,9 %<br>(5/172)            |                                 |
| Fièvre (pas de <i>wheezing</i> , pas de dyspnée, pas d'otite et pas de laryngite) | 3,6 %<br>(41/1 151)         | 11,8 %<br>(134/1 131)         | 23,4 %<br>(273/1 169)         | 2,5 %<br>(28/1 134)         |                                 |
| <b>Total positivité</b>   | <b>2,8 %<br/>(67/2 411)</b> | <b>25,5 %<br/>(608/2 388)</b> | <b>15,2 %<br/>(370/2 437)</b> | <b>1,6 %<br/>(37/2 383)</b> | <b>44,4 %<br/>(1 082/2 437)</b> |
| <b>20/12/2022</b>   |                             |                               |                               |                             |                                 |
| <i>Wheezing</i> ± dyspnée   | 2,4 %<br>(23/962)           | 44,6 %<br>(428/959)           | 8,7 %<br>(84/963)             | 0,5 %<br>(5/944)            |                                 |
| Otite (pas de <i>wheezing</i> et pas de dyspnée)                                  | 1,3 %<br>(4/307)            | 14,5 %<br>(44/304)            | 24,6 %<br>(77/313)            | 0,3 %<br>(1/306)            |                                 |
| Laryngite (pas de <i>wheezing</i> , pas de dyspnée et pas d'otite)                | 1,7 %<br>(4/232)            | 10 %<br>(23/229)              | 24,9 %<br>(59/237)            | 3,8 %<br>(9/235)            |                                 |

|   | SARS+                              | VRS+                                | Grippe A+                             | Grippe B+                         | Total positivité                      |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Fièvre (pas de <i>wheezing</i> , pas de dyspnée, pas d'otite et pas de laryngite) | 3,1 %<br>(56/1 804)                | 8,6 %<br>(153/1 771)                | 35,7 %<br>(652/1 824)                 | 3,3 %<br>(58/1 780)               |                                       |
| <b>Total positivité</b>   | <b>2,7 %</b><br><b>(91/3 360)</b>  | <b>19,8 %</b><br><b>(656/3 318)</b> | <b>25,8 %</b><br><b>(877/3 394)</b>   | <b>2,2 %</b><br><b>(73/3 321)</b> | <b>50 %</b><br><b>(1 697/3 394)</b>   |
| <b>09/01/2023</b>   |                                    |                                     |                                       |                                   |                                       |
| <i>Wheezing</i> ± dyspnée   | 2,5 %<br>(27/1 095)                | 41,5 %<br>(454/1 093)               | 11,4 %<br>(126/1 101)                 | 1,2 %<br>(13/1 076)               |                                       |
| Otite (pas de <i>wheezing</i> et pas de dyspnée)                                  | 1,2 %<br>(5/413)                   | 12,2 %<br>(50/410)                  | 28,9 %<br>(121/419)                   | 1,9 %<br>(8/412)                  |                                       |
| Laryngite (pas de <i>wheezing</i> , pas de dyspnée et pas d'otite)                | 2,1 %<br>(6/291)                   | 8,7 %<br>(25/287)                   | 29,5 %<br>(87/295)                    | 6,5 %<br>(19/294)                 |                                       |
| Fièvre (pas de <i>wheezing</i> , pas de dyspnée, pas d'otite et pas de laryngite) | 2,7 %<br>(68/2 536)                | 6,7 %<br>(167/2 494)                | 39,3 %<br>(1 008/2 562)               | 5,3 %<br>(133/2 506)              |                                       |
| <b>Total positivité</b>   | <b>2,5 %</b><br><b>(112/4 408)</b> | <b>16,2 %</b><br><b>(704/4 357)</b> | <b>30,3 %</b><br><b>(1 351/4 452)</b> | <b>4 %</b><br><b>(174/4 360)</b>  | <b>52,6 %</b><br><b>(2 341/4 452)</b> |

### 3.3.4. Position d'un expert auditionné sur l'utilité individuelle et populationnelle des TROD COVID/grippe/VRS chez l'enfant

Le compte-rendu *in extenso* de cette audition (validé par l'expert auditionné) est disponible en Annexe 4 du rapport. La HAS présente ci-dessous uniquement une synthèse des principaux éléments qui documentent selon elle l'utilité clinique (échelon individuel) et l'impact populationnel, les indications et les conditions d'utilisation potentielles d'un TROD triplex COVID/grippe/VRS en médecine de ville (pédiatrie) selon cet expert.

Ainsi, selon cet expert, ce type de TROD présente des utilité clinique et impact populationnel certains, en permettant :

- d'éviter des prescriptions d'antibiotiques inutiles dans les cas où le test triplex est positif, soit 53 % des enfants présentant un *wheezing* et/ou une dyspnée, une otite, une laryngite ou une fièvre (sans aucun des symptômes précédents) selon les résultats de l'étude VIGIL (présentés plus haut) ;
- de faciliter l'adhésion des parents/patients à la non-prescription d'antibiotiques lorsque le test est positif ;
- de rassurer les parents/patients en pouvant « étiqueter » l'origine de l'infection ;
- de pouvoir informer les parents/patients de l'évolution classique de l'infection et ainsi éviter des reconsultations rapides en cabinet médical de ville et/ou des consultations aux urgences ;
- de participer à la décision d'un retour à domicile avec conseils de surveillance plutôt que d'un adressage aux urgences ;
- de pouvoir donner aux parents des conseils de suivi/surveillance susceptibles d'éviter l'évolution vers une bronchiolite sévère (argument spécifique au VRS) ;
- de favoriser de la part des parents/patients le respect des conseils d'isolement et des mesures préventives de contamination de personnes à risque de grippe grave et/ou d'infection à VRS sévère (personnes âgées et enfants < 3 mois notamment).

Concernant les indications et conditions d'utilisation de ce type de TROD :

- la réalisation d'un TROD triplex serait justifiée en présence :
  - d'un syndrome respiratoire fébrile aigu,
  - ou d'une rhinite obstructive (avec ou sans fièvre) chez l'enfant < 3 mois, en expliquant que ce tableau évolue selon lui dans 80 % des cas vers une bronchiolite lorsque le VRS y est associé ;
- d'un point de vue temporalité, un TROD triplex aurait lieu d'être réalisé de quelques heures après l'apparition des symptômes à quatre-cinq jours après cette apparition, en précisant que l'étendue jusqu'à quatre-cinq jours ne se justifie pas par un bénéfice direct pour le patient mais par un intérêt en matière de prévention de contamination des personnes fragiles ;
- concernant l'âge des enfants, ce test aurait lieu selon lui d'être réalisé à partir de l'âge d'un mois (sous réserve d'être anatomiquement faisable, ce qui n'est pas toujours le cas à cet âge-là).

## 4. Consultation du groupe d'experts pluridisciplinaire

Conformément à la méthode prévue pour l'évaluation, la HAS a recueilli la position d'un groupe d'experts pluridisciplinaire comprenant quatre médecins généralistes, trois pédiatres, une gériatre, un infectiologue et un représentant des usagers membre de l'association UFC que Choisir (*cf.* Partie 2).

Les objectifs principaux de la consultation d'un panel de professionnels de santé ayant une expertise relative au diagnostic et à la prise en charge de patients atteints de grippe, bronchiolite ou infection par le SARS-CoV-2 (COVID 19), étaient :

- de recueillir leurs positions quant à l'intérêt médical/utilité clinique potentiels de tests rapides antigéniques (TROD) recherchant les virus grippaux et/ou le VRS en association avec le SARS-CoV-2 pour une utilisation en ville, typiquement au cours d'une consultation en cabinet médical) ;
- et, si une utilité clinique leur était attribuée, de proposer des indications et conditions d'utilisation potentielles pour ces TROD.

La position d'un représentant des usagers apparaissait également indispensable, en particulier pour échanger sur les aspects relatifs à la capacité de ses tests à « rassurer les parents » par l'utilisation de ce type de tests.

Le compte-rendu *in extenso* de cette réunion du groupe de travail est présenté en Annexe 5, et la HAS rapporte ci-dessous une synthèse des principales conclusions issues de cette réunion.

### Préambule

Pour rappel, la HAS considère que l'utilité clinique d'un dispositif réalisant conjointement plusieurs recherches virales conjointes implique nécessairement que chacune de ces recherches virales puisse être considérée comme utile en elle-même. En d'autres termes, il apparaît aller de soi que l'absence d'utilité de la recherche grippale impacte *de facto* celles des TROD duplex et triplex, et que l'absence d'utilité de celle du VRS impacte celle des tests triplex. Pour cette raison, la réflexion du groupe de travail a d'abord porté sur l'utilité des TROD simplex recherchant uniquement les virus grippaux ou le VRS, puis sur celle des TROD duplex et triplex.

### Utilité clinique et impact populationnel de la recherche rapide antigénique des virus grippaux par un « TROD grippe »

Les experts ont exprimé un accord unanime sur les points suivants :

- le diagnostic de grippe est avant tout guidé par le tableau clinique et le contexte épidémique grippal ;
- ce diagnostic ne modifie pas la prise en charge thérapeutique des patients, qui est symptomatique en l'absence à l'heure actuelle de traitement curatif considéré comme ayant un intérêt suffisant pour être pris en charge par la collectivité (SMR insuffisant du Tamiflu®).

Un consensus quasi-unanime a été observé concernant le fait que :

- cette recherche ne présente que peu ou pas d'utilité du point de vue de la diminution des prescriptions d'antibiotiques inutiles, et les deux principaux arguments explicatifs donnés étaient les suivants :
  - la décision de prescrire ou non un antibiotique repose avant toute chose sur le tableau clinique présenté par le patient. Or, il est habituel d'observer et reconnaître des tableaux

cliniques viraux en hiver amenant à ne pas prescrire d'antibiotiques et, en corollaire, à expliquer aux patients/aux parents que les antibiotiques sont inutiles pour guérir ce type d'infection,

- ce n'est pas l'identification d'un (ou même plusieurs) virus qui doit amener à décider de ne pas prescrire d'antibiotiques, mais le degré de certitude à l'égard du risque de présence d'une infection bactérienne, et ce en particulier chez les jeunes enfants.

A noter qu'un expert a cependant souligné que, selon lui, cette recherche pourrait être une aide au diagnostic et à la non-prescription d'antibiotiques pour les jeunes médecins qui n'ont pas encore confiance dans leur diagnostic, et qui ne sont pas encore à l'aise pour justifier aux parents/patients cette non-prescription.

- cette recherche ne présente pas d'utilité évidente pour protéger les personnes à risque d'infection grave d'une contamination par un patient présentant des symptômes d'infection respiratoire aiguë, car ces personnes doivent être protégées si la recherche est positive, mais également si elle est négative. En effet :
  - d'autres virus que les virus grippaux sont dangereux pour ces personnes,
  - cette recherche produit vraisemblablement de nombreux faux-négatifs (qui encouragent les patients à penser qu'ils ne sont pas infectés alors qu'ils le sont).

En regard de ces éléments globalement très consensuels, les experts se sont montrés plus partagés quant au fait d'attribuer ou non *in fine* une utilité clinique ou un impact populationnel à cette recherche. En effet :

- quatre experts ont expliqué que, selon eux, cette recherche peut avoir un impact populationnel du fait de son excellente spécificité qui la rend intéressante lorsqu'elle est positive car elle permet alors de poser le diagnostic de grippe. Ce diagnostic d'une infection bien connue, s'il est fait dès la consultation initiale auprès du médecin de premier recours, pourrait permettre de rassurer les parents et ainsi peut-être d'éviter des reconsultations en cabinet de ville et des consultations aux urgences de la part de parents inquiets face à une fièvre élevée persistante en réalité sans gravité dans la très grande majorité des cas. Ainsi, ce diagnostic posé rapidement pourrait participer à désengorger en partie les urgences et cabinets surchargés en période hivernale, et éviter des attentes inutiles pour les patients/parents, pour en réalité de « simples gripes ». Ils ont néanmoins précisé que ce type de recherche n'apparaîtrait dans tous les cas pas utile pour tous les patients, et qu'il serait nécessaire d'être en mesure de positionner ce test dans une stratégie diagnostique impliquant notamment de parvenir à préciser/définir la ou les population(s) de patients qu'il serait pertinent de tester (tableau clinique et âge notamment). En l'occurrence, il n'est pas apparu de consensus total entre les experts sur la population cible potentielle mais il a été globalement conclu que cette recherche n'aurait *a priori* que peu ou pas d'intérêt à être réalisée chez les adultes, y compris les personnes âgées, et que cet intérêt pourrait surtout concerner les tout-petits (de plus de trois mois) présentant une fièvre élevée isolée ou associée à des symptômes non typiquement grippaux qui générerait un doute diagnostique ;
- les autres experts étaient plutôt d'avis que la mauvaise sensibilité de ces tests est problématique et que si un médecin les utilise, il doit avoir pleinement conscience qu'un test négatif n'exclut pas le diagnostic de grippe, et en informer son patient. Sur ce point, plusieurs experts ont souligné que la situation d'un patient présentant des symptômes très évocateurs d'une grippe mais ayant un résultat négatif (très susceptible d'être un faux-négatif) pose un sérieux problème, d'une part en créant un doute chez le médecin, et d'autre part en rendant difficile d'expliquer au patient que le test réalisé n'est pas fiable et qu'il pense que c'est une grippe

même si le résultat est négatif. Le représentant des usagers a confirmé qu'il lui semblait difficile de rassurer un patient/parent auquel il serait dit, ou qui serait amené à constater, que le test qui lui est fait (ou fait à son enfant) n'est pas très fiable, et que ce type de situation pouvait même altérer un peu la confiance du patient/parent en son médecin.

