

AVIS

relatif à la préparation des épidémies de virus hivernaux en période de circulation du SARS-CoV-2

17 septembre 2020

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) par courriel daté du 7 août 2020 (annexe 1).

La DGS souhaite solliciter l'avis des experts du HCSP sur l'utilisation des tests de diagnostic pendant la période automno-hivernale où les épidémies de virus hivernaux (grippe, rhume, bronchiolite, gastro-entérite) pourraient s'ajouter à l'épidémie de Covid-19.

L'avis du HCSP est demandé sur les sujets suivants :

- le pouvoir discriminant de l'examen clinique pour différencier le Covid-19 des infections par les virus hivernaux ;
- la prescription d'un test RT-PCR de détection du SARS-CoV-2 devant des présentations cliniques typiques des virus hivernaux (notamment en période d'épidémie gastro entérique, diarrhée en population générale) ou confirmés pour d'autres virus hivernaux par des tests biologiques (RT-PCR ou TROD pour la grippe...) ;
- les tests de diagnostic à réaliser ainsi que leur hiérarchisation devant un tableau clinique compatible avec le Covid-19 et la grippe en fonction des profils de risque des personnes.

Le 31 août 2020, par le biais d'une saisine complémentaire relative à l'intérêt et à la place des tests diagnostiques Multiplex, la DGS a sollicité l'expertise du HCSP s'agissant des tests à mettre en œuvre dans le cadre d'une co-circulation des virus de la grippe et du Covid-19, et notamment des possibilités et indications de dépistage conjointe de ces virus, ainsi que des populations concernées, en particulier les populations vulnérables (annexe 1bis).

Contexte

Le 31 décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée par les autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonies dont tous les cas initialement confirmés semblaient liés avec un marché d'animaux vivants dans la ville de Wuhan (région du Hubei), en Chine.

Le 9 janvier 2020, un nouveau virus a été identifié par l'OMS comme étant responsable de ces cas groupés de pneumopathies en Chine. Il s'agit d'un coronavirus, responsable de la maladie intitulée par l'OMS Covid-19 (Coronavirus disease), officiellement désigné SARS-CoV-2, le 11 février 2020.

L'importation de cas de Covid-19 depuis la Chine dans d'autres pays a été observée dès le mois de janvier 2020. L'ensemble des continents a été progressivement touché, conduisant l'OMS à

déclarer l'état d'urgence de santé publique internationale (USPPI) le 30 janvier 2020. Le 11 mars 2020, l'OMS déclarait la pandémie à Covid-19 et le 15 mars 2020, la France était au stade 3 de l'épidémie.

A partir de la 2^{ème} semaine d'avril, les différents indicateurs épidémiologiques ont suivi une évolution à la baisse, pour atteindre de faibles niveaux d'intensité au moment de la levée progressive des mesures de confinement au cours de la 2^{ème} semaine de mai.

Au 14 septembre 2020 :

29 032 938 malades ont été infectés par le SARS-CoV-2 dans le monde dont 924 879 décès.

En France 387 252 cas ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 30 580 décès. Actuellement 5 498 personnes sont hospitalisées dont 712 patients en réanimation pour forme grave de Covid-19.

Dans le contexte de circulation du SARS-CoV-2, le risque d'une circulation concomitante d'autres virus hivernaux (dont les virus grippaux) nécessite d'anticiper la situation.

Le HCSP a pris en compte :

- 1. La nécessité de maintien de l'indication de pratiquer un test diagnostique du Covid-19 devant tout signe évocateur, afin de mettre en œuvre la prise en charge médicale et les mesures de prévention de la transmission autour du ou des cas.**
- 2. Les objectifs de l'utilisation des tests de diagnostic virologique dans le cas d'une co-circulation du SARS-CoV-2 des virus grippaux et/ou des autres virus hivernaux pendant la période de circulation de ces virus :**
 - approcher au mieux le diagnostic virologique de pathologies pouvant être cliniquement proches mais dont la prise en charge (clinique et gestion du cas et des contacts) est différente aussi bien en ambulatoire qu'en hospitalisation ;
 - suivre à des fins épidémiologiques la circulation du SARS-CoV-2, des virus grippaux et des autres virus hivernaux ;
 - adapter les mesures barrières et la prise en charge thérapeutique (antiviraux à visée anti-grippale, épargne antibiotique ...).
- 3. Les éléments cliniques pouvant permettre de différencier le Covid-19 et les autres pathologies virales saisonnières**

Rappel : les virus hivernaux ne sont pas exclusivement des virus à tropisme respiratoire

La plupart des signes cliniques pouvant faire évoquer le diagnostic de Covid-19 ont une faible spécificité et une sensibilité limitée ;

S'il existe des signes cliniques hautement évocateurs du Covid-19 (anosmie ou agueusie, cf. infra), aucun n'est toutefois pathognomonique de cette infection. En outre, de nombreux signes cliniques sont communs aux infections par les virus respiratoires, en particulier à la grippe et au Covid-19.

3.1 Signes cliniques communs entre la grippe et le Covid-19

Le Covid-19 et la grippe ont des présentations cliniques variables allant de formes asymptomatiques à des formes graves [1].

Ces 2 infections ont en commun les signes cliniques suivants, isolés ou en association : fièvre ou sensation de fièvre, frissons, toux, signes respiratoires, fatigue, maux de gorge, rhinorrhée, obstruction nasale, myalgies, arthralgies, céphalées et signes digestifs : vomissements, diarrhée (plus fréquents chez l'enfant et le sujet âgé).

Concernant la grippe, une étude rétrospective américaine monocentrique a comparé les signes cliniques d'enfants, d'âge médian 8,3 ans, hospitalisés pour une infection symptomatique par le SARS-Cov2 de mars à mai 2020 (54 enfants), à ceux d'enfants hospitalisés pour une grippe A ou B confirmée pendant la saison 2019-20 (291 enfants). Si les taux d'hospitalisation étaient similaires pour les deux maladies les enfants hospitalisés pour Covid-19 présentaient, une fréquence significativement plus élevée de fièvre (41 [76%] vs 159 [55%], $P = 0.005$), de diarrhée ou vomissements (14 [26%] vs 36 [12%], $P = 0.01$), de céphalées (6 [11%] vs 9 [3%], $P = 0.01$), de courbatures/myalgies (12 [22%] vs 20 [7%], $P = 0.001$) et de douleurs thoraciques (6[11%] vs 9 [3%], $P = 0.01$) [2].

3.2 Signes cliniques évocateurs du Covid-19

En dehors des signes cités plus haut (3.1), d'autres signes extra-respiratoires peuvent orienter vers un diagnostic de Covid-19, sans en être spécifiques [3]

Il existe peu d'analyses multivariées comparant les symptômes de l'infection par le SARS-CoV-2 à ceux d'une autre infection virale.

Parmi les marins d'un porte-avions américain stationné à Guam, âgés en moyenne de 30 ans, [18 - 59 ans], les symptômes les plus significativement associés à une infection par le SARS-CoV-2 peu sévère étaient : anosmie et/ou agueusie (OR = 10.3), fièvre (OR = 2.8), frissons (OR = 2.7) et myalgies (OR = 2.6) [4].

Parmi les symptômes rapportés sur une application smartphone par 15 638 personnes au Royaume-Uni et 2763 personnes aux Etats-Unis ayant eu un Covid-19 confirmé par RT-PCR, les trois les plus significativement associés à une infection par le SARS-CoV-2 étaient une anosmie et/ou une agueusie (OR 6.74) suivis par anorexie et asthénie [5].

Au total, les études publiées mettent l'accent sur :

- **des troubles récents du goût ou de l'odorat** [6], qui peuvent exister dans d'autres infections virales respiratoires, mais ont la particularité, dans le Covid-19, de ne pas être significativement associés à une obstruction nasale ou à une rhinorrhée. Leur apparition par rapport aux autres symptômes ORL est également différente : ils peuvent les précéder (12% des cas) ou apparaître simultanément (23% des cas), alors que, dans les autres infections virales, ils surviennent dans un deuxième temps dans la plupart des cas ;
- **des signes cutanés** : non tant les exanthèmes, décrits chez des patients hospitalisés avec Covid-19 confirmé mais aussi au cours d'infections par certains virus saisonniers pouvant évoluer sur le mode épidémique (adénovirus, entérovirus), que les **pseudo-engelures** pour lesquelles le lien avec l'infection à SARS-CoV-2 reste cependant en cours d'investigation.
- Les autres signes extra-respiratoires de Covid-19 ne sont pas spécifiques et peuvent être dus à d'autres virus y compris le virus grippal : signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), particulièrement chez les sujets âgés et les enfants,

observés lors des infections par des virus à tropisme digestif (norovirus, sapovirus, rotavirus, adénovirus entériques) mais aussi au cours de la grippe ; survenue brutale d'une altération de l'état général, de chutes, d'un syndrome confusionnel chez une personne âgée ; signes cardio-vasculaires (myocardites)

- Il convient de rappeler que les études relatives à la valeur prédictive positive (VPP) des signes cliniques de Covid-19 ont été réalisées en période de circulation active du SARS-CoV-2 et de faible circulation des virus grippaux et des autres virus hivernaux, et que la VPP est fonction de la prévalence (dans la zone géographique concernée en particulier) de la ou des pathologie(s) considérée(s).

3.3 Signes cliniques en faveur d'une infection liée à un autre virus hivernal (rhinovirus, virus respiratoire syncytial (VRS), rotavirus...hors grippe saisonnière)

Chez l'adulte comme chez l'enfant, toutes les pathologies virales saisonnières respiratoires ou digestives peuvent donner des signes compatibles avec un Covid-19.

En pédiatrie cependant, le Covid-19 est souvent peu symptomatique, notamment chez les nourrissons. Les tableaux cliniques peu sévères de bronchiolite ou de diarrhée isolée (sans autre signe systémique) ne sont pas décrits avec SARS-CoV-2 dans cette population.

Les infections virales saisonnières sont très fréquentes chez les enfants de moins de 6 ans. Les infections à virus respiratoire syncytial (VRS) et à rotavirus surviennent en contexte épidémique, le plus souvent limité dans le temps, et prévisible pour les bronchiolites à VRS (novembre-janvier).

Ainsi, la probabilité qu'une bronchiolite aiguë typique peu sévère, soit liée au SARS-CoV-2 est faible chez un nourrisson de moins de 6 mois, en période épidémique de VRS (décembre-janvier), Il convient cependant d'être prudent en cas de critère de gravité : des co-infections VRS-coronavirus saisonniers non SARS-CoV-2 sont décrites chez des nourrissons ayant des bronchiolites sévères [7]. De plus, deux cas de bronchiolites sévères non liées au VRS aux décours d'infections prouvées à SARS-CoV-2 ont été récemment rapportés [8].

De même, une diarrhée peu sévère du nourrisson, sans autre signe systémique, en contexte d'épidémie locale de rotavirus, a beaucoup plus de probabilité d'être liée à ce virus qu'au SARS-CoV-2. Une forme grave de co-infection rotavirus-SARS-CoV-2 a cependant été rapportée [9].

Ainsi, de nombreuses expressions cliniques liées aux viroses hivernales peuvent faire évoquer le Covid-19.

Au total, les éléments strictement cliniques ne permettent pas d'éliminer formellement un diagnostic de Covid-19, particulièrement chez les personnes âgées.

4. Co-circulation du SARS-CoV-2 et des virus respiratoires saisonniers dont ceux de la grippe : données épidémiologiques

Selon le bureau EURO de l'OMS en date du 26/05/2020 [10] « *La pandémie de Covid-19 a obligé les pays du monde entier à réorienter leur système de surveillance de la grippe afin de détecter également le virus du Covid-19. Dans la Région européenne de l'OMS, la saison grippale 2019-2020 a débuté fin novembre 2019 pour atteindre son pic au cours de la première semaine de février. Après 2 semaines de forte activité grippale, la notification par les pays des données sur la grippe a été interrompue à partir de la fin février en raison de la pandémie de Covid-19, et s'est faite de plus en plus rare au cours des mois suivants. Les données communiquées ont montré que l'activité grippale avait considérablement diminué. L'émergence du Covid-19, qui se propage par transmission respiratoire, a nécessité la mise en place de mesures de distanciation physique dans toute la Région, ce qui a probablement contribué à une fin abrupte de la saison grippale.* »

La circulation des virus grippaux est actuellement faible dans l'hémisphère sud., ce qui pourrait être lié à l'application des mesures barrières depuis l'apparition du SARS-CoV-2 ou à une « compétition virale ».