### **Utilité clinique et impact populationnel de la recherche rapide antigénique du VRS par un « TROD VRS »**

Un accord consensuel a été exprimé en faveur de l'absence d'utilité clinique et d'impact populationnel de la recherche antigénique du VRS, à l'heure actuelle en tous les cas, pour les principales raisons suivantes :

- le diagnostic de bronchiolite est clinique, et orienté par le contexte épidémique ;
- la prise en charge thérapeutique d'une bronchiolite ne dépend pas du virus responsable des symptômes, elle est symptomatique que le virus responsable soit le VRS ou un autre dans la mesure où il n'y a pas, pour le moment, de traitement spécifique des infections à VRS disponible ;
- les antibiotiques ne sont pas indiqués face à un tableau de bronchiolite, et donc ne devraient pas être prescrits quel que soit le résultat du test face à ce type de tableau ;
- la protection des personnes fragiles doit être la même quel que soit le résultat du test pour les mêmes raisons que pour la recherche antigénique grippale, *i.e.* parce que si le test est négatif :
  - d'autres virus responsables de bronchiolite sont dangereux pour ces personnes,
  - et la moindre sensibilité de ces tests doit faire envisager qu'il puisse s'agir d'un faux-négatif ;
- pour ce qui est de rechercher les infections à VRS sans symptômes de bronchiolite, les experts n'en voient pas l'utilité puisque cela n'influe selon eux ni sur la prescription d'antibiotiques (inutile face un tableau clinique viral) ni sur les recommandations à donner aux patients/parents à l'égard de la protection des sujets fragiles (*cf.* raisons données ci-dessus).

### **Utilité clinique et impact populationnel des TROD duplex et triplex**

Les experts ont conclu consensuellement que les TROD duplex COVID/grippe et triplex COVID/grippe/VRS ne présentent pas selon eux d'utilité clinique évidente à l'heure actuelle pour les principales raisons suivantes :

- la recherche systématique du SARS-CoV-2 en présence de symptômes d'infection respiratoire aiguë n'apparaît plus justifiée dans le contexte actuel d'une immunité collectivement acquise de la population, et de l'hégémonie du variant d'Omicron qui est responsable de moins de formes sévères que le virus Delta et les variants plus anciens. En l'occurrence, les pédiatres ont souligné que ce variant ne provoque que très peu ou pas de symptômes chez les enfants, y compris chez les enfants les plus fragiles. Enfin, plusieurs experts (à la fois médecins généralistes et pédiatres) ont témoigné qu'ils n'ont réalisé que peu de tests COVID cet hiver parce que cette recherche ne leur apparaissait pas (plus) utile ;
- selon eux, la recherche du VRS n'a pas d'intérêt, en tous les cas à l'heure actuelle (*cf.* partie précédente sur les TROD VRS) ;
- enfin, les experts ne voient *a priori* pas l'intérêt de ces TROD ni pour décider de la prescription d'antibiotiques ni pour prévenir la contamination des sujets fragiles, pour les mêmes raisons que celles données plus haut pour la recherche des virus grippaux seuls.

## Conclusions

Les experts ont conclu unanimement que les TROD VRS, TROD COVID/grippe et TROD COVID/grippe/VRS ne présentent pas d'utilité clinique évidente à l'heure actuelle.

Seule la recherche antigénique grippale par les TROD grippe a fait l'objet d'avis partagés, avec quatre experts sur les dix qui ont exprimé que cette recherche pourrait être utile au niveau populationnel lorsqu'elle est positive en consultation de premier recours, en permettant d'informer les parents de l'évolution attendue de cette infection, et ainsi d'éviter des reconsultations et des consultations aux urgences pour de « simples gripes ». Les autres experts considèrent que cette recherche n'a que peu ou pas d'utilité.

*In fine*, l'absence de consensus sur les TROD grippe a amené le groupe de travail à considérer qu'il pourrait être intéressant de mettre en place des études tests en vie réelle dans des régions volontaires pour :

- objectiver l'impact populationnel ou non de ces TROD grippe en matière de reconsultations et/ou consultations aux urgences des patients, et d'impact potentiel sur la prescription d'antibiotiques ;
- et définir la (ou les) population(s) cible(s) pour lesquels ces tests auraient un impact sur un des critères ci-dessus, ou les deux, s'ils en ont un.

# 5. Synthèse générale des résultats de l'évaluation

Conformément à la méthode d'évaluation présentée en Partie 2 de ce rapport, les TROD COVID/grippe et COVID/grippe/VRS ont été ici évalués en appréciant d'une part leurs performances diagnostiques, et d'autre part leur utilité clinique et leur impact populationnel, sur la base d'une analyse critique de la littérature et des données fournies par des fabricants de TROD, de l'audition d'un expert participant à l'évaluation de ces TROD, et de la position d'un groupe d'experts. Une synthèse générale des principaux résultats issus de cette évaluation est présentée ci-dessous.

## Performances diagnostiques

La recherche bibliographique n'a identifié aucune donnée publiée dans la littérature scientifique qui permettrait d'estimer les performances diagnostiques des TROD COVID/grippe ou COVID/grippe/VRS.

A défaut, la HAS a :

- d'une part, étudié les performances de la recherche antigénique des virus grippaux et du VRS par des TROD recherchant uniquement les virus grippaux (TROD grippe) ou le VRS (TROD VRS), en partant du principe que ces performances devraient en toute vraisemblance refléter celles attendues pour ces recherches antigéniques virales, ou en tous les cas en donner un ordre de grandeur. En l'occurrence, l'étude des performances *versus* RT-PCR de ces TROD simplex a fait l'objet de deux méta-analyses récentes identifiées par la recherche bibliographique et sélectionnées sur critères explicites, et ces deux publications rapportent au global :
  - une excellente spécificité pour les TROD grippe comme les TROD VRS ( $\geq 98\%$ ), donc très peu de faux-positifs,
  - mais des niveaux de sensibilité moyenne allant de modeste (autour de 75 % pour les TROD VRS chez l'enfant) à très faibles (autour de 55 % pour les TROD grippe à lecture visuelle tous âges confondus, et de 20 % pour les TROD VRS chez l'adulte), soit un nombre élevé à très élevé de faux-négatifs attendu ;
- d'autre part, contacté trois laboratoires commercialisant des TROD COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en France, afin de :
  - s'informer des conditions d'obtention sur lesquelles reposent les données de sensibilité indiquées dans leurs notices, qui sont très supérieures à celles rapportées dans la littérature : sensibilité comprise entre 81 et 100 % pour la recherche des virus grippaux, et entre 95 et 100 % pour le VRS selon les TROD. Les informations transmises ont amené la HAS à constater que ces niveaux de sensibilité élevés reposent pour deux des laboratoires sur des études rétrospectives réalisées sur des prélèvements sélectionnés en connaissance de leurs charges virales en RT-PCR. Pour le troisième laboratoire, ces données correspondent aux données d'étude prospective qu'il a transmises par ailleurs (*cf.* ci-dessous),
  - s'enquérir des données d'études prospectives dont ils disposeraient éventuellement. Un des laboratoires n'en avait aucune, et les deux autres ont transmis les résultats d'une et deux études respectivement, ainsi que les protocoles associés. Au global, les trois études transmises parvenaient à des niveaux de sensibilité pour la recherche des virus grippaux (et également du VRS pour un des laboratoires) très supérieurs à ceux rapportés dans la littérature, en pratique de l'ordre de 85-90 %, mais obtenus selon des modalités n'en garantissant pas la fiabilité ni l'applicabilité en vie réelle (population cible mal définie, inclusions non

consécutives ou non protocolisées, faibles effectifs de patients, obtention des données aux urgences hospitalières et non en contexte de médecine de ville ...).

### Utilité clinique (échelon individuel) et impact populationnel

L'analyse des RBP publiées par un panel d'agences et de sociétés savantes françaises ou internationales, et qui s'intéressent au diagnostic et à la prise en charge de la grippe et de la bronchiolite, n'a identifié aucune place évidente pour les TROD grippe et les TROD VRS dans ces recommandations : les TROD COVID/grippe et COVID/grippe/VRS n'y étaient pas mentionnés.

Deux méta-analyses s'intéressant à l'utilité clinique et à l'impact populationnel de la recherche rapide antigénique de certains virus respiratoires, mais recherchés seuls par des TROD simplex, ont été étudiées. Les revues systématiques sur lesquelles reposent ces méta-analyses montrent que la grande majorité des études disponibles ne portent que sur les TROD grippe, qu'elles sont conduites aux urgences et que le seul critère de jugement étudié qui soit applicable à la ville est l'impact populationnel des tests de recherche rapide de virus respiratoires sur le taux de prescription antibiotiques (les autres critères sont d'ordre hospitalier). En l'occurrence, ces méta-analyses ne permettent pas de démontrer un impact de l'utilisation des TROD grippe sur la prescription d'antibiotiques, voire, si on se limite aux essais les plus rigoureusement conduits (essais contrôlés randomisés) ne montrent pas d'impact.

La HAS a entendu en audition un pédiatre exerçant en cabinet de ville, investigateur d'une étude recueillant des données sur un TROD COVID/grippe/VRS et très favorable à l'utilisation de ce type de TROD. La HAS l'a interrogé pour s'enquérir notamment des raisons sur lesquelles repose cette position très favorable à l'égard de ces TROD triplex. Cet expert a donné trois arguments principaux, à dimension populationnelle, qui sont les suivants :

- la diminution de prescription d'antibiotiques inutiles ;
- l'aide à la protection des personnes à risque de formes sévères d'infection respiratoire aiguë ;
- et la diminution des reconsultations/consultations aux urgences pour des gripes sans gravité *via* la possibilité de rassurer les parents par ce diagnostic et de les informer de l'évolution classique de l'infection.

Enfin, la HAS a recueilli la position à titre individuel de dix experts réunis au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire (quatre médecins généralistes exerçant en ville, une pédiatre exerçant en ville, deux pédiatres hospitaliers, une gériatre hospitalière, un infectiologue hospitalier, et un usager). Un consensus global (unanimité ou quasi-unanimité en fonction des points) a été observé entre ces experts sur de nombreux points qui sont résumés ci-dessous.

- les TROD COVID/grippe et COVID/grippe/VRS ne présentent pas selon eux une utilité clinique évidente à l'heure actuelle, pour les raisons suivantes :
  - concernant les virus recherchés par ces TROD :
    - la recherche du SARS-CoV-2 leur paraît présenter aujourd'hui peu d'intérêt du fait notamment d'une immunité collectivement acquise, de la moindre sévérité du variant Omicron hégémonique<sup>27</sup> aujourd'hui, et de la bénignité de cette infection chez les enfants,
    - et la recherche du VRS ne leur semble pas présenter d'utilité (*cf.* explications plus bas) ;
  - concernant l'impact de ces TROD sur la prise en charge thérapeutique des patients, incluant l'aide à la décision de prescription ou non d'antibiotiques (échelon individuel), les experts considèrent :

<sup>27</sup> Le rapport hebdomadaire de l'Agence nationale de santé publique en date du 5 avril 2023 rapporte que 100 % des virus séquencés correspondaient au variant Omicron au cours de la semaine 13 mars 2023.

- que l'utilisation de ces TROD ne modifie pas la prise en charge thérapeutique, dans la mesure où il n'y a pas de traitement spécifique de ces infections à l'heure actuelle [de SMR suffisant],
- et que leur utilisation en tant qu'outil pour décider d'une antibiothérapie ne leur semble pas appropriée, car cette décision devrait reposer avant tout sur le tableau clinique du patient, et sur le degré de certitude/incertitude d'absence de risque d'une infection bactérienne ;
- concernant l'impact de ces TROD sur la prévention de contamination des sujets à risque de forme sévère d'infection respiratoire aiguë, les experts considèrent que ces TROD n'ont pas lieu d'être utilisés à cette fin car :
  - la sensibilité de la recherche antigénique des virus grippaux et du VRS apparaît faible sur la base de données récemment publiées. Or, une sensibilité insuffisante a pour risque de laisser croire à des personnes qu'elles ne sont pas infectées et donc pas contaminantes,
  - ces TROD ne recherchent pas tous les virus ayant un potentiel de gravité pour les personnes fragiles. La protection de ces personnes doit donc reposer sur des mesures de protection globales (isolement, mesures barrières...) ;
- la recherche antigénique du VRS leur semble inutile aussi bien pour le diagnostic que pour la prise en charge des bronchiolites (symptomatique quel que soit le virus). Les experts ne voient pas non plus d'utilité à rechercher le VRS en présence d'un tableau clinique autre que la bronchiolite (ni pour la décision de prescription ou non d'une antibiothérapie ni pour la protection des sujets fragiles).

En revanche, les experts se sont montrés partagés pour ce qui est de l'impact populationnel des TROD grippe. Globalement, la moitié d'entre eux considère que cette recherche est inutile, et l'autre moitié que cette recherche pourrait présenter un intérêt lorsqu'elle est positive, pour rassurer les parents en posant un diagnostic de grippe, et ainsi éviter des reconsultations et des consultations aux urgences pour des gripes sans gravité.

## 6. Conclusions

Sur la base de l'ensemble des éléments recueillis relatifs aux performances diagnostiques, à l'utilité clinique et à l'impact populationnel des TROD COVID/grippe et COVID/grippe/VRS, dont une synthèse est présentée en Partie 5, la HAS conclut :

**1) La recherche antigénique rapide combinée des virus grippaux et/ou du VRS en réalisation conjointe avec celle du SARS-CoV-2 par des TROD ou celle du TROD VRS seule ne présentent pas à l'heure actuelle, à l'échelon individuel, d'intérêt médical démontré dans le diagnostic des infections respiratoires aiguës en ville, pour les raisons suivantes :**

- en dehors du SARS-CoV2, dont les performances n'ont pas été traitées dans ce rapport car déjà évaluées antérieurement par la HAS, les données actuellement disponibles concernent essentiellement les TROD simplex, grippe ou VRS. Ces données ne permettent pas de connaître, avec un niveau de certitude acceptable, les performances diagnostiques attendues pour les TROD évalués, en particulier s'ils devaient être utilisés en ville, typiquement au cours d'une consultation en cabinet médical. Il n'apparaît donc pas possible de savoir si ces performances répondraient aux exigences fixées par la HAS pour les TROD COVID-19, en particulier à celle d'un niveau de sensibilité en moyenne supérieur à 80 %. Or, cette démonstration apparaît d'autant plus indispensable que **les niveaux de sensibilité** pour la recherche antigénique des virus grippaux et du VRS apparaissent globalement en deçà voire très en-deçà des exigences de la HAS et laissent présumer, en l'absence d'une démonstration fiable du contraire, que l'utilisation de ces TROD duplex et triplex pourrait générer un fort taux de résultats faussement négatifs (taux de faux-négatifs autour de 25 % pour le VRS chez l'enfant et de 45 % pour les virus grippaux quel que soit l'âge pour les TROD VRS et TROD grippe, respectivement) ;
- de plus, en ce qui concerne l'utilité clinique de ces TROD (échelon individuel), elle n'est étayée pour l'heure, par aucun élément de la littérature et les experts réunis au sein du groupe de travail pluridisciplinaire ont exprimé un consensus quant au fait que ces TROD ne leur semblent pas présenter une utilité clinique évidente, en tous les cas à l'heure actuelle, et ce sur la base d'un faisceau d'arguments qu'ils ont avancé :
  - faible intérêt de rechercher le SARS-CoV-2 dans le contexte actuel (immunité collectivement acquise et moindre sévérité du variant Omicron devenu largement dominant),
  - caractère inapproprié à être utilisés pour adapter les recommandations à prodiguer aux patients/parents en vue d'éviter la contamination des sujets à risque de formes sévères d'infections respiratoires aiguës (ces TROD ne recherchent pas tous les virus dangereux pour ces personnes, et génèrent vraisemblablement beaucoup de faux-négatifs),
  - la recherche antigénique du VRS ne semble utile ni au diagnostic, ni à la prise en charge de la bronchiolite (à l'heure actuelle uniquement symptomatique), et elle ne présente pas d'intérêt évident à être faite en l'absence de symptômes évocateurs de bronchiolite.

**2) En revanche, la HAS conclut que, sous certaines conditions (cf. plus bas), la recherche rapide antigénique de ces virus par un TROD grippe/COVID ou grippe/COVID/VRS peut présenter un intérêt médical à l'échelon populationnel (impact de santé publique) qui justifierait une prise en charge par la collectivité du fait d'un bénéfice potentiel pour le système de santé, les soignants et les parents/patients en période hivernale (possible baisse de la prescription inappropriée d'antibiotiques, évitement de certaines reconsultations ou consultations aux urgences pour des infections**

virales saisonnières sans caractère de gravité dont le diagnostic pourrait parfois être posé dès la consultation de premier recours).

Il est rappelé que la situation française est critique vis-à-vis du mésusage en matière de prescription d'antibiotiques. Ainsi, en France, les infections respiratoires représentent environ 70 % des prescriptions d'antibiotiques en ambulatoire dont une grande partie (entre 30 %-50 % des prescriptions) le sont pour une étiologie virale<sup>28</sup>. Ainsi, la prescription d'antibiotiques augmente de façon parallèle aux syndromes grippaux, preuve indirecte de leur prescription inappropriée. Comme le relève en effet SPF<sup>29</sup>, les infections hivernales courantes justifient rarement une prescription d'antibiotiques.

Des analyses secondaires au sein des deux méta-analyses citées dans ce document laisseraient suggérer une possible diminution de la prescription d'antibiotiques en cas de test viral positif (tests simplex grippe). Un test viral positif pourrait conforter médecins et patients sur l'inutilité des antibiotiques.

Ainsi, l'utilisation de ces tests pourrait participer à la baisse de la consommation d'antibiotiques en ville, qui reste élevée malgré les actions importantes d'information auprès des professionnels et du public.

### 3) La HAS insiste sur les deux conditions suivantes :

**3.1 - Les TROD utilisés doivent présenter des performances diagnostiques cliniques suffisantes, c'est-à-dire répondre aux exigences minimales posées par la HAS pour les TROD COVID-19 :**

- présenter une **sensibilité clinique supérieure ou égale à 80 %** avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % au maximum inférieure à 10 points en dessous de la valeur seuil ;
- présenter une **spécificité clinique supérieure ou égale à 99 %** ;
- il est rappelé que :
  - ces performances cliniques doivent être établies pour chaque valence du test par le fabricant sur la base d'une étude clinique prospective comparative portant sur une série d'individus de statut inconnu (vis-à-vis des infections considérées) recrutés en ambulatoire consécutivement ou de manière aléatoire,
  - la population d'intérêt de l'étude doit être clairement définie, en collaboration avec des cliniciens, correspondant à celle chez qui ils revendiquent l'utilisation de leurs tests en vie réelle,
  - les prélèvements utilisés pour les tests ne doivent pas avoir été congelés,
  - le test de référence est la RT-PCR détectant les génomes des virus concernés par le TROD, avec documentation systématique des valeurs de Ct pour chaque patient,
  - les résultats du test index devront être déterminés en aveugle des résultats du test de référence (24),
  - les conditions de temporalité pour l'utilisation du test (délai écoulé depuis l'apparition des symptômes) doivent également être précisées ;
- à ce propos, la HAS rappelle qu'il revient aux fabricants de pouvoir mettre à disposition des professionnels de santé, des patients et des autorités de santé des études de performances conduites avec une méthodologie rigoureuse et ce dans les conditions de mise en œuvre revendiquées pour l'utilisation du test en vie réelle. Elle souligne également que le niveau de

<sup>28</sup> Données ANSM 2013.

<sup>29</sup> Prescriptions d'antibiotiques en médecine de ville : reprise en 2021. Santé publique France.

fiabilité de cette démonstration apparaît particulièrement important si les performances rapportées sont supérieures à celles globalement constatées jusqu'à aujourd'hui dans la littérature.

**3.2 - L'impact populationnel de ces TROD doit aussi être conforté.** A cette fin, un recueil prospectif comparatif de données d'utilité clinique en vie réelle devrait être mis en œuvre afin de :

- **mesurer l'impact de l'utilisation de ces tests sur le taux de prescription d'antibiotiques d'une part**, et sur le taux de reconsultations en cabinet ou aux urgences d'autre part. Ce recueil de données pourrait reposer sur l'implication volontaire de régions/territoires tests,
- **permettre de définir la ou l(es) indication(s) pour laquelle/lesquelles ces TROD présenteraient une utilité s'ils en démontrent une** (âge, tableau clinique, temporalité...).

Ce recueil prospectif comparatif de données d'utilité clinique revêt ici un caractère essentiel. En effet, si des analyses secondaires au sein des méta-analyses précédemment mentionnées laisseraient suggérer un possible impact des TROD sur la prescription d'antibiotiques, elles n'ont pas pu prendre en compte le contexte français avec un fort taux de prescriptions inappropriées, car aucune étude de ce type n'a été réalisée pour le moment. Il convient donc d'étudier l'impact des TROD spécifiquement en contexte français.

La HAS souligne que les présentes conclusions pourront être révisées en fonction de l'arrivée de nouveaux traitements pour la grippe et le VRS, et de l'émergence possible de nouveaux variants pour le SARS-CoV-2.

## 7. Perspectives

Comme précédemment évoqué, il est allégué par les fabricants des performances diagnostiques pour les tests récents nettement supérieures à celles rapportées dans la littérature avec des tests plus anciens. Toutefois, il n'a pas été possible de valider les performances diagnostiques des tests récents compte tenu de la faible qualité des données disponibles. La HAS invite donc les industriels fabriquant des TROD grippe/COVID ou grippe/COVID/VRS, à anticiper, en collaboration avec les professionnels de santé, la mise en œuvre d'études prospectives qui pourraient démarrer dès que les indicateurs épidémiques deviendront positifs à l'approche de l'hiver 2023-2024. Ces études auront pour objectif de documenter de manière prospective les performances diagnostiques de leurs TROD, en comparaison de la technique de référence (RT-PCR), et ce en respectant les exigences précédemment définies dans le présent rapport.

La HAS rappelle également que ces études doivent être conduites selon les bonnes pratiques de la recherche clinique, c'est-à-dire de façon indépendante au regard de parties ayant intérêt à un résultat particulier de l'étude, par exemple le laboratoire fabricant, qui ne doivent en pratique notamment pas être impliquées dans la réalisation du test, l'interprétation de ses résultats et l'analyse des données recueillies.

En outre, la HAS souligne qu'il serait souhaitable que les conditions d'obtention des performances mesurées sur des prélèvements cliniques soient systématiquement et clairement indiquées dans les notices de ces TROD pour éclairer les professionnels de santé, les patients et les autorités de santé.

La HAS invite également les acteurs institutionnels et professionnels à mettre en œuvre dans la même temporalité un recueil prospectif comparatif de données d'utilité clinique des TROD dans le cadre d'expérimentation(s) large(s) (au niveau régional par exemple) visant à objectiver, en contexte français et en vie réelle, l'impact potentiel des TROD sur le taux de prescription d'antibiotiques et les taux de consultations/adressage aux urgences.

Idéalement, il serait opportun de combiner le recueil de données de performances diagnostiques avec le recueil de données d'utilité clinique. Une collaboration entre industriels, professionnels de santé, patients et institutionnels paraît donc souhaitable pour atteindre cet objectif.

Compte tenu de la taille très importante de la (ou des) population(s) ambulatoire(s) cible(s) théorique(s), du niveau d'incidence des virus concernés en phase épidémique, et du nombre très important d'investigateurs possibles (tous les médecins généralistes et pédiatres de ville), le recueil des données attendues ne semble pas poser un problème de faisabilité.

Enfin, la HAS rappelle qu'elle peut apporter à l'ensemble des acteurs concernés, un appui méthodologique lors de l'élaboration des protocoles des études de performances diagnostiques et/ou du recueil prospectif de données d'utilité clinique.

# Table des annexes

---

|  |    |
|--|----|
| Annexe 1. Recherche documentaire sur bases de données bibliographiques   | 55 |
| Annexe 2. Place donnée aux TROD grippe dans les recommandations de bonne pratique professionnelle portant sur le diagnostic et/ou la prise en charge de la grippe                              | 59 |
| Annexe 3. Place donnée aux TROD VRS dans les recommandations de bonne pratique professionnelle portant sur le diagnostic et/ou la prise en charge de la bronchiolite (ou des infections à VRS) | 61 |
| Annexe 4. Compte-rendu de l'audition du Docteur Olivier Romain   | 63 |
| Annexe 5. Compte-rendu du groupe de travail  | 68 |

## Annexe 1. Recherche documentaire sur bases de données bibliographiques

### Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le Tableau 8 présente la stratégie de recherche dans les bases de données *Medline* et *Embase*. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 8. Stratégie de recherche dans les bases de données *Medline* et *Embase*.

| Type d'étude / sujet | Termes utilisés   | Période          |
|----------------------|---|------------------|
|                      | <b>Performances diagnostiques des tests antigéniques recherchant conjointement « SARS-CoV-2 et virus grippaux » ou « SARS-CoV-2 et VRS »</b>  | 01/2019 -02/2023 |
| Etape 1              | MJEMB.EXACT("respiratory syncytial virus infection -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Infections -- diagnosis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("respiratory syncytial virus test kit")   |                  |
| Etape2               | EMB.EXACT("respiratory syncytial virus infection") OR MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Infections") OR MJMESH.EXACT("Bronchiolitis, Viral") OR MJEMB.EXACT("viral bronchiolitis") OR TI,AB,IF(RSV OR Bronchiolitis OR (respiratory P/0 syncytial P/0 virus))   |                  |
| Etape 3              | MESH.EXACT("Influenza, Human -- diagnosis") OR EMB.EXACT("influenza A rapid test") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("influenza -- diagnosis")   |                  |
| Etape 4              | MESH.EXACT("Influenza, Human") OR MESH.EXACT("Influenzavirus B") OR MESH.EXACT("Influenzavirus A") OR MESH.EXACT("Influenzavirus C") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Influenza virus") OR EMB.EXACT.EXPLODE("influenza") OR TI,AB,IF(influenza OR flu)  |                  |
| Etape 5              | EMB.EXACT.EXPLODE("coronavirus disease 2019 -- diagnosis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("SARS coronavirus 2 test kit") OR EMB.EXACT.EXPLODE("COVID-19 testing") OR MESH.EXACT.EXPLODE("COVID-19 Testing") OR MESH.EXACT("COVID-19 -- diagnosis")  |                  |
| Etape 6              | EMB.EXACT.EXPLODE("coronavirus disease 2019") OR MESH.EXACT.EXPLODE("COVID-19") OR TI,AB,IF((2019 P/0 nCoV) OR (COVID P/0 19) OR (SARS P/0 CoV P/0 2) OR COVID19)   |                  |
| Etape 7              | EMB.EXACT("antigen detection") OR MESH.EXACT("Antigens, Viral -- analysis") OR MESH.EXACT("Point-of-Care Testing") OR EMB.EXACT("point of care testing") OR EMB.EXACT("rapid test") OR TI,AB,IF((rapid P/0 antigen P/0 detection P/0 test[*3]) OR RADT OR RADTS OR RDAgT[*1] OR (AG P/0 RDT[*1]) OR (rapid P/2 (test[*3] OR diagnos[*3])) OR (antigen[*2] PRE test[*3]) OR (antigen P/0 based PRE test[*3]) OR (antigen P/0 detect[*4] PRE test[*3])) OR TI,IF((test[*4] OR detect[*4] OR diagnos[*4] OR screen[*4]) AND antigen[*2]) |                  |
| Etape 8              | TI(sensibility) OR TI(sensitive) OR TI(sensitivity) OR TI(specific) OR TI(specificity) OR TI,AB(diagnosis PRE/0 performance) OR TI,AB(false PRE/0 negative) OR TI,AB(false PRE/0 positive) OR TI,AB(predictive PRE/0 value) OR TI,AB(prognosis) OR TI,AB(prognostic PRE/0 value) OR TI,AB(reliability) OR TI,AB(reliable) OR  |                  |