Selon les données transmises par l'ARS Océan Indien, au 1^{er} septembre 2020, La Réunion (hémisphère sud) n'est pas en situation d'épidémie de grippe, alors que c'est généralement le cas à cette époque de l'année. Les données de médecine de ville et des passages aux urgences montrent une faible augmentation des recours pour syndrome grippal, en relation avec la reprise épidémique des cas de Covid-19 depuis le 15 août 2020 : ces deux pathologies présentant des symptômes similaires, il est particulièrement difficile sans analyse biologique de les distinguer.

Les données disponibles à partir de la surveillance virologique menée à La Réunion ne sont pas en faveur d'une circulation des virus grippaux à l'heure actuelle. Une circulation de rhinovirus est toutefois détectée.

Pour rappel, compte tenu de l'épidémie de Covid-19, la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière à La Réunion a été reportée du 1^{er} juin au 30 septembre 2020

Risque de co-infections de virus saisonniers :

A New York, la co-infection du virus SARS-CoV-2 avec une autre virose respiratoire a été observée chez 42 des 5700 patients hospitalisés (2,1%) pour Covid-19 [11]. En Californie, le taux de co-infection a atteint 20,7% [12]. A Wuhan, dans une étude rapportant 1115 patients infectés par SARS-CoV-2, 5 d'entre eux présentaient également une infection grippale [13].

Une revue de la littérature publiée entre janvier et mars 2020 [14] a été menée pour analyser la prévalence des co-infections respiratoires virales et par bactéries atypiques. Dix-huit études rétrospectives de cohorte et une étude prospective ont été retenues, rassemblant 1880 sujets infectés par le SARS-CoV-2. Le taux de co-infections variait entre 11,6 % (toutes les études) et 16,8% (dans les études où 100% des sujets ont été testés pour d'autres pathogènes). Les co-pathogènes le plus souvent retrouvés étaient *Mycoplasma pneumoniae* (59 cas), un virus grippal A (34 cas) ou B (19 cas), *Chlamydia pneumoniae* (24 cas), VRS (18 cas), un rhino/entérovirus (11 cas), un coronavirus saisonnier (10 cas).

Au total, il est à ce jour difficile d'évaluer le risque et la fréquence des co-infections par SARS-CoV-2 et un autre ou d'autres virus hivernal (hivernaux) en situation de co-circulation éventuelle. Il faut donc en tenir compte pour la pratique clinique, la détection d'une infection virale n'excluant pas une co-infection par un autre virus.

5. Etat des lieux sur les tests virologiques disponibles pour la recherche du SARS-CoV-2 et des virus hivernaux

Le développement de nouveaux tests diagnostiques du SARS-CoV-2 est un domaine en pleine expansion. Dans les mois qui viennent, de nouveaux tests seront probablement disponibles, qui nécessiteront d'actualiser les données présentées ici.

5.1 Outils diagnostiques à disposition

5.1.1 Diagnostic virologique de la grippe

Le diagnostic virologique de la grippe est essentiellement un diagnostic direct sur sécrétions rhino-pharyngées, la sérologie ne présentant d'intérêt qu'à titre épidémiologique ou pour l'évaluation de nouveaux vaccins.

Les virus grippaux humains responsables des épidémies de grippe saisonnières sont les virus de type A de sous-type A(H3N2) et A(H1N1pdm09) et les virus de type B des lignages B-Victoria et B-Yamagata. Les outils diagnostiques varient en fonction du niveau de caractérisation de ces virus ainsi que de la sensibilité des techniques utilisées.

De façon très schématique, on distingue deux types de tests :

- **Les tests antigéniques**, souvent dits rapides, qui permettent une recherche des virus grippaux en moins de 20 minutes. La technique repose habituellement sur l'immunochromatographie. Selon les fournisseurs, le mode de lecture peut être visuel ou assisté d'un lecteur portable qui rend cette étape plus objective et assure en parallèle une traçabilité du résultat. Ces techniques sont habituellement très spécifiques, mais leur sensibilité reste médiocre par rapport aux techniques moléculaires de référence, allant de 50 à 85% selon le type de test [15]. Les meilleures sensibilités cliniques sont observées chez le jeune enfant, sur des sécrétions rhino-pharyngées. En revanche, la sensibilité clinique de ces tests est souvent médiocre chez l'adulte, et notamment le sujet âgé, en raison d'une excrétion virale limitée du fait de l'existence d'une immunité antérieure partielle, d'une symptomatologie souvent moins typique et d'un éventuel syndrome sec rendant le prélèvement moins riche en matériel viral. Ces tests permettent en général une caractérisation du type viral (A ou B) sans sous-typage.
- **Les tests moléculaires** avec amplification des acides nucléiques (en anglais NAAT pour nucleic acid amplification tests) sont devenus la référence, depuis la pandémie grippale de 2009. La technique de RT-PCR en temps réel reste celle qui est la plus utilisée, mais d'autres technologies sont également disponibles, y compris des tests d'amplification isotherme [de type LAMP (Loop-mediated isothermal amplification)]. Ces tests ont une sensibilité 500 à 1000 fois supérieure à celle des tests antigéniques. Outre la différenciation des types viraux, certains tests, pratiqués dans les laboratoires spécialisés, proposent un sous-typage des virus de type A (A/(H3N2), A(H1N1)pdm09 ou la détermination des lignages pour les virus de type B (lignages Yamagata et Victoria). La durée de réalisation du test est habituellement de l'ordre de quelques heures (2 à 4 heures), mais des formats de tests plus rapides, éventuellement délocalisables au lit du malade, sont apparus récemment avec un résultat disponible en moins d'une heure. Depuis 2019, les tests de type NAAT sont recommandés par la Société américaine de pathologie infectieuse pour le diagnostic de la grippe saisonnière [16].

5.1.2 Diagnostic virologique des autres viroses hivernales

Comme pour la grippe, il s'agit essentiellement d'un diagnostic direct qui s'effectue à partir de sécrétions rhino-pharyngées pour les infections respiratoires, et de selles (ou d'écouvillonnages rectaux) pour les virus des gastro-entérites.