| Type d'étude / sujet  | Termes utilisés   | Période          |
|---|---|------------------|
|   | TI,AB(reproducibility) OR MESH.EXACT.EXPLODE("False Negative Reactions") OR MESH.EXACT.EXPLODE("False Positive Reactions") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Observer Variation") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Predictive Value of Tests") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reference Standards") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reproducibility of Results") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Sensitivity and Specificity") OR DTYPE(Evaluation Studies) OR EMB.EXACT("false positive result") OR EMB.EXACT("false negative result") OR EMB.EXACT("underdiagnosis") OR EMB.EXACT("predictive value") OR EMB.EXACT("clinical laboratory standard") OR EMB.EXACT("standard") OR EMB.EXACT("reproducibility") OR EMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR EMB.EXACT("diagnostic test accuracy study") |                  |
| Etape 9   | EMB.EXACT(letter) OR EMB.EXACT(editorial) OR DTYPE(letter) OR DTYPE(editorial) OR DTYPE(news) OR DTYPE(comment) OR DTYPE(commentary) OR dtype(letter) OR dtype(book) OR TI(case PRE/0 stud[*3]) OR TI(case PRE/0 report[*1]) OR EMB.EXACT(case report) OR DTYPE(case reports) OR TI(editorial) OR TI(comment) OR TI(letter)   |                  |
| Etape 10  | ((S1 OR S2 OR S3 OR S4) AND (S5 OR S6) AND S7 AND S8 AND PD(>=20190101) AND LA(french OR english)) NOT S9   |                  |
| <b>Performances diagnostiques de tests antigéniques recherchant conjointement SARS-CoV-2, virus grippaux et VRS</b> |   | 01/2019 -02/2023 |
| Etape 11  | ((S1 AND S3 AND S5) OR ((S2 AND S4 AND S6) AND S7)) AND PD(>=20190101) AND LA(french OR english)) NOT S9  |                  |
| <b>Performances diagnostiques et/ou utilité clinique de la recherche antigénique du VRS</b>                         |   |                  |
| <b>Recommandations</b>  |   | 01/2012 -04/2023 |
| Etape 12  | (TI(consensus) OR TI(guidance[*1]) OR TI(guide) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(Consensus Development Conferences as topic) OR MESH.EXACT(Consensus Development Conferences, NIH as topic) OR MESH.EXACT(guidelines as topic) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MESH.EXACT(Practice Guidelines as topic) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(Government Publications) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline))   |                  |
| Etape 13  | (S1 OR (S2 AND S7)) AND S12 AND PD(>=20120101) AND LA(french OR english)  |                  |
| <b>Méta-analyses et revues systématiques</b>  |   | 01/2012 -03/2023 |
| Etape 14  | TI,AB(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI,AB(metaanalys[*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 review[*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)   |                  |
| Etape 15  | (S1 OR (S2 AND S7)) AND S14 AND PD(>=20120101) AND LA(french OR english)  |                  |

| Type d'étude / sujet<br>Termes utilisés   | Période          |
|---|------------------|
| <b>Performances diagnostiques et/ou utilité clinique de la recherche antigénique des virus grippaux</b> |                  |
| <b>Recommandations</b>  | 01/2012 -04/2023 |
| Etape 16   (S3 OR (S4 AND S7)) AND S12 AND PD(>=20120101) AND LA(french OR english)                     |                  |
| <b>Méta-analyses et revues systématiques</b>  | 01/2012 -03/2023 |
| Etape 17   (S3 OR (S4 AND S7)) AND S14 AND PD(>=20120101) AND LA(french OR english)                     |                  |

mesh,emb:descripteur ti:titre ab:résumé if :mot-clé auteur dtype:type de document \*:troncature

## Sites internet consultés

- Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
- Alberta Medical Association
- American College of Physicians - ACP
- BMJ Best Practice - BMJ BP
- Canadian Task Force on Preventive Health Care - CTFPHC
- CDC Infection Control Guidelines - CDC
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- Centre for Effective Practice
- Centre national de référence de l'Influenza (Suisse) - CNRI
- CISMef
- CMA Infobase
- CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe)
- Cochrane Library
- College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
- European Academy of Paediatrics
- European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC
- European Paediatric Association
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID
- Expertise collective de l'INSERM
- GIN (Guidelines International Network)
- Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
- INAHTA
- Infectious Diseases Society of America – IDSA
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
- Institut national de santé publique du Québec
- Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
- National Health and Medical Research Council - NHMRC
- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
- Organisation mondiale de la Santé - OMS
- Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines - PHAC
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN

- Société canadienne de pédiatrie
- Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF
- Société française de pédiatrie
- *TripDatabase*
- *U.S. Preventive Services Task Force* - USPSTF
- *UK Health Security Agency*

## Annexe 2. Place donnée aux TROD grippe dans les recommandations de bonne pratique professionnelle portant sur le diagnostic et/ou la prise en charge de la grippe

| Auteur(s)  | Titre du document   | Année | Pays       | Place donnée aux tests rapides antigéniques recherchant les virus grippaux dans le diagnostic et/ou la prise en charge de la grippe   |
|--|---|-------|------------|---|
| Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology en consortium avec d'autres sociétés savantes espagnoles (cf. titre des recommandations) (25) | <i>Executive summary. Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection. Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS)</i> | 2023  | Espagne    | <p>Les tests de détection antigénique des virus grippaux chez les enfants doivent être réservés aux situations où des tests moléculaires rapides ne sont pas disponibles, et ce y compris si le test doit être réalisé auprès du patient. Ils ne doivent être réalisés que si les symptômes sont apparus depuis moins de 24-48 heures.</p> <p>Les tests de recherche rapide des virus grippaux réalisés par les cliniciens auprès du patient doivent être soumis à un contrôle de qualité de la part d'un laboratoire de virologie aussi bien dans le cadre des soins primaires que dans les services d'urgence.</p>  |
| Infectious Diseases Society of America (IDSA) (26)   | <i>Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza</i>   | 2019  | Etats-Unis | <p>L'IDSA souligne la faible sensibilité des test antigéniques de détection de la grippe, en relevant qu'elle est un peu meilleure lorsqu'un dispositif d'analyse est utilisé. Elle déconseille leur utilisation chez les patients hospitalisés pour qui des tests moléculaires plus sensibles sont disponibles.</p> <p>L'IDSA recommande de tester les patients ambulatoires à risque de forme sévère doivent être testés (patients immunodéprimés ou atteints de certaines pathologies chroniques) pour la recherche de la grippe en présence d'un syndrome grippal mais sans préciser de méthode/technique à utiliser.</p> <p>Pour ce qui est des patients qui présentent un syndrome d'allure grippale de type fièvre/toux et qui relèvent de la surveillance à domicile parce qu'a priori sans risque de complications, l'IDSA considère que les tests antigéniques rapides de recherche virale [de manière générale, pas spécifiquement grippale] ne doivent être réalisés que s'ils sont susceptibles de modifier la prise en charge du patient, c'est-à-dire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>influencer la prescription ou non d'un traitement antiviral ;</li> <li>et/ou réduire l'utilisation d'antibiotiques inutiles, d'autres tests de diagnostic et le temps passé au service des urgences ;</li> <li>et/ou conduire à la prescription d'une chimioprophylaxie pour les contacts familiaux à haut risque.</li> </ul> |

| Auteur(s)  | Titre du document  | Année | Pays       | Place donnée aux tests rapides antigéniques recherchant les virus grippaux dans le diagnostic et/ou la prise en charge de la grippe  |
|--|--|-------|------------|--|
| Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (27)            | <i>Rapid Influenza Diagnostic Tests</i>  | 2016  | Etats-Unis | <p>Du fait de la sensibilité limitée des TROD grippe, ces tests n'apparaissent pas utiles pour décider le prescription ou non d'un traitement antiviral [Tamiflu®] si celui-ci semble cliniquement indiqué chez un patient présentant des signes et des symptômes de la grippe.</p> <p>Il n'apparaît pas pertinent de recourir à des tests pour poser le diagnostic de grippe chez les patients ambulatoires présentant des signes et des symptômes cliniques compatibles avec une suspicion de grippe, en particulier pendant les périodes épidémiques d'activité grippale.</p> |
| Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie (SP2A) (28) | Recommandations sur l'utilisation des nouveaux outils diagnostiques étiologiques des infections respiratoires basses de l'enfant de plus de trois mois | 2014  | France     | <p>Les TROD grippe en pédiatrie ambulatoire peuvent modifier la prise en charge des enfants en permettant la prescription rapide d'antiviraux lorsqu'ils sont justifiés/nécessaires.</p> <p>Le TROD de la grippe devraient être réalisés en présence d'une infection respiratoire basse de l'enfant, en période épidémique, en ambulatoire, aux urgences ou en hospitalisation, si des conséquences immédiates peuvent être tirées du résultat positif pour l'enfant et son entourage.</p>   |

### Annexe 3. Place donnée aux TROD VRS dans les recommandations de bonne pratique professionnelle portant sur le diagnostic et/ou la prise en charge de la bronchiolite (ou des infections à VRS)

MAJ : mise à jour ; VRS : virus respiratoire syncytial

| Auteur  | Titre du document  | Année                       | Pays        | Place donnée aux tests rapides antigéniques recherchant le VRS dans le diagnostic et/ou la prise en charge de la bronchiolite   |
|---|--|-----------------------------|-------------|---|
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (29) | <i>Bronchiolitis in children: diagnosis and management</i>   | MAJ 2021 (initial : 2015)   | Royaume-Uni | La recherche du VRS, quelle que soit la technique utilisée, n'a pas de place (pas même évoquée) dans le diagnostic et la prise en charge de la bronchiolite de l'enfant.  |
| Canadian Paediatric Society (8)                               | La bronchiolite : recommandations pour le diagnostic, la surveillance et la prise en charge des enfants de 1 à 24 mois | MAJ 2021 (doc initial 2014) | Canada      | <p>Citation de la RBP : « Les épreuves diagnostiques ne sont pas indiquées pour la plupart des enfants atteints d'une bronchiolite. Souvent, les tests ne servent à rien et peuvent susciter une hospitalisation inutile, des tests supplémentaires et des traitements inefficaces. Les analyses fondées sur des données probantes n'appuient pas leur recours dans les cas classiques de bronchiolite ».</p> <p>L'identification du virus causal peut présenter un intérêt pour procéder à un regroupement des patients hospitalisés en cohorte.</p> <p>La décision d'hospitalisation ne dépend nullement du virus étiologique. En l'espèce, il est dit qu'elle devrait reposer sur le jugement clinique et tenir compte de l'état respiratoire du nourrisson, de sa capacité de demeurer bien hydraté, du risque d'évolution vers une maladie grave (...). Les indicateurs constants d'hospitalisation des populations ambulatoires incluent l'âge (moins de trois mois) et des antécédents de prématurité (moins de 35 semaines d'âge gestationnel) ».</p> |
| American society for microbiology (ASM) (30)                  | <i>Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections</i>   | 2019                        | Etats-Unis  | Cette RBP souligne la mauvaise sensibilité des tests antigéniques recherchant le VRS et il y est considéré que, si un clinicien souhaite avoir recours à de type de test, le laboratoire doit l'informer de l'existence de technologies plus récentes plus performantes à privilégier pour faire cette recherche.   |
| Haute autorité de santé (12)                                  | Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois                        | 2019                        | France      | <p>Ces recommandations ont été établies en collaboration avec le CNP de pédiatrie.</p> <p>Les tests antigéniques recherchant le VRS n'y sont pas évoqués.</p> <p>Il est plus généralement dit, sans précision de technique de recherche virale, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le diagnostic étiologique n'est pas utile pour poser le diagnostic de bronchiolite aiguë ;</li> <li>- la recherche systématique de virus n'est pas recommandée pour le diagnostic de bronchiolite aiguë ;</li> <li>- chez le nouveau-né avec une fièvre bien tolérée et une bronchiolite aiguë, l'identification d'un virus peut limiter les examens complémentaires en milieu hospitalier ;</li> <li>- cette recherche peut faciliter le <i>cohorting</i> de patients en milieu hospitalier.</li> </ul>   |

| Auteur  | Titre du document  | Année | Pays       | Place donnée aux tests rapides antigéniques recherchant le VRS dans le diagnostic et/ou la prise en charge de la bronchiolite  |
|---|--|-------|------------|--|
| <i>American Academy of Pediatrics (AAP) (31)</i>                    | <i>Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis</i>               | 2014  | Etats-Unis | Le diagnostic de la bronchiolite et l'évaluation de sa sévérité sont cliniques. Les examens de laboratoire n'ont pas leur place en routine à cet effet.<br><br>A noter que cette RBP est endossée par l' <i>American Academy of Family Physicians</i> .  |
| <i>Italian Scientific Pediatric Societies (Baraldi et al.) (32)</i> | <i>Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants</i> | 2014  | Italie     | Le diagnostic de bronchiolite repose avant tout sur l'anamnèse et l'examen clinique. La recherche étiologique du VRS (quelle que soit la technique) peut présenter un intérêt pour réduire la transmission de l'infection (notamment par le <i>cohorting</i> en milieu hospitalier).<br><br>Les tests antigéniques recherchant le VRS ne sont pas recommandés en pratique clinique de manière générale, mais peuvent potentiellement présenter un intérêt pour éviter la prescription d'antibiotiques. |

## Annexe 4. Compte-rendu de l'audition du Docteur Olivier Romain

---

**Type de réunion :** Audition

**Titre :** Évaluation de l'intérêt des tests antigéniques de détection combinée COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en période de co-circulation hivernale de ces virus en médecine de ville

**Date :** 10 janvier 2023

**Participants :**

- Docteur Olivier Romain, pédiatre, cabinet médical (Paris 15<sup>ème</sup>)
  - Docteur Carole Giraud, cheffe de projet SEAP/HAS, La Plaine Saint-Denis (93)
  - Dr Cédric Carbonneil, chef de service SEAP/HAS, La Plaine Saint-Denis (93)
  - Dr Denis-Jean David, adjoint au chef de service SEAP/HAS, La Plaine Saint-Denis (93)
- 

Dans le cadre de l'évaluation portant sur l'intérêt des tests antigéniques de détection combinée COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en période de co-circulation hivernale de ces virus en médecine de ville, le Dr Romain, pédiatre exerçant en ville, a été auditionné en tant qu'investigateur d'une étude nommée VIGIL qui vise (notamment) à recueillir des données d'utilité/utilisation et de performances du test COVID-VIRO ALL IN TRIPLEX® fabriqué par le laboratoire AAZ. Ce test dit « triplex » recherche conjointement le SARS-CoV-2, les virus Influenza A et B regroupés sous l'appellation unique de « virus de la grippe » et le VRS.

Le Dr Romain a été entendu au cours d'une audition en raison d'un conflit d'intérêts intellectuel lié à sa participation à l'étude VIGIL et à une position clairement affichée, reconnue par lui-même comme partielle, en faveur d'un intérêt majeur de l'utilisation de ce test triplex.

### 1/ Le test triplex AAZ

#### ➔ Modalités d'utilisation, praticabilité

Le Dr Romain a expliqué qu'il utilise depuis une dizaine d'années des tests antigéniques de détection des virus grippaux et du VRS, auxquels s'ajoutent désormais les tests antigéniques recherchant le SARS-CoV-2 depuis l'apparition récente de ce virus, ce qui implique de réaliser trois prélèvements pour réaliser les trois recherches. Or, l'utilisation du test triplex fabriqué par AAZ permet d'obtenir les trois résultats en effectuant un seul prélèvement, ce qui correspond à un avantage notable de simplicité, praticabilité et moindre désagrément pour l'enfant. Il a précisé que l'embout en mousse à usage nasal intégré dans ce test triplex est adapté à l'enfant, facile d'utilisation et que l'enfant peut le réaliser lui-même à partir de l'âge de quatre ans, sous supervision du médecin qui doit s'assurer que le prélèvement est réalisé correctement. Ce test peut aussi être réalisé par le parent, également sous supervision du médecin.

Le Dr Romain a ajouté que ce dispositif de test intégré d'utilisation simple présente également l'avantage d'éviter diverses manipulations (dilution des prélèvements dans des godets, dépôt de gouttes sur des dispositifs de migration immunochromatographique) qui peuvent être une source d'erreurs susceptibles, notamment, d'affecter la sensibilité de détection des tests.

Sur ces aspects pratiques, il a enfin précisé que, bien que le test requière théoriquement 10-15 minutes d'attente pour l'obtention du résultat, ce dernier est généralement observable en quelques minutes lorsqu'il est positif. Il a ajouté que, dans tous les cas, un temps d'attente de 10-15 min apparaît compatible avec la durée d'une consultation si le test est « lancé » dès l'arrivée d'un patient présentant un tableau clinique justifiant selon le médecin de réaliser ce test.

### → Données de performances diagnostiques disponibles

*Note de la HAS : L'état des connaissances des performances diagnostiques du test triplex a été évoqué par la HAS dès le début de l'audition, en amont de la question de l'utilité clinique de ce test, parce que le niveau de confiance du professionnel de santé dans la fiabilité d'un test est un paramètre important dans l'interprétation des résultats qu'il en fait et dans le niveau d'utilité qu'il lui attribue pour sa pratique courante.*

Concernant l'état des connaissances sur les performances diagnostiques du test triplex, le Dr Romain disposait au moment de l'audition des données les plus récentes collectées/calculées aux urgences des hôpitaux de Monaco et Bondy *versus* RT-PCR dans le cadre de l'étude VIGIL. Ces données avaient été obtenues chez environ 200 patients et concluaient à des sensibilités moyennes autour de 85 % pour le SARS-CoV-2 et la grippe A, et autour de 75 % pour le VRS (avec des écarts-types larges).

La HAS a d'emblée signalé avoir des réserves sur la fiabilité/applicabilité de ces résultats à l'égard d'une utilisation en vie réelle du fait notamment que ces données ont été obtenues chez peu de patients, avec peu de cas positifs pour chacun des virus recherchés, dans des services d'urgences hospitalières qui incluent communément des cas plus sévères que les cabinets de ville, et que ces résultats concluent de façon inhabituelle à une sensibilité de la détection antigénique de la grippe de l'ordre de 85 % alors que cette sensibilité est connue pour être habituellement plutôt autour de 60-70 % chez l'enfant pour les dispositifs à lecture visuelle.

Le Dr Romain a répondu qu'il avait connaissance des performances habituelles des tests antigéniques de recherche grippale mais qu'il n'y avait pas de raison de prime abord de ne pas considérer ces résultats comme fiables et satisfaisants, d'autant que la meilleure sensibilité du test AAZ au regard des autres tests pouvait possiblement s'expliquer par le concept nouveau de ce test. En effet, selon lui :

- le prélèvement réalisé avec un embout en mousse large, d'environ 1 cm, tourné environ 10 fois pendant 10 secondes dans chaque narine, permet probablement d'extraire beaucoup plus de cellules infectées qu'un prélèvement rhinopharyngé réalisé rapidement (quelques tours/narine) avec un embout en coton mince ;
- la montée par capillarité du liquide contenant les particules virales sans étape préalable de dilution du prélèvement en écrasant les bords de l'écouvillon de prélèvement sur un godet évite peut-être que des particules virales restent accrochées au coton et/ou qu'un mélange inhomogène se fasse du fait de la consistance un peu épaisse des sécrétions nasales.

## 2/ Indications de mise en œuvre du test triplex : tableau clinique, délai depuis l'apparition des symptômes et âge des patients

Concernant les symptômes qui devraient amener à réaliser un test triplex, le Dr Romain a répondu qu'il s'agit selon lui :

- d'un tableau de syndrome respiratoire fébrile aigu, dont il a signalé qu'on l'appelle souvent « syndrome grippal » mais qu'il s'agit d'une appellation impropre à éviter parce que les parents

et enfants y entendent avant tout le mot « grippe » alors qu'un syndrome dit grippal n'est pas forcément dû à un virus grippal ;

- auquel il faudrait ajouter le tableau de rhinite obstructive (avec ou sans fièvre) de l'enfant < 3 mois car ce type de tableau évolue dans environ 80 % des cas vers une bronchiolite.

Concernant le délai depuis l'apparition des symptômes, le Dr Romain considère qu'il existe une pertinence à réaliser un test triplex de quelques heures après l'apparition des symptômes à 4-5 jours après cette apparition, en précisant qu'un test fait 4-5 jours après l'apparition des symptômes présente *a priori* moins d'utilité pour l'enfant lui-même qu'en prévention de la contamination de l'entourage (qui pourra notamment mettre un masque à la maison si le virus de la grippe est détecté).

Concernant l'âge des enfants, le Dr Romain a indiqué réaliser ce test triplex chez les petits dès l'âge d'un mois, sous réserve que ce soit anatomiquement possible chez l'enfant concerné car chez l'enfant de moins de trois mois les narines peuvent être un peu trop étroites au regard de l'épaisseur de l'embout de prélèvement en mousse pour pouvoir utiliser ce test.

### 3/ Impact des résultats du test sur l'attitude et les décisions médicales (utilité clinique du test)

Le Dr Romain a rappelé qu'il existe certes quelques signes cliniques fortement évocateurs d'un diagnostic infectieux spécifique, tels que l'apparition brutale d'une forte fièvre et d'une asthénie marquée pour la grippe, mais que la majorité des syndromes respiratoires sont sans diagnostic étiologique évident. Sur cette base, le test triplex apporte selon lui une information majeure en permettant d'identifier l'agent étiologique des symptômes d'infection respiratoire pour 50 % des enfants testés. En effet, le Dr Romain a mentionné les derniers résultats de l'étude VIGIL dont il avait connaissance à date<sup>30</sup>, soit 4 200 tests triplex réalisés, tous âges confondus (enfant < 15 ans) avec une positivité globale des tests [*sans comparateur RT-PCR*] pour un peu plus de 50 % des patients, donc un diagnostic étiologique viral posé dans un peu plus de la moitié des cas (17 % positifs pour le VRS, 30 % positifs pour la grippe A, 3 % positifs pour la grippe B, 2-3 % des patients positifs pour le SARS-CoV-2 – soit un total de 52-53 %).

Selon lui, l'identification d'un de ces virus en tant qu'étiologie de l'infection permet alors, de manière générale :

- d'éviter une prescription d'antibiotiques dans ces 50 % des cas de détection virale positive, et ce avec alors un argument factuel pour justifier cette non-prescription aux parents qui y adhèrent alors plus facilement ;
- et d'adapter l'attitude médicale au virus précisément identifié, tel que détaillé ci-dessous.

#### ➔ Si la recherche du VRS est positive

Le Dr Romain a rappelé que le VRS est à l'origine de bronchiolites graves chez les enfants de moins d'un an, voire particulièrement graves chez les enfants de moins de trois mois. Dans ce contexte, selon lui :

<sup>30</sup> Au moment de cette audition, la HAS disposait de données un peu moins récentes obtenues chez 3 394 patients, mais les proportions de tests positifs étaient similaires à celles dont le Dr Romain disposait, avec 50 % de tests positifs, dont 2,7 % pour le SARS-CoV-2, 20 % pour le VRS et 28 % pour les virus grippaux.

- une recherche positive du VRS chez un enfant de moins d'un an permet de donner des conseils de suivi et de surveillance étroite aux parents à l'égard d'un risque existant de bronchiolite sévère, en leur disant notamment :
  - qu'il faut bien moucher l'enfant, fractionner les repas, surveiller de près l'alimentation, et rappeler très rapidement le pédiatre s'ils ont l'impression que l'enfant devient gêné pour respirer. Sur ces bases, le Dr Romain considère que l'identification précoce du VRS peut permettre de prévenir des bronchiolites sévères ;
  - qu'il n'est en revanche pas inhabituel que l'enfant ait de la fièvre et ne soit pas encore très bien pendant les 3-4 jours qui suivent, mais que tant que l'enfant mange bien et qu'il n'est pas gêné pour respirer (notamment), il n'y a pas lieu de s'inquiéter et de reconsulter en ville ni de consulter aux urgences.
- concernant les enfants de plus d'un an, qui ne sont globalement plus à risque de bronchiolite sévère, un test VRS positif permet, d'une part de ne pas donner d'antibiotique, et d'autre part de prévenir la contamination de très jeunes enfants en disant aux parents que leur enfant ne doit pas approcher un enfant de moins d'un an, et encore moins un enfant de moins de trois mois, afin de ne pas risquer de le contaminer alors que ce très jeune enfant est lui à risque de bronchiolite sévère.

### → Si la recherche d'un virus grippal est positive

Selon le Dr Romain, l'identification d'une étiologie grippale à un syndrome respiratoire fébrile aigu permet :

- de pouvoir prescrire du Tamiflu® si les symptômes sont survenus dans les moins de 48h précédentes ;
- d'informer les parents du fait qu'il ne sera/serait pas anormal que l'enfant continue à avoir de la fièvre pendant 4-5 jours, et qu'il n'est donc pas utile de reconsulter en ville et/ou consulter aux urgences dans les 3-4 jours qui suivent la consultation, sauf si des signes d'aggravation apparaissent ;
- de donner aux parents des conseils de prévention de contamination des personnes à risque de grippe sévère, en particulier des personnes âgées (tel que le fait d'éviter de rendre visite aux grands-parents).

Concernant la prescription de Tamiflu®, la HAS a signalé que la Commission de la Transparence (CT) de la HAS a conclu en 2020 à un service médical rendu insuffisant à l'égard du Tamiflu® dans les indications thérapeutiques de son AMM en considérant que la démonstration d'un bénéfice clinique d'intérêt dans ces indications était insuffisante. Le Dr Romain avait connaissance de ce fait mais, selon lui, la plupart des études disponibles pour le Tamiflu®, et pouvant donc être mises à disposition de la CT, ne permettent pas au Tamiflu® de montrer son efficacité parce qu'elles incluent des patients qui présentent un syndrome grippal et non des gripes virologiquement confirmées, alors que le Tamiflu® agit spécifiquement uniquement sur les virus grippaux. Selon sa propre expérience, le Tamiflu® apparaît efficace (évitement de complications, surinfections...) s'il est donné dans les 48h suivant l'apparition des symptômes, et son efficacité serait probablement démontrée avec des études où ce traitement ne serait donné qu'aux patients pour lesquels un virus grippal a bien été identifié.

### → Si la recherche du SARS-CoV-2 est positive

La situation d'un test triplex positif pour la recherche du SARS-CoV-2 n'a été que très brièvement évoquée du fait que la HAS ne prévoit pas de réévaluer présentement l'utilité de la recherche du SARS-CoV-2 par test antigénique. Le Dr Romain a donc simplement rappelé qu'un test positif pour le SARS-CoV-2 doit amener à suivre les recommandations en vigueur en présence de cette détection positive.