- Virus respiratoires : le principal agent qui fait l'objet de recherches spécifiques, est le VRS qui est le premier agent, en fréquence, de la bronchiolite chez le nourrisson. Des tests antigéniques rapides sont disponibles ; leur sensibilité est satisfaisante chez l'enfant du fait de l'abondance du matériel viral. La recherche se fait néanmoins de plus en plus par tests moléculaires, ce qui peut permettre la distinction entre les deux sous-types A et B de VRS. Les autres virus respiratoires (rhinovirus/entérovirus, métagneumovirus, coronavirus saisonniers, adénovirus, virus parainfluenza, bocavirus...) sont rarement recherchés isolément, sauf contexte épidémique particulier. Tous ces agents sont détectables par des tests NAAT.
- Virus des gastro-entérites : il existe en hiver une recrudescence de la circulation de certains virus des gastro-entérites, et notamment des rotavirus (et très accessoirement des astrovirus) chez les jeunes enfants, ainsi que des épidémies au moment des fêtes, avec les calicivirus (norovirus et moins fréquemment sapovirus). Ces viroses sont à prendre en considération car certains patients présentant un Covid-19 ou même certaines gripes peuvent présenter une symptomatologie à prédominance digestive.
 - Le rotavirus est l'agent le plus souvent incriminé dans les diarrhées aiguës sévères de l'enfant [17], il peut être responsable de déshydratation rapide chez le petit nourrisson, d'où un afflux de cas aux urgences pédiatriques en période hivernale, avec possibilité de dissémination nosocomiale. En raison des charges virales élevées, les tests antigéniques rapides restent les plus utilisés, avec un délai de réalisation et de rendu de résultat de l'ordre de 15 minutes. Le test peut être combiné à la recherche d'adénovirus entériques (même si ces virus n'ont pas une circulation hivernale marquée). Les tests NAAT sont surtout utilisés pour sous-typier les rotavirus.
 - En ce qui concerne les calicivirus qui circulent plutôt chez les grands enfants et les adultes au moment des fêtes de fin et début d'année (en particulier avec la consommation de crustacés et les négligences en matière d'hygiène alimentaire), les tests rapides sont peu sensibles ; le diagnostic est souvent clinique ; les tests NAAT peuvent être utiles pour documenter des épidémies impliquant de nombreux sujets.

5.1.3 Diagnostic multiplex des infections respiratoires

Depuis une quinzaine d'années, sont apparues sur le marché des trousse commerciales proposant un menu d'agents infectieux associés à une pathologie qu'il est possible de détecter simultanément, à partir d'un même prélèvement, en utilisant des technologies de type NAAT. Le principe général repose sur une utilisation en parallèle d'un cocktail de sondes moléculaires (d'où le terme multiplex), permettant de cibler un nombre plus ou moins important d'agents infectieux (de deux à une trentaine) dans une même étape diagnostique : on parle de diagnostic syndromique. Il sera essentiellement question ici du diagnostic syndromique des infections respiratoires, même si les trousse syndromiques recherchant des virus entériques pourraient aussi avoir leur intérêt dans le contexte du Covid-19 dans l'avenir.

Le diagnostic multiplex des infections respiratoires par techniques NAAT a fait l'objet d'un essor considérable au cours des dernières années. En utilisant des formats différents de multiplexage et des outils moléculaires variés (même si la PCR reste une technologie privilégiée dans ce secteur), les industriels ont multiplié les innovations. La principale

difficulté reste actuellement l'évaluation du bénéfice médico-économique de ces nouveaux outils.

Plusieurs points méritent d'être discutés :

- En matière de **menus**, on peut d'emblée distinguer deux types de tests :
 - ceux qui proposent des formats de tests limités à quelques pathogènes ; on peut citer ici les techniques qui combinent les deux virus grippaux A et B et le VRS ; des tests incluant aussi le SARS-CoV-2 sont en cours de développement et devraient arriver bientôt sur le marché ;
 - ceux qui proposent des menus étendus comportant plus d'une dizaine de virus et souvent des bactéries respiratoires difficiles à cultiver. Les agents le plus souvent combinés dans ces tests sont : les virus grippaux, VRS et métagripovirus, virus parainfluenza, rhinovirus/entérovirus, adénovirus, coronavirus saisonniers, *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae*. Peuvent s'ajouter à cette liste les bocavirus, le MERS-CoV, le SARS-CoV-2, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis* ... Le test QIAstat-Dx permet la détection simultanée de 21 pathogènes respiratoires dont le SARS-CoV-2 [18,19]. Un test proposant un haut niveau de « multiplexage » incluant le SARS-CoV-2 a été publié récemment [20].
- En matière de **format**, certains de ces tests sont unitaires, tandis que d'autres peuvent être effectués par séries plus ou moins importantes. Ce point est important à considérer car, compte tenu des volumes de prescription pour le Covid-19, il sera forcément nécessaire de sélectionner les échantillons qui pourraient bénéficier de ce complément diagnostique.
- En matière de **délai de réalisation**, le résultat peut être disponible dans des délais variables allant d'une heure à une demi-journée.
- En matière d'**équipement** et de **coûts**, les tests multiplex font appel à des technologies assez sophistiquées qui nécessitent des équipements dédiés ; en revanche leur mise en œuvre demande plutôt moins de savoir-faire que les tests moléculaires plus traditionnels. Le coût reste un élément important à prendre en compte, même si la démocratisation de ces techniques devrait tendre à faire baisser sensiblement leur prix.

Comme mentionné précédemment [18,19,21], quelques tests multiplex intègrent déjà le SARS-CoV-2 dans leur menu, tandis que de nombreux autres s'approprient à le proposer.

5.2 Stratégie d'intégration de ces outils dans la problématique de la saisine

Cette saisine est essentiellement dévolue au diagnostic différentiel des viroses hivernales en période de circulation active du SARS-CoV-2. Du fait du caractère non spécifique de la plupart des tableaux cliniques, il apparaît important de poser des bases de réflexion pour aider à définir les indications de ces nouveaux outils dans ce contexte sanitaire exceptionnel.

Un premier obstacle est représenté par l'absence d'inscription à la nomenclature de la plupart des tests mentionnés précédemment, à l'exception des tests antigéniques pour la grippe, le VRS et les virus des gastro-entérites. Des discussions sont en cours à la HAS et à la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) pour évaluer s'il est pertinent de faire évoluer les outils diagnostiques de la grippe et des viroses respiratoires. La circulation du SARS-CoV-2 rend ce débat encore plus pertinent.

Un deuxième obstacle est représenté par la diversité des outils proposés, notamment en termes de tests multiplex respiratoires. Il faut probablement distinguer deux types de menus :

- les tests multiplex *a minima* combinant virus grippaux et VRS, avec ou sans le SARS-CoV-2 ;
- les tests multiplex comportant, outre ces agents, *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*, ainsi qu'un certain nombre de virus respiratoires (et notamment rhinovirus/entérovirus).