### → Si les trois recherches virales sont négatives

Selon le Dr Romain, sur la base des niveaux de sensibilité rapportés pour le test triplex dans les services d'urgences hospitalières de l'étude VIGIL (cf. plus haut), la triple négativité permet au médecin et aux parents d'être rassurés sur l'absence d'infection par la COVID 19, la grippe ou le VRS. Pour illustration pratique, le Dr Romain cite la situation d'un enfant de trois mois, qui a un rhume, une toux, mais qui n'est pas gêné pour respirer, qui mange bien, et ne siffle pas à l'auscultation. Pour cet enfant, un test VRS négatif lui apparaît être un paramètre rassurant quant au risque d'évolution vers une bronchiolite sévère.

La HAS a alors interrogé le Dr Romain sur l'attitude qui lui semble appropriée si les trois recherches virales sont négatives au regard des trois points ci-dessous.

#### *Décision de prescription ou non d'antibiotiques*

Interrogé sur l'attitude à avoir à l'égard de la prescription d'antibiotiques si le test triplex donne trois recherches virales négatives en sachant que la majorité des syndromes respiratoires fébriles de l'enfant n'en restent pas moins d'origine virale, le Dr Romain a répondu que, suivant les recommandations des sociétés savantes de pédiatrie et de la HAS, une prescription d'antibiotiques chez l'enfant en présence d'un syndrome respiratoire fébrile aigu ne se justifie de façon systématique que dans les otites moyennes aiguës purulentes du nourrisson et de l'enfant, et qu'elle se justifie également en cas de signes de surinfection bronchique ou rhinosinusienne.

#### *Conseils relatifs à la pertinence/nécessité de reconsulter ou non pour un même épisode infectieux*

En pratique, si les trois recherches virales sont négatives, le Dr Romain considère qu'un réexamen de l'enfant est à conseiller aux parents, afin d'évaluer notamment le risque de surinfection bactérienne, uniquement si, au bout de 2-3 jours, l'enfant :

- a encore de la fièvre, notamment parce qu'il peut alors s'agir d'une surinfection bactérienne devant faire envisager la prescription d'antibiotiques ;
- se met à pleurer la nuit alors qu'il ne pleurait pas avant (possibilité d'une otite) ;
- se met à tousser beaucoup alors qu'il ne toussait pas ;
- et/ou ne mange plus alors qu'il mangeait.

#### *Conseils relatifs aux mesures de prévention de contamination de l'entourage*

Selon le Dr Romain, si les recherches de virus grippaux et VRS sont négatives avec le test triplex, il peut être dit aux parents qu'il y a de très fortes chances que les symptômes ne soient pas dus à un de ces virus et qu'ils peuvent donc être rassurés quant à l'existence d'un très faible risque de contamination de l'entourage par un virus à risque de dangerosité pour certaines populations.

## Annexe 5. Compte-rendu du groupe de travail

---

**Type de réunion :** Groupe de travail

**Titre :** Intérêt des TROD COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en médecine de ville

**Date :** 9 mars 2023

**Participants :**

- Dr DE MALGLAIVE Pauline, gériatre (unité de gériatrie aiguë, Hôpital Bichat, Paris)
- Dr DUHOT Didier, médecin généraliste (centre municipal de santé universitaire Cornet, Pantin)
- Pr GILBERG Serge, médecin généraliste (cabinet médical, Paris)
- Pr GUIGONIS Vincent, pédiatre (département de pédiatrie, CHU de Limoges)
- Dr HERBELIN Marie-Laure, pédiatre (cabinet médical, Riom)
- Dr LOUBET Paul, infectiologue (service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Nîmes)
- M. MAGNIEZ Serge, représentant des usagers (UFC que choisir, Neuilly-sur-Marne)
- Pr MARGUET Christophe, pédiatre (département de pédiatrie et de médecine de l'adolescent, CHU de Rouen)
- Dr SALLOUM Mirna, médecin généraliste (SOS médecins, Paris)
- Dr TOQUE Elsa, médecin généraliste (maison de santé pluriprofessionnelle Flamina, Clermont-Ferrand)

---

### 1. Recherche antigénique des virus grippaux

Tous les experts ont consensuellement rappelé en préambule de l'expression de leurs positions que le diagnostic de la grippe repose avant tout sur un tableau clinique et le contexte épidémique grippal. Néanmoins, au-delà de cet accord, certains ont exprimé attribuer une certaine utilité à cette recherche et d'autres non, comme détaillé ci-dessous.

#### 1.1 Argumentaire des experts qui attribuent une certaine utilité à réaliser cette recherche<sup>31</sup>

Quatre experts ont exprimé un point de vue favorable quant à une utilité potentielle de la recherche antigénique grippale. Selon eux, il s'agit d'un outil intéressant du fait de sa très bonne spécificité, un test positif permettant de poser avec une grande certitude un diagnostic de grippe. Ce test permet donc d'orienter le diagnostic, en gardant à l'esprit le fait qu'un test négatif n'est en revanche pas très fiable puisque la sensibilité n'est pas bonne.

Le Pr Gilberg a expliqué que, selon lui, un test positif pour la grippe face à un tableau de type grippal sans signes apparents d'infection bactérienne présente l'intérêt de permettre au médecin de patienter avant d'envisager des explorations et/ou une prescription d'antibiotiques, et de l'aider à convaincre le patient de lui-même attendre un peu que les symptômes se résolvent d'eux-mêmes. Le médecin peut ensuite reconsidérer la situation 2-3 jours plus tard seulement si les symptômes persistent ou évoluent. En d'autres termes, un test antigénique grippal positif peut rassurer et permettre à certains médecins de résister à prescrire trop rapidement des antibiotiques, en particulier pour ce qui concerne les jeunes médecins qui peuvent ne pas être encore tout à fait à l'aise dans leur diagnostic clinique et/ou qui ne

---

<sup>31</sup> Il a été décidé de présenter ici les positions des experts par ordre de prise de parole afin de pouvoir préciser lorsqu'un expert a exprimé être en accord avec un ou plusieurs expert(s) s'étant exprimé avant lui, sans nécessairement revenir sur le détail des arguments.

savent pas bien comment rassurer les parents sur le caractère viral de l'infection impliquant une non-prescription d'antibiotiques. Un test négatif n'apporte en revanche pas beaucoup d'informations.

Le Pr Marguet est d'avis que la recherche antigénique des virus grippaux en ville peut présenter un intérêt pour éviter des consultations aux urgences, impliquant souvent de longues attentes pour les enfants et les parents, pour des gripes sans caractère de gravité, en citant l'exemple des urgences du CHU de Rouen cet hiver qui a été débordé (notamment) par un afflux d'enfants présentant des gripes bénignes. Un test positif pourrait permettre au médecin de 1<sup>er</sup> recours de donner un message rassurant à des parents très inquiets face à une fièvre à 40°C de l'enfant. En effet, les parents sachant ce qu'est une « grippe », peuvent alors plus facilement accepter l'idée que la fièvre puisse persister 2-3 jours sans que cela atteste d'un caractère de gravité. Ils seraient alors *a priori* moins enclins à consulter aux urgences si la fièvre persiste. Selon lui, il s'agit donc d'un outil d'orientation diagnostique qui pourrait être utile, en particulier pour des jeunes médecins, dans certaines situations, notamment face à des fièvres élevées isolées, ou en présence de symptômes digestifs amenant à douter de l'étiologie grippale. Il est d'avis qu'un certain nombre de médecins s'approprieraient ce test s'ils le considéraient utile mais qu'il faudrait néanmoins pour cela pouvoir proposer une utilisation raisonnée de ce test dans le cadre d'un arbre diagnostique. Concernant la diminution des prescriptions d'antibiotiques *via* la recherche antigénique grippale, le Pr Marguet a mentionné avoir connaissance d'un certain nombre d'études pédiatriques réalisées essentiellement aux urgences, dont les résultats (pris globalement) amènent à douter de l'impact de cette recherche sur la prise en charge des patients, en matière de taux d'hospitalisation ou de prescription d'antibiotiques. Par ailleurs, il existe à sa connaissance peu de données d'études en ville, et celles qui sont disponibles semblent ne pas montrer de diminution efficace des prescriptions d'antibiotiques.

Le Dr Herbelin a rappelé que le diagnostic de la grippe est avant tout clinique mais, comme le Pr Marguet, elle considère que cette recherche pourrait être utile dans certaines situations, en particulier pour les tous petits notamment face à une fièvre élevée pour éviter des orientations vers les urgences lorsqu'elles pourraient être évitées. Elle considère en effet que ce test, lorsqu'il est positif, peut rassurer le médecin qui peut alors expliquer à des parents inquiets qu'il s'agit d'une grippe, que la fièvre va *a priori* durer plusieurs jours etc. Le Dr Herbelin a également souligné que le résultat ne change pas le traitement, mais qu'il peut selon elle modifier dans certains cas la prise en charge, sous réserve de parvenir à situer ce test dans une stratégie en pouvant notamment préciser chez quels patients ce test devrait être réalisé.

Le Dr Salloum s'est dit rejoindre les points de vue du Pr Gilberg, du Pr Marguet et du Dr Herbelin. La recherche antigénique grippale peut selon elle être utile, pas pour le traitement du patient, mais pour sa prise en charge plus générale. Mais il serait nécessaire de pouvoir définir quels patients tester et quand/où placer ce test dans un arbre décisionnel.

## **1.2 Arguments des experts qui considèrent que cette recherche ne présente a priori pas d'utilité**

Les Dr Toque et Dr de Malglaive ont exprimé des arguments communs, résumés ci-dessous, aboutissant à ne pas trouver d'utilité à la recherche antigénique grippale. Selon elles :

- le diagnostic de grippe repose sur l'examen clinique et le contexte épidémique. Les médecins ont l'habitude de reconnaître les tableaux cliniques viraux liés à des virus hivernaux tels que le SARS-CoV-2, les virus grippaux et le VRS, mais également à d'autres virus. Et la prise en charge sera ensuite la même quel que soit ce virus à l'origine des symptômes d'infection respiratoire ;

- il semble délicat de « rassurer » des patients avec les résultats d'un test avec une sensibilité aussi basse, et la situation d'un résultat négatif face à un patient présentant clairement des symptômes de type grippaux pose un réel problème : quelle attitude est alors censé avoir le médecin et que va-t-il dire à son patient pour justifier son diagnostic et la non-prescription d'antibiotiques ?

Sur ce point, le Dr Toque a alerté sur l'importance de la communication qui devrait être faite auprès des professionnels de santé si des tests peu sensibles devaient être généralisés à l'ensemble de la population, afin de garantir une grande prudence dans l'interprétation de ces tests.

Le Pr Guignonis a exprimé son accord avec les positions et arguments des Dr Toque et de Malglaive. Il a ajouté que l'hôpital dispose des techniques de PCR multiplexes recherchant un large panel de virus respiratoires et que, face à une fièvre prolongée chez l'enfant, ce type de recherches peut être positive pour un ou plusieurs virus, dont potentiellement la grippe. Or, quels que soient les virus respiratoires détectés, ce n'est en fait pas la présence de ces virus qui amènera à décider de prescrire des examens complémentaires ou des antibiotiques, mais le degré de certitude/incertitude de l'absence d'infection bactérienne. Le Pr Guignonis a conclu que ces résultats de détection virale peuvent même perturber le raisonnement, et ne donnent pas plus de certitude quant au fait de prescrire ou non des antibiotiques.

Le Dr Duhot a souligné que selon lui le diagnostic repose avant tout sur la clinique et l'anamnèse, d'autant plus qu'en soins primaires, les médecins connaissent bien leurs patients, mais aussi les parents pour les jeunes patients, et qu'ils peuvent prendre en compte la connaissance qu'ils ont de l'environnement et de l'historique familiaux dans leur schéma décisionnel. De sa propre expérience et après échanges avec des confrères également médecins généralistes, le Dr Duhot doute du fait que ces tests seraient beaucoup utilisés s'ils étaient largement mis à disposition car beaucoup de médecins semblent ne pas bien visualiser ce que ces tests pourraient leur apporter. Concernant la prescription d'antibiotiques, le Dr Duhot considère, comme le Pr Guignonis, que le risque à gérer face à des symptômes d'infection respiratoire est celui de la probabilité d'une infection (ou surinfection) bactérienne. Ainsi, s'il estime qu'il existe un risque assez fort d'infection bactérienne, il prescrira un antibiotique même face à un résultat de recherche grippale positif, alors que si le risque bactérien lui semble faible, il n'en prescrira pas quel que soit le résultat d'un test de recherche grippale. En résumé, il lui semble que les médecins qui pensent ne pas prescrire d'antibiotiques face à un certain tableau clinique n'ont pas besoin de ce type de test, et que ceux qui hésitent à en prescrire ne suivront pas forcément les résultats du test.

Le Dr Loubet a souligné qu'un impact de la recherche grippale sur la prise en charge du patient ne lui apparaissait pas aller de soi s'il est considéré que, face à une fièvre élevée d'apparition récente, un test positif permet de patienter avant d'envisager de demander d'autres examens ou de prescrire des antibiotiques, mais que l'on patientera aussi *a priori* si le résultat est négatif. Concernant l'impact de ces tests sur la prescription d'antibiotiques, il a précisé qu'à sa connaissance [en accord avec le Pr Marguet], les données de la littérature ne montrent pas clairement un impact de ces tests antigéniques sur ces prescriptions et qu'il apparaîtrait donc nécessaire de le démontrer en vie réelle pour pouvoir l'affirmer.

En tant qu'utilisateur, M. Magniez a expliqué qu'il lui semble difficile de rassurer des patients à l'égard de la possibilité d'une persistance des symptômes à considérer comme non inquiétante, si le test présente un degré substantiel d'incertitude tel que celui estimé sur la base des données publiées présentées dans le rapport transmis par la HAS. En outre, selon lui, le manque de fiabilité des tests peut même compliquer la relation de confiance entre le patient et son médecin (ou impacter la crédibilité du

médecin à l'égard de son patient) si le diagnostic donné par le test de recherche grippale est négatif alors qu'il s'agit bien d'une grippe.