En termes d'indications de ces tests diagnostiques différentiels, il faut tenir compte de la situation épidémiologique relative à la grippe et au VRS. En l'absence d'une circulation avérée de ces virus grippaux, leur recherche systématique en parallèle du SARS-CoV-2 paraît peu pertinente. Les données de surveillance épidémiologique de la grippe et de la bronchiolite produites chaque semaine par Santé publique France permettent de suivre la situation au niveau national et régional, et d'orienter le choix des tests diagnostiques à réaliser.

Sur le plan diagnostique, les indications doivent bien sûr prendre en compte l'âge du patient (les viroses respiratoires se voient en grande majorité aux deux extrêmes de la vie), le contexte clinique (sujet à domicile, en institution, hospitalisé ...), la sévérité du tableau respiratoire et l'existence de facteurs associés de risque de gravité.

La hiérarchisation des indications est également à définir lorsque le test Covid-19 n'est pas intégré au test multiplex. Pour les virus grippaux en période épidémique, leur recherche doit s'effectuer en parallèle au test SARS-CoV-2 chez les sujets qui relèvent d'une indication de diagnostic grippal selon le schéma diagnostique habituel.

Le diagnostic virologique de la grippe (tests de biologie moléculaire) se fait actuellement avec des tests multiplex ; il existe également des tests d'orientation diagnostique (TROD) dont la sensibilité autour de 60 % chez l'adulte [15,22] limite l'intérêt en dehors des épidémies en collectivités [23].

Les contraintes pour la réalisation de ces tests sont leur faisabilité, leur coût et leur disponibilité.

Par ailleurs deux avis du HCSP ont été émis sur le poolage des échantillons [24,25]. Les données disponibles à ce jour ne permettent pas de recommander cette pratique pour le diagnostic étiologique de routine. La circulation épidémique actuelle de SARS-CoV-2 diminue encore l'intérêt potentiel du poolage (fréquence d'au moins un test positif dans le pool imposant la reprise individuelle de chacun des échantillons). Le HCSP incite néanmoins les laboratoires qui souhaiteraient évaluer ces stratégies à le faire d'une façon concertée avec le CNR des virus des infections respiratoires afin de mieux en préciser la faisabilité.

6. Stratégies diagnostique recommandée lors de la circulation du SARS-CoV-2 en période hivernale : état des lieux des recommandations

6.1 Pays autres que la France

6.1.1 Population générale

- Dans l'hémisphère sud

Dans les pays de l'hémisphère sud, durant la période de co-circulation des virus grippaux saisonniers et du SARS-CoV-2, une recommandation forte a été faite de renforcer la campagne de la vaccination contre la grippe chez les populations-cibles définies par les stratégies vaccinales : Australie, Brésil, Canada [26–28]

En Australie, il n'y a pas eu d'épidémie de grippe détectée lors de l'hiver austral 2020 [29], toutefois cette situation ne préjuge pas de l'effet des mesures barrières recommandées dans la prévention de l'infection par SARS-CoV-2 sur la transmission

de la grippe. Pour les personnes présentant des signes pseudo-grippaux, la stratégie diagnostique proposé en première intention a été la détection du SARS CoV-2 [30].

En Nouvelle Zélande, la recommandation aux personnes présentant des signes pseudo-grippaux a été de contacter un médecin et de bénéficier d'un test diagnostique de Covid-19 [31].

Au Brésil, la stratégie nationale au cours de ces derniers mois a été de diagnostiquer prioritairement l'infection par le SARS-CoV-2. Une moindre sévérité clinique du Covid-19 a été rapportée chez les personnes vaccinées contre la grippe [26].

- Dans l'hémisphère nord

Aux Etats Unis, les CDC recommandent l'utilisation de tests multiplex, permettant de détecter le SARS-CoV-2 et les virus grippaux A et B dans le même échantillon des sécrétions des voies aériennes supérieures [32].

Au Canada, dans la province d'Ontario, la stratégie de dépistage des virus grippaux et du SARS-CoV-2 est fonction des capacités de tests diagnostiques (test multiplex), mais également du statut vaccinal de la personne vis-à-vis de la grippe et de l'adéquation entre le vaccin grippal et les virus grippaux circulants [33]. Cette stratégie pourrait être recommandée, selon les autorités sanitaires de cette province aux autres provinces du Canada,

Au niveau européen (ECDC), aucune évaluation de risque de circulations concomitantes des virus hivernaux et du SARS-CoV-2 n'a été publiée à l'heure actuelle par l'ECDC. Cependant la vaccination grippale est fortement recommandée chez les personnes les plus à risque de complications liées à la grippe [34].

Au Royaume Uni, le NHS envisage une recherche large du SARS-Cov-2 et des virus hivernaux dans les prélèvements respiratoires sans toutefois préciser la stratégie [35].

6.1.2 Population pédiatrique

Belgique : au 14 aout 2020, les enfants de plus de 6 ans qui remplissent la définition de cas possible de Covid-19 doivent être testés pour SARS-CoV-2. Les enfants de moins de 6 ans doivent être testés uniquement s'ils répondent à la définition de cas possible **ET** s'ils présentent un état clinique nécessitant une hospitalisation **OU** si le résultat implique que des mesures doivent être prises pour protéger les contacts étroits.

Pays-Bas : au 26 juin 2020, les enfants de moins de 6 ans présentant une virose banale respiratoire (« cold ») ne doivent être testés que s'ils ont été en contact avec un cas avéré, s'ils présentent d'autres signes évocateurs de Covid-19, ou si leur médecin ou leurs parents le souhaitent [36].

Royaume-Uni : au 28 aout 2020, il n'y a pas de restriction d'âge ou de symptômes pour pratiquer un test en présence de symptômes évocateurs [https://www.gov.uk/guidance/coronavirus-covid-19-getting-tested].

Etats Unis : au 24 aout 2020, le test n'est pas systématique en cas de symptômes mineurs, quel que soit l'âge, mais un isolement est proposé [37]. L'American Academy of Pediatrics recommande de se référer au jugement clinique et à l'épidémiologie locale pour pratiquer un test, sans faire de différences selon l'âge [38].

Australie : au 3 septembre 2020, le test PCR Covid-19 est proposé aux enfants répondant à la définition de cas (qui peut varier selon les Etats), sans restriction d'âge. Les enfants

présentant une bronchiolite, une laryngite ou une pneumonie qui ne répondent pas à la définition de cas doivent être testés uniquement en cas d'aggravation clinique [39].