M. Magniez a également exprimé la crainte de voir des tests prendre en partie la place de la clinique et des échanges entre le médecin et son patient au cours d'une consultation.

### **1.3 Indication(s) potentielle(s) de cette recherche**

Compte tenu du fait que quatre experts ont exprimé voir une utilité dans la recherche des virus grippaux en consultation de ville dans certaines situations, une réflexion a été menée sur les indications qui pourraient être celles, en pratique, de cette recherche.

#### **Tableau clinique**

La discussion sur ce point n'a pas amené à pouvoir définir face à quel(s) type(s) de tableau(x) clinique(s) cette recherche devrait être proposée.

Un des experts favorables à l'utilité de cette recherche a évoqué une indication de type « symptômes grippaux avec une fièvre élevée > 39°C ». Les trois autres experts favorables ne se sont pas prononcés.

Deux des experts plutôt défavorables à l'utilité de cette recherche ont répondu ne pas bien comprendre l'intérêt de rechercher les virus grippaux face à des tableaux cliniques typiques si l'intérêt théorique du test est principalement de rassurer le médecin et les patients/parents face à des tableaux cliniques inquiétants. Un de ces deux experts a pris pour exemple la situation d'un patient se présentant en consultation avec une fièvre aiguë de moins de 24h sans signe de gravité. Dans ce type de contexte clinique pour lequel il conviendrait selon lui dans tous les cas de patienter quel que soit le résultat du test, cet expert s'interroge sur ce qui justifierait de l'intérêt du test.

#### **Catégories d'âges qui seraient pertinentes pour cette recherche (si considérée utile)**

La discussion sur ce point n'a pas permis de définir précisément à quelle(s) tranche(s) d'âges cette recherche devrait être proposée, mais il en est globalement ressorti qu'il n'y aurait que peu voire pas d'utilité à tester les adultes, y compris les personnes âgées, et que l'utilité de cette recherche concernerait peut-être plutôt les tous petits.

En effet, le Dr Herbelin a expliqué que, plus l'enfant est petit, moins les symptômes cliniques sont évidents donc ce test pourrait peut-être aider dans le cadre d'un arbre décisionnel - à définir - chez les tout-petits, en particulier chez les enfants entre 3 mois et 1 an. Elle souligne qu'en revanche, ce type de test ne présenterait aucun intérêt chez les enfants de moins de 6 semaines, chez lesquels on recherchera nécessairement une infection bactérienne, voire chez les enfants de moins de 3 mois pour lesquels il serait très discutable d'envisager d'éliminer une inquiétude bactérienne sur la base d'un test antigénique grippal positif.

Sur ce dernier point, le Pr Guignonis a rappelé également qu'une fièvre inexplicée chez un enfant de moins de 3 mois est associée à un risque élevé d'infection bactérienne sévère, et que ce risque diminue au-delà de l'âge de 3 mois. Il a ajouté qu'un test antigénique grippal en ville pourrait présenter un intérêt théorique chez des enfants de moins de 3 mois (et de plus de 6 semaines) présentant une fièvre isolée, dans le sens où un test positif pourrait éventuellement éviter un adressage aux urgences et freiner des explorations complémentaires lorsque l'enfant va très bien et qu'il existe un tableau familial viral. Néanmoins, il a souligné que raisonner ainsi apparaîtrait très discutable et en non-conformité aux recommandations professionnelles.

Pour ce qui concerne les personnes âgées, le Dr de Malglaive a expliqué ne pas bien voir l'utilité de la recherche antigénique grippale chez les personnes âgées sachant que :

- d'autres virus que les virus grippaux peuvent entraîner des infections respiratoires sévères mais que dans tous les cas la prise en charge sera la même ;
- chez la personne âgée, le potentiel de gravité de l'infection dépend fortement de l'âge et de l'état général (comorbidités) de base de cette personne, et ce indépendamment du virus respiratoire. Et c'est cet état général qui impacte en premier lieu les décisions du médecin.

#### 1.4 Aspects organisationnels

M. Magniez a exprimé que, selon sa propre expérience et les retours de son entourage, et en citant l'exemple des tests COVID, il lui semble rare que des médecins réalisent des tests diagnostiques eux-mêmes au cours d'une consultation, et qu'ils renvoient plutôt les patients vers la pharmacie ou le laboratoire. En l'occurrence, il lui semble également que la durée moyenne d'une consultation n'apparaît pas très compatible avec la réalisation d'un test dont le résultat peut être lu au bout de 15 min<sup>32</sup>.

Les experts exerçant en médecine de ville ont répondu que le paramètre de temps d'attente du résultat du test ne leur paraissait *a priori* pas poser un problème. L'un d'entre eux a néanmoins relevé qu'un temps d'attente de 15 min pouvait commencer à être un peu long pour un médecin exerçant seul dans son cabinet sans aide par une infirmière, un interne ou un assistant médical pour gérer la réalisation des tests.

## 2. Recherche antigénique du VRS

De manière globale, les experts se sont montrés unanimes quant à :

- l'absence d'utilité clinique de la recherche du VRS pour le diagnostic comme pour la prise en charge de la bronchiolite, principalement pour les raisons suivantes :
  - le diagnostic de la bronchiolite et l'estimation de son niveau de gravité sont cliniques ;
  - la prise en charge du patient est la même qu'il s'agisse d'une bronchiolite à VRS ou due à un autre virus [pour rappel, il n'y a pas de traitement orienté contre les infections à VRS commercialisé à l'heure actuelle].
- l'absence d'utilité de rechercher le VRS en l'absence de symptômes de bronchiolite à des fins de prévention de contamination des sujets fragiles par un enfant infecté<sup>33</sup>.

Dans le détail, les éléments ci-dessous ont été précisés par certains experts.

Le Dr Herbelin a précisé que, contrairement à ce qui peut être argumenté pour la recherche grippale (*cf.* plus haut), attribuer spécifiquement au VRS l'origine d'une bronchiolite diagnostiquée cliniquement n'aiderait pas à éviter des reconsultations ou adressages aux urgences parce que c'est l'état clinique du patient, et l'évolution de cet état clinique, qui vont décider de l'orientation de ce patient. Par ailleurs, pour ce qui concerne la prévention de contamination de l'entourage fragile, le Dr Herbelin est d'avis que les recommandations n'ont pas lieu d'être différentes que le VRS soit détecté ou non car d'autres virus respiratoires responsables de bronchiolite sont dangereux pour les personnes fragiles.

Le Pr Marguet a expliqué ne pas bien cerner non plus l'intérêt de savoir si le virus responsable de la bronchiolite est le VRS ou un autre virus, notamment parce que 1) la gravité est clinique, liée à l'âge

<sup>32</sup> La notice du test triplex AAZ indique que la lecture des résultats doit s'effectuer au bout de 15 min.

<sup>33</sup> Un argument d'utilité de la recherche du VRS donné par l'expert auditionné en tant qu'investigateur de l'étude VIGIL était que la détection du VRS chez un enfant, y compris en présence de symptômes d'infection respiratoire non évocateurs de bronchiolite, peut permettre de prévenir les parents d'éviter tout contact entre leur enfant et des tout-petits à risque de bronchiolite sévère.

et à des terrains sous-jacents, et 2) il n'y a pas pour l'instant d'impact thérapeutique. Il a précisé qu'en outre il y a beaucoup de co-infections virales chez les tout-petits et qu'un enfant infecté par le VRS peut très bien être très malade à cause d'un autre virus. Par ailleurs, pour ce qui est de la prévention de contamination des personnes fragiles, le Pr Marguet a ajouté ne pas bien comprendre, comme le Dr Herbelin, le raisonnement amenant à vouloir protéger les sujets fragiles spécifiquement du VRS alors que d'autres virus respiratoires peuvent être très pathogènes (virus parainfluenza, rhinovirus...). Pour lui, la prévention de contamination des sujets fragiles passe donc par une protection globale, et ne doit pas reposer sur la présence ou l'absence de VRS, selon le résultat du TROD.

Le Dr de Malglaive a ajouté que, en ce qui la concerne, le raisonnement à avoir pour le VRS est le même que celui pour la grippe, à savoir que le test n'est pas utile si la prise en charge du patient est la même quel que soit le résultat du test. En l'occurrence, ne considérant pas utile la recherche grip-pale, elle ne considère pas non plus utile celle du VRS. Elle a ajouté également que les personnes âgées fragiles doivent être protégées d'une contamination virale de manière globale (pas seulement du VRS) car elles sont susceptibles de développer des infections sévères avec n'importe quel virus, dont certains rhinovirus et virus parainfluenza.

### **3. TROD duplex COVID/grippe et triplex COVID/grippe/VRS**

#### **3.1 Discussion de préambule : intérêt de la recherche en soins courants du SARS-CoV-2 à l'heure actuelle**

Les pédiatres se sont montrés unanimes quant au fait que le variant Omicron du SARS-CoV-2, hégémonique en France et dans le monde depuis début 2022, ne présente aucun caractère de gravité chez les enfants, qui sont même très souvent asymptomatiques. Rechercher ce virus en présence de symptômes d'infection respiratoire chez l'enfant ne leur paraît donc d'aucune utilité.

Dans le détail, le Pr Marguet a précisé que les enfants ne sont de manière générale pas malades avec le variant Omicron du SARS-CoV-2, y compris des enfants pourtant à très haut risque de gravité d'infection respiratoire. Et qu'il existe en outre beaucoup de co-infections virales avec Omicron, donc que la présence d'Omicron n'implique pas qu'il est le pathogène responsable de signes d'infection respiratoire.

En exercice de ville, le Dr Herbelin a également pu constater que le SARS-CoV-2 n'a pas causé de soucis particuliers cet hiver cliniquement chez les enfants, et que ce diagnostic a plutôt posé des problèmes de gestions d'intendance, par rapport à l'école, aux arrêts maladie des parents, etc. Elle a ajouté qu'après avoir fait beaucoup de tests COVID pendant l'hiver 2021-2022, elle n'en a fait quasiment aucun cet hiver, et qu'elle pense que la tendance va être à l'extinction de l'utilisation de ces tests sous réserve de l'absence d'émergence d'un nouveau variant du SARS-CoV-2 qui serait associé à des formes sévères.

En médecine générale, le Dr Duhot a expliqué que, dans la structure où il exerce où les médecins sont nombreux et où des infirmières peuvent réaliser les tests en dehors du temps de consultation, les tests COVID ne sont globalement plus faits ni aux adultes ni aux enfants.

Aucun des autres experts n'a exprimé un désaccord quant au fait que l'hégémonie du variant Omicron et l'immunité globalement/collectivement acquise de la population ont très fortement diminué l'intérêt de rechercher spécifiquement le SARS-CoV-2 face à des symptômes d'infection respiratoire.

En résumé, les experts considèrent que la recherche du SARS-CoV-2 à l'heure actuelle présente un intérêt très limité, mais que cet intérêt pourrait ressurgir si un nouveau variant cliniquement plus bruyant qu'Omicron émergeait.

### 3.2 Intérêt des TROD duplex et triplex évalués

Compte tenu de l'absence d'utilité attribuée par les experts à la recherche du SARS-CoV-2 dans le contexte actuel de prédominance du variant Omicron, et de l'absence d'intérêt consensuellement attribuée à la recherche du VRS en l'absence de traitement antiviral spécifique à l'heure actuelle, il est ressorti des échanges au sein du groupe de travail que les tests duplex et triplex concernés par l'évaluation ne présentent *de facto* pas d'utilité clinique dans le contexte actuel [de circulation du variant Omicron].

Dans le détail, les éléments ci-dessous ont été précisés par certains experts :

- les experts sont globalement sceptiques quant à l'argument d'aide à la non-prescription d'antibiotiques sur la base de la seule recherche de 2 ou 3 virus, quand bien même le test combiné donne 50 % de recherches positives comme cela est le cas dans l'étude VIGIL réalisée avec un test triplex [*cf.* page 29 du rapport transmis] ;
- les Drs Toque et de Malglaive ont alerté quant au fait qu'au contraire, ces recherches virales négatives pourraient inciter à une prescription d'antibiotiques malgré un tableau clinique à l'évidence viral, et ce alors que 1) il existe d'autres virus hivernaux que ceux recherchés par le test triplex et que 2) la sensibilité des tests selon les données disponibles apparaît mauvaise. Selon ces deux expertes, ces tests négatifs peuvent alors générer un doute pour le médecin, et une situation délicate pour expliquer au patient que les tests sont négatifs mais qu'il ne lui est néanmoins pas prescrit d'antibiotiques. A ce niveau, les deux expertes ont à nouveau alerté quant à la nécessité, si ce type de tests devait se diffuser, de communiquer largement sur la problématique de sensibilité qui serait probablement peu rappelée par les laboratoires démarchant les professionnels de santé pour leur proposer leurs tests ;
- le Dr Loubet a précisé qu'il existe des études réalisées avec des PCR multiplexes, donc avec des techniques plus sensibles (c'est-à-dire avec un seuil de détection plus faible) et qui recherchent un plus large panel de virus, et que ces études ne montrent pas clairement un impact positif sur la prescription d'antibiotiques. Il considère donc que cet impact potentiel reste à démontrer ;
- dans le même sens, le Dr de Malglaive a témoigné avoir accès en milieu hospitalier aux techniques de PCR multiplexes, donc à l'identification du ou des virus étiologiques de l'infection, mais constater que cette identification ne change pas la prise en charge des patients. Elle s'interroge donc sur l'utilité de rechercher en ville seulement deux ou trois virus, avec des tests moins performants et chez des patients globalement moins graves ;
- le Pr Guignonis a ajouté être totalement en accord avec la position du Dr de Malglaive et que, comme évoqué précédemment, la question est selon lui clinique avant tout. Si le médecin est persuadé que l'infection est bactérienne (fièvre mal tolérée, marbrures etc), les tests de recherches virales ne lui seront pas utiles. A l'inverse, si aucun argument ne lui fait penser que l'étiologie est bactérienne et qu'au contraire il est persuadé que l'étiologie est virale (enfant qui tolère bien la fièvre, pas de syndrome inflammatoire, etc.), la négativité de tests recherchant un à trois virus (tests ici évalués) ne permettra pas de dire que l'étiologie n'est pas virale ;
- le Dr de Malglaive [en tant que gériatre] a également précisé ne pas voir d'intérêt à identifier spécifiquement la grippe ou le VRS chez la personne âgée, parce que la prise en charge des infections respiratoires de la personne âgée dépend de la gravité clinique, de l'âge et de l'état de santé général, pas du virus étiologique ;
- le Dr Loubet a ajouté ne pas bien percevoir pourquoi les experts qui voient un intérêt à la recherche d'un virus grippal face à une fièvre isolée ne voient pas le même intérêt à rechercher le VRS ou le SARS-CoV-2 pour des raisons similaires. Le Pr Marguet a répondu que, pour ce

qui concerne l'utilité qu'il attribue personnellement à la recherche grippale [aider à éviter des consultations et attentes inutiles aux urgences], les enfants infectés par le SARS-CoV-2 ne sont globalement pas malades, et que ce virus ne pose donc pas de problème de consultations « évitables » aux urgences. Alors qu'en revanche, la grippe amène les parents de nourrissons ayant 40°C de fièvre à consulter aux urgences. Sur ce point, le Dr Salloum a précisé être en accord avec Pr Marguet, la grippe se distinguant par son tableau bruyant susceptible d'être inquiétant pour le médecin comme pour les parents ;

- en relatif désaccord avec les autres experts sur l'intérêt des TROD antigéniques réalisant des recherches virales à l'égard des prescriptions d'antibiotiques, le Pr Gilberg a précisé que ces tests sont selon lui une aide pour lutter contre l'antibiorésistance<sup>34</sup>, mais que cet argument ne peut pas justifier à lui seul de l'utilité des tests duplex et triplex ici évalués.

## 4. Conclusions du GT

En résumé :

- les experts ont conclu unanimement que la recherche antigénique du VRS et que les TROD duplex COVID/grippe et triplex COVID/grippe/VRS ne présentent pas d'utilité clinique évidente à l'heure actuelle ;
- les experts se sont montrés plus partagés pour ce qui concerne l'utilité clinique de la recherche antigénique des virus grippaux (cinq experts plutôt défavorables, quatre experts plutôt favorables, et un avis « mitigé » du représentant des usagers). Les experts favorables à un intérêt de cette recherche ont donné pour principale raison la possibilité de rassurer les parents quant à l'origine grippale de l'infection (virus bien connu) et d'éviter des reconsultations et consultations aux urgences de la part de parents inquiets face à une fièvre élevée persistante en réalité sans gravité. Ils ont néanmoins précisé qu'il serait nécessaire d'être en mesure de savoir comment positionner ce test dans une stratégie diagnostique qui serait à définir (quels patients tester ? à quel moment ?) ;
- au vu de ce désaccord entre les experts sur l'utilité des TROD grippe, le Pr Marguet a suggéré qu'il pourrait être souhaitable de mettre en place des études tests en vie réelle dans des régions volontaires pour objectiver l'utilité ou non de ces tests en matière d'orientation des patients et de prescriptions d'antibiotiques, et définir la place éventuelle de ces tests dans l'arbre diagnostique. Les experts plutôt favorables à l'utilité de ces tests ont considéré bonne cette proposition ; les experts défavorables à l'utilité de ces tests ont réitéré ne pas voir d'intérêt à l'utilisation de ces tests, donc ne pas voir l'intérêt même d'une étude, mais préférer cette proposition d'expérimentation à une potentielle position de la HAS en faveur de l'utilité de ces tests à l'issue du GT.

Enfin, il a été relevé que les présentes conclusions du groupe pourraient être à rediscuter en fonction de l'amélioration des performances des tests antigéniques disponibles en France, de l'arrivée éventuelle de nouveaux traitements contre la grippe ou le VRS, et de l'évolution possible des variants du SARS-CoV-2.

---

<sup>34</sup> Dans le cadre de la validation du compte-rendu, le Pr Gilberg a souhaité ajouter une référence bibliographique soutenant sa position, qui est la suivante : Stamm BD, *et al.* « The Influence of Rapid Influenza Diagnostic Testing on Clinician Decision-making for Patients with Acute Respiratory Infection in Urgent Care. » Clin Infect Dis. 2023 Feb 1. Online ahead of print.

# Références bibliographiques

1. Haut Autorité de Santé. Avis n° 2020.0062/AC/SEAP du 15 octobre 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 recherche directe des virus des infections respiratoires hivernales (dont les virus Influenza A et B) concomitamment à la recherche directe du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé, en période de co-circulation de ces virus. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/ac\\_2020\\_0062\\_test\\_grippe\\_covid-19\\_cd\\_2020\\_10\\_15\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/ac_2020_0062_test_grippe_covid-19_cd_2020_10_15_vd.pdf)
2. Haute Autorité de Santé. Évaluation de l'intérêt des tests antigéniques rapides (TDR/TROD) sur prélèvement nasal pour la détection du virus SARS-CoV-2 (Métaanalyse). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/synthese\\_tests\\_ag\\_nasal\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/synthese_tests_ag_nasal_vd.pdf)
3. Haut Autorité de Santé. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/synthese\\_tests\\_antigeniques\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/synthese_tests_antigeniques_vd.pdf)
4. Pillet S, Gueudin M, Plantier JC, Vabret A. Diagnostic virologique des infections respiratoires basses. *Rev Mal Respir* 2021;38(1):58-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2020.11.002>
5. Demoré B, Charmillon A. Traitement des infections respiratoires basses et hautes. Dans: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* 2018. p. 801-14.e1.
6. Brouard J, Flammang A, Tran L, Dina J, Vabret A. Infections respiratoires aiguës virales des voies aériennes inférieures [4-064-A-12]. *Encycl Méd Chir Pédiatrie* 2018;13(3). [http://dx.doi.org/10.1016/S1637-5017\(18\)64972-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1637-5017(18)64972-5)
7. Lotfi D. Fardeau et prévention des infections virales respiratoires (hors SARS-CoV-2 !). *Médecine et Maladies Infectieuses Formation* 2022;3S9-3S16. [http://dx.doi.org/10.1016/S2772-7432\(22\)00476-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2772-7432(22)00476-7)
8. Société canadienne de pédiatrie, Friedman JF, Rieder MJ, Walton JM, Beck C, McKenzie K, *et al.* La bronchiolite : recommandations pour le diagnostic, la surveillance et la prise en charge des enfants de un à 24 mois. Mise à jour 30/11/2021. Ottawa: SCP; 2014. <https://cps.ca/fr/documents/position/bronchiolitis1>
9. Segondy M. Les tests de diagnostic rapide des viroses respiratoires et des gastroentérites virales : intérêts et limites. *Rev Francoph Lab* 2015;2015(474):45-50. [http://dx.doi.org/10.1016/s1773-035x\(15\)30200-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1773-035x(15)30200-8)
10. Hon KL, Leung AKC, Wong AHC, Dudi A, Leung KKY. Respiratory syncytial virus is the most common causative agent of viral bronchiolitis in young children: an updated review. *Curr Pediatr Rev* 2023;19(2):139-49. <http://dx.doi.org/10.2174/1573396318666220810161945>
11. Nguyen-Van-Tam JS, O'Leary M, Martin ET, Heijnen E, Callendret B, Fleischhackl R, *et al.* Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev* 2022;31(166). <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0105-2022>
12. Haute Autorité de Santé. Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois. Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp\\_bronchiolite\\_texte\\_recommandations\\_2019.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf)
13. Santé publique France. Fardeau de la grippe en France métropolitaine : bilan des données de surveillance des épidémies de 2011-2012 à 2021-2022. Saint-Maurice: SPF; 2023.
14. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence du 24 juin 2020. Oseltamivir. TAMIFLU 30 mg, 45 mg et 75 mg, gélule. TAMIFLU 6 mg/ml, poudre pour solution buvable. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17831\\_TAMIFLU\\_PIC\\_RI\\_AvisDef\\_CT17831.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17831_TAMIFLU_PIC_RI_AvisDef_CT17831.pdf)
15. Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Évaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2023. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/revision\\_de\\_la\\_strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_la\\_grippe\\_saisonniere\\_vaccination\\_chez\\_les\\_enfants\\_sans\\_comorbidite\\_argumentata.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/revision_de_la_strategie_de_vaccination_contre_la_grippe_saisonniere_vaccination_chez_les_enfants_sans_comorbidite_argumentata.pdf)
16. Haute Autorité de Santé. Déclarations d'intérêts et gestion des conflits d'intérêts. Guide de déontologie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. [https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_dpi.pdf](https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf)
17. Takeuchi Y, Akashi Y, Kiyasu Y, Terada N, Kurihara Y, Kato D, *et al.* A prospective evaluation of diagnostic performance of a combo rapid antigen test QuickNavi-Flu+COVID19 Ag. *J Infect Chemother* 2022;28(6):840-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2022.02.027>
18. Widyasari K, Kim S, Kim S, Lim CS. Performance evaluation of STANDARD Q COVID/FLU Ag Combo for detection of SARS-CoV-2 and Influenza A/B. *Diagnostics* 2023;13(1):32. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13010032>
19. 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>
20. Bruning AHL, Leeftang MMG, Vos J, Spijker R, de Jong MD, Wolthers KC, *et al.* Rapid tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65(6):1026-32. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix461>
21. Onwuchekwa C, Moreo LM, Menon S, Machado B, Curcio D, Kalina W, *et al.* Under-ascertainment of Respiratory Syncytial Virus infection in adults due to diagnostic testing limitations: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2023. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiad012>
22. Brigadoi G, Gastaldi A, Moi M, Barbieri E, Rossin S, Biffi A, *et al.* Point-of-care and rapid tests for the etiological diagnosis of respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* 2022;11(9). <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11091192>
23. Lee JJ, Verbakel JY, Goyder CR, Ananthakumar T, Tan PS, Turner PJ, *et al.* The clinical utility of point-of-care tests for influenza in ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2019;69(1):24-33. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy837>
24. 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/](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203126/fr/avis-n-2020-0050/)

25. Lopez-Medrano F, Alfayate S, Carratala J, Chamorro-Camazon J, Cordero E, Cruz-Canete M, *et al.* Executive summary. Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection. Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2023;41(2):111-22.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimce.2022.10.013>

26. Infectious Diseases Society of America, Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, *et al.* Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68(6):e1-e47.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy866>

27. Centers for Disease control and Prevention. Rapid influenza diagnostic tests [En ligne]. Atlanta: CDC; 2016.

[https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician\\_guidance\\_ridt.htm](https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm)

28. Houdouin V, Pouessel G, Angoulvant F, Brouard J, Derelle J, Fayon M, *et al.* Recommandations sur l'utilisation des nouveaux

outils diagnostiques étiologiques des infections respiratoires basses de l'enfant de plus de trois mois. *Arch Pediatr* 2014;21(4):418-23.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.01.004>

29. National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. Last updated 9 August 2021. London: NICE; 2015.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/resources/bronchiolitis-in-children-diagnosis-and-management-pdf-51048523717>

30. American society for microbiology, Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, Hatchette TF, Jerris RC, *et al.* Practical guidance for clinical microbiology laboratories: viruses causing acute respiratory tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2019;32(1).

<http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00042-18>

31. American Academy of Pediatrics, Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, *et al.* Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134(5):e1474-502.

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-2742>

32. Italian Scientific Pediatric Societies, Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, *et al.* Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr* 2014;40:65.

<http://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-40-65>

# Participants

---

## Groupe de travail

- Dr DE MALGLAIVE Pauline, gériatre (unité de gériatrie aiguë, Hôpital Bichat, Paris)
- Pr DUHOT Didier, médecin généraliste (centre municipal de santé universitaire Cornet, Pantin)
- Pr GILBERG Serge, médecin généraliste (cabinet médical, Paris)
- Pr GUIGONIS Vincent, pédiatre (département de pédiatrie, CHU de Limoges)
- Dr HERBELIN Marie-Laure, pédiatre (cabinet médical, Riom)
- Dr LOUBET Paul, infectiologue (service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Nîmes)
- M. MAGNIEZ Serge, représentant des usagers (UFC que choisir, Neuilly-sur-Marne)
- Pr MARGUET Christophe, pédiatre (département de pédiatrie et de médecine de l'adolescent, CHU de Rouen)
- Dr SALLOUM Mirna, médecin généraliste (SOS médecins, Paris)
- Dr TOQUE Elsa, médecin généraliste (maison de santé pluriprofessionnelle Flamina, Clermont-Ferrand)

## Expert auditionné

Dr ROMAIN Olivier, pédiatre (cabinet médical, Paris)

## Remerciements

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

# Abréviations et acronymes

---

|             |  |
|-------------|--|
| <b>HAS</b>  | Haute Autorité de santé                          |
| <b>IRA</b>  | Infection respiratoire aiguë                     |
| <b>MA</b>   | Méta-analyse                                     |
| <b>RBP</b>  | Recommandation de bonne pratique professionnelle |
| <b>RS</b>   | Revue systématique                               |
| <b>SMR</b>  | Service médical rendu                            |
| <b>TROD</b> | Test rapide d'orientation diagnostique           |
| <b>VRS</b>  | Virus respiratoire syncytial                     |

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