6.2 En France

6.2.1 Population générale

La grippe et les autres virus hivernaux ne sont pas systématiquement recherchés en population générale, car ceci ne présente d'intérêt ni collectif ni individuel ; les recommandations habituelles de recherche diagnostique de la grippe restent valides chez un patient et doivent être appliquées (indication chez les personnes à risque de forme grave en vue d'un traitement curatif ou préventif chez leurs contacts à risque).

Une surveillance épidémiologique de la grippe est réalisée au cours de la saison hivernale en médecine de ville (Réseau Sentinelles, CNR) et à l'hôpital (Réseau Renal, CNR), coordonnée par Santé publique France. Elle permet de détecter précocement et d'évaluer l'impact de la circulation des virus grippaux. De plus, une surveillance épidémiologique de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans est coordonnée par Santé publique France, en médecine de ville (Réseau Sentinelles, SOS Médecins, CNR) et aux urgences (Réseau OSCOUR®).

6.2.2 Population pédiatrique

La Société française de pédiatrie (SFP) a émis des recommandations qui ont été approuvées par la Société de pathologie infectieuse de langue française. Ces recommandations concernent les indications de tests diagnostiques par PCR chez l'enfant symptomatique (toux, et/ou fièvre, et/ou troubles digestifs), pour la fréquentation de collectivités :

- Chez les enfants de plus de 6 ans, pratiquer un test de dépistage avant de revenir en collectivité sauf si le diagnostic d'une autre maladie infectieuse a été fait avec certitude ;
- Chez les enfants de moins de 6 ans (en crèches et maternelles), devant la grande fréquence des infections virales hivernales, associée à la faible transmissibilité de l'infection par SARS-CoV-2 dans cette tranche d'âge, il est proposé de réserver les indications de test diagnostique par PCR aux formes justifiant une hospitalisation ou suffisamment sévères pour justifier des explorations complémentaires, aux enfants ayant eu un contact avéré avec un cas de Covid-19, aux enfants en contact à leur domicile avec des personnes à risque de forme grave de Covid-19, ou aux enfants dont la symptomatologie ne s'améliore pas après 3 jours d'évolution.

Il est également recommandé de garder à domicile tout enfant présentant des symptômes compatibles avec le Covid-19.

La SFP recommande en outre la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants ciblés par la vaccination antigrippale dans le calendrier des vaccinations [40] ainsi que la vaccination contre le rotavirus, actuellement non inscrite dans le calendrier des vaccinations 2020.

Au total, il n'y a pas de stratégie spécifique internationale concernant les indications et la hiérarchisation des tests de diagnostic des virus hivernaux en période d'épidémie de Covid-19. En France, la pratique est de documenter virologiquement des infections liées aux virus hivernaux dont la grippe priorise notamment chez les personnes en collectivités à risque et les personnes hospitalisées pour une infection respiratoire.

7. Les avis antérieurs du HCSP et de l'HAS

- Avis du 16 mars 2018 relatif à la prescription d'antiviraux et grippe saisonnière. Les mesures barrières à respecter pour la prise en charge des patients sont également recommandées [41].

- Avis du 7 juillet 2020 relatif à l'adaptation des mesures concernant les différentes doctrines à appliquer dans les milieux scolaire et universitaire, et pour l'accueil collectif des mineurs selon l'évolution de la circulation du virus SARS-CoV-2 dans le cadre de la préparation à la rentrée de septembre 2020 [42]
- Rapport du HCSP du 23 juillet 2020 relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 [3].
- Recommandation de la HAS du 6 novembre 2019 sur la prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois [43].

Le HCSP recommande

- La promotion de la vaccination contre la grippe chez les personnes éligibles dans le calendrier des vaccinations 2020 en particulier chez le personnel soignant [40,44].
- Le maintien strict, au cours de la période hivernale [45], des mesures barrières, en rappelant l'efficacité de ces mesures pour limiter aussi les épidémies saisonnières.
- La recherche de SARS-CoV-2 par RT-PCR (pour les enfants âgés de moins de 6 ans voir ci-dessous) dans un prélèvement respiratoire haut devant tout signe évocateur de Covid-19 avec un résultat disponible dans un délai de 48h maximum ou en cas de contact à risque avec une personne infectée [46].
- Un test diagnostique de la grippe conformément aux pratiques habituelles (collectivité à risque, infection respiratoire grave nécessitant une hospitalisation¹...) et dans le cadre de la surveillance épidémiologique de la grippe. En cas d'indication à un test diagnostique, les tests moléculaires sont à privilégier, notamment chez l'adulte.
- La recherche simultanée du virus grippal et du SARS-CoV-2 (en utilisant des tests combinés ou deux tests en parallèle selon les disponibilités) prioritairement chez les personnes à risque de formes graves ET en période de co-circulation grippale.

Chez les personnes âgées en collectivité : En période de circulation des virus grippaux, compte tenu de l'impossibilité de différencier cliniquement la grippe et le Covid-19 et de la disponibilité d'un traitement antiviral spécifique contre la grippe, il est recommandé :

- de renforcer les recommandations de vaccination contre la grippe chez les résidents et chez le personnel soignant conformément aux recommandations du calendrier des vaccinations [40,44].
- de renforcer la surveillance clinique individuelle à la recherche de symptômes en faveur d'une pathologie infectieuse respiratoire aiguë ;
- d'utiliser des tests moléculaires pour dépister en parallèle (de façon combinée ou séparée selon les disponibilités) le SARS-CoV-2 et les virus grippaux ;
- de recourir à des traitements antiviraux adaptés (inhibiteurs de neuraminidase) curatifs et préventifs dès qu'une épidémie de grippe (plus de deux cas) est mise en évidence dans l'établissement, en respectant les contre-indications [41]

¹ actualisé le 23 septembre 2020

Chez les personnes de moins de 18 ans,

- Il n'y a pas lieu de modifier les référentiels de prise en charge des maladies virales épidémiques, comme celui de la bronchiolite [43].
- **Devant une symptomatologie fébrile et/ou respiratoire et/ou digestive**, l'enfant doit être exclu transitoirement de la collectivité. Un diagnostic de certitude doit être recherché dans la mesure du possible, quel que soit l'âge. Les règles habituelles de surveillance et de consultation de l'enfant malade en fonction de l'âge restent de rigueur afin de ne pas manquer de diagnostic différentiel potentiellement plus dangereux que le Covid-19. Cette consultation permettra de poser un diagnostic, de poser l'indication d'un test PCR à la recherche du SARS-CoV-2 et de donner les consignes de surveillance complémentaire rappelées ici :
 - la présence de signes de gravité (troubles de la conscience, détresse respiratoire, purpura, changement de comportement inquiétant les parents, hypotonie, changement de teint -pâleur importante ou cyanose) doit motiver un avis médical urgent ;
 - la présence d'une fièvre, de signes respiratoires ou digestifs (diarrhée, vomissements) chez un nouveau-né ou un nourrisson de moins de 3 mois doit motiver une consultation rapide ;
 - en l'absence de signe de gravité et chez l'enfant de plus de 3 mois, la consultation médicale peut être différée ; elle se justifie devant la persistance des symptômes au-delà de 48 heures ; chez les enfants avec une pathologie chronique, les règles de consultation définies par le médecin spécialiste référent restent d'usage.
- Concernant les épidémies hivernales, devant un tableau typique de bronchiolite ou de gastro-entérite peu sévère chez un nourrisson, en l'absence de contage avéré Covid-19 et de facteur de risque de Covid-19 grave personnel ou dans l'entourage, particulièrement en contexte épidémique d'infection à VRS ou à rotavirus, la recherche de SARS-CoV-2 par PCR naso-pharyngée n'est pas justifiée en première intention.
- En revanche, les formes de bronchiolite ou de gastro-entérite atypiques, sévères, nécessitant une hospitalisation, survenant sur un terrain à risque personnel ou familial, apparues après un contage SARS-CoV-2 avéré ou suspecté, ou hors contexte épidémique justifient un prélèvement pour rechercher le SARS-CoV-2.
- La réalisation immédiate d'un test PCR SARS-CoV-2 chez un nourrisson ou un enfant présentant une symptomatologie fébrile et/ou respiratoire et/ou digestive doit être envisagée dans les conditions suivantes :
 - forme sévère nécessitant des investigations complémentaires ou une hospitalisation,
 - contact avéré avec un cas confirmé de Covid-19,
 - présence au domicile de personnes considérées à risque de forme grave
 - facteur de risque personnel.

Ce sont ces indications qui justifieraient le plus un recours aux tests PCR multiplex quand ceux-ci sont disponibles. En effet, outre les virus respiratoires épidémiques saisonniers, ils permettent également la recherche d'autres virus et surtout de bactéries atypiques pour lesquelles des antibiothérapies spécifiques sont justifiées.

- La réalisation différée d'un test PCR SARS-CoV-2 est indiquée chez un nourrisson pour lequel un diagnostic avait été initialement posé mais dont l'évolution est atypique. Au-delà de l'âge de 6 ans, en raison de la moindre fréquence des infections virales saisonnières, et plus encore chez les adolescents, les indications de test Covid-19

peuvent être élargies, comme chez l'adulte, en dehors de contextes épidémiques très évocateurs (épidémie familiale de grippe ou de gastro-entérite par exemple).

S'agissant de la place des tests de diagnostic multiplex :

- Suivant les recommandations indiquées ci-dessus pour le diagnostic des infections par les virus hivernaux, un test de diagnostic rapide (test antigénique, test d'amplification isotherme type LAMP) ou un test de RT-PCR recherchant le VRS, les virus grippaux ou le rotavirus, sont recommandés pour préciser le diagnostic en cas de symptômes compatibles. Dans les cas douteux où une co-infection avec le SARS-CoV-2 est suspectée, il convient d'effectuer la recherche en parallèle de cet agent, en utilisant de préférence un test multiplex pour les pathogènes respiratoires si celui-ci est disponible à un coût raisonnable.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Le bureau du collège a tenu sa réunion le 17 septembre 2020 : 9 participants, 0 conflit d'intérêt, vote pour : 9, abstention : 0, contre : 0

Références

1. Centers for disease control and prevention. The difference between Flu and Covid-19. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm>
2. Song X, Delaney M, Shah RK, Campos JM, Wessel DL, DeBiasi RL. Comparison of Clinical Features of COVID-19 vs Seasonal Influenza A and B in US Children. JAMA Netw Open. 01 2020;3(9):e2020495.
3. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du 23 juillet 2020 relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>
4. Payne DC, Smith-Jeffcoat SE, Nowak G, et al. SARS-CoV-2 Infections and Serologic Responses from a Sample of U.S. Navy Service Members - USS Theodore Roosevelt, April 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 12 juin 2020;69(23):714-21.
5. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nat Med [Internet]. 11 mai 2020; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0916-2>
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 6 avr 2020; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-020-05965-1>
7. Mansbach JM, Hasegawa K, Piedra PA, Sullivan AF, Camargo CA. Severe Coronavirus Bronchiolitis in the Pre-COVID-19 Era. Pediatrics. 2020;146(3).
8. Grimaud E, Challiol M, Guilbaud C, Delestrain C, Madhi F, Ngo J, et al. Delayed acute bronchiolitis in infants hospitalized for COVID-19. Pediatr Pulmonol. 2020;55(9):2211-2.
9. Cai X, Ma Y, Li S, Chen Y, Rong Z, Li W. Clinical Characteristics of 5 COVID-19 Cases With Non-respiratory Symptoms as the First Manifestation in Children. Front Pediatr. 2020;8:258.
10. Organisation mondiale de la santé. Saison grippale 2019-2020 : réorientation des systèmes de surveillance pour la COVID-19. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2020/5/20192020-influenza-season-repurposing-surveillance-systems-for-covid-19>
11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 22 avr 2020;
12. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. JAMA [Internet]. 15 avr 2020 [cité 2 mai 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764787>
13. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. J Med Virol. 20 mars 2020;

14. Davis B, Rothrock AN, Swetland S. Viral and atypical respiratory co-infections in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Emerg Physicians Open. 19 juin 2020;
15. Chartrand C, Leeflang MMG, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. Ann Intern Med. 3 avr 2012;156(7):500-11.
16. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, 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 Off Publ Infect Dis Soc Am. 05 2019;68(6):895-902.
17. Santé publique France. Mortalité, morbidité et coût des infections à rotavirus en France. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/mortalite-morbidite-et-cout-des-infections-a-rotavirus-en-france>
18. Leber AL, Lisby JG, Hansen G, Relich RF, Schneider UV, Granato P, et al. Multicenter Evaluation of the QIAstat-Dx Respiratory Panel for Detection of Viruses and Bacteria in Nasopharyngeal Swab Specimens. J Clin Microbiol. 23 2020;58(5).
19. Parčina M, Schneider UV, Visseaux B, Jozić R, Hannet I, Lisby JG. Multicenter evaluation of the QIAstat Respiratory Panel-A new rapid highly multiplexed PCR based assay for diagnosis of acute respiratory tract infections. PloS One. 2020;15(3):e0230183.
20. Ackerman CM, Myhrvold C, Thakku SG, Freije CA, Metsky HC, Yang DK, et al. Massively multiplexed nucleic acid detection with Cas13. Nature. 2020;582(7811):277-82.
21. Visseaux B, Le Hingrat Q, Collin G, Bouzid D, Lebourgeois S, Le Pluart D, et al. Evaluation of the QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel, the First Rapid Multiplex PCR Commercial Assay for SARS-CoV-2 Detection. J Clin Microbiol. 23 juill 2020;58(8).
22. Merckx J, Ducharme FM, Martineau C, Zemek R, Gravel J, Chalut D, et al. Respiratory Viruses and Treatment Failure in Children With Asthma Exacerbation. Pediatrics. 2018;142(1).
23. Institut Pasteur. Evaluation des performances des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) grippe. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_pro_sante_publique/les_cnr/virus_des_infections_respiratoires_dont_grippe/trod-grippe-france-2017-20191030.pdf
24. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis du 10 mai 2020 relatif à la pertinence du poolage des tests de recherche du SARS-CoV-2 par RT-PCR [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=828>
25. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 11 août 2020 relatif à la pertinence du diagnostic du Covid-19 à partir de prélèvements oro-pharyngés dont les crachats ainsi qu'à la pertinence du poolage des échantillons [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=909>
26. Fink G, Orlova-Ink N, Schindler T, et al. Inactivated trivalent influenza vaccine is associated with lower mortality among Covid-19 patients in Brazil | medRxiv [Internet]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.29.20142505v1>
27. Record flu vaccines in 2020 to protect Australians [Internet]. Disponible sur: <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/record-flu-vaccines-in-2020-to-protect-australians>

28. Gouvernement du Canada. Guidance for influenza vaccine delivery in the presence of COVID-19. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-influenza-vaccine-delivery-covid-19.html>
29. Australian Government department of health. Australian Influenza Surveillance Report and Activity Updates. Disponible sur: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm#nat-scheme>
30. Communicable diseases network Australia. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CDNA National Guidelines for Public Health Units. Disponible sur: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/7A8654A8CB144F5FC A2584F8001F91E2/\\$File/COVID-19-SoNG-v3.8.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/7A8654A8CB144F5FC A2584F8001F91E2/$File/COVID-19-SoNG-v3.8.pdf)
31. Ministère de la santé Nouvelle Zélande. Assessment and testing for COVID-19. [cité 8 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.health.govt.nz/our-work/diseases-and-conditions/covid-19-novel-coronavirus/covid-19-health-advice-public/assessment-and-testing-covid-19>
32. Centers for disease control and prevention. CDC's Diagnostic Multiplex Assay for Flu and COVID-19 at Public Health Laboratories and Supplies. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/multiplex.html>
33. Emergency medicine cases (Canada). WTBS 23 Preparing for the Next Viral Wave to Prevent a Tidal One: Co-circulation of Annual Influenza and COVID-19. Disponible sur: <https://emergencymedicinescases.com/wtbs-preparing-for-influenza-and-covid-19/>
34. European Center for disease prevent and control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eleventh update: resurgence of cases [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-20200810.pdf>
35. Site du gouvernement du Royaume-Uni. Roll-out of 2 new rapid coronavirus tests ahead of winter. Disponible sur: <https://emergencymedicinescases.com/wtbs-preparing-for-influenza-and-covid-19/>
36. Site du gouvernement des Pays-Bas. Factsheet: Testing children for coronavirus. Disponible sur: <https://www.government.nl/topics/coronavirus-covid-19/documents/publications/2020/07/07/factsheet-testing-children-for-coronavirus>
37. Centers for disease control and prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>
38. American Academy of pediatrics. COVID-19 Testing Guidance [Internet]. Disponible sur: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/covid-19-testing-guidance/>
39. The royal children's hospital Melbourne. Clinical Practice Guidelines [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/COVID-19/
40. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 [Internet]. Paris: Ministères des Solidarités et de la Santé; 2018 janv [cité 7 juill 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf

41. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 16 mars 2018 relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière. [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>
42. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 7 juillet 2020 relatif à l'adaptation des mesures concernant les différentes doctrines à appliquer dans les milieux scolaire et universitaire, et pour l'accueil collectif des mineurs selon l'évolution de la circulation du virus SARS-CoV-2 dans le cadre de la préparation à la rentrée de septembre 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=877>
43. Haute Autorité de santé. Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois [Internet]. Disponible sur: (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf)
44. Haute Autorité de santé. Avis n° 2020.0034/AC/SEESP du 20 mai 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au maintien de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2020/2021 dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 en France [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/avis_n2020.0034_ac_seesp_du_20_mai_2020_du_college_has_relatif_au_maintien_d_e_la_campagne_de_vaccination_contre_la_grippe_sa.pdf
45. Haut Conseil de la santé publique. avis du 25 septembre 2015 relatif à l'utilisation des mesures barrières en prévention des infections respiratoires aiguës et des infections respiratoires nosocomiales [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=522>
46. Santé publique France. J'ai été en contact à risque avec une personne malade du COVID-19. [Internet]. Disponible sur: file:///C:/Users/sylvie.floreani/Downloads/CORONAVIRUS_fiche_personne_contact_150920.pdf

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS) <Jerome.SALOMON@sante.gouv.fr>
Envoyé : vendredi 7 août 2020 18:18
À : CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP) <franck.chauvin@sante.gouv.fr>
Objet : saisine relative à la place des tests de diagnostic biologique pendant la période des virus saisonniers
Importance : Haute

Monsieur le Président, Cher Franck,

La vague des virus hivernaux à l'origine des épidémies de grippe, rhume, bronchiolite, gastro-entérite, devrait, comme chaque année, se propager au sein de la population française pendant la saison automne-hiver.

Ces infections qui partagent de nombreux signes cliniques avec la Covid-19 pourraient complexifier la stratégie de diagnostic par test biologique.

Je souhaite solliciter l'avis des experts du HCSP sur l'utilisation des tests de diagnostic pendant cette période où les épidémies des virus hivernaux pourraient s'ajouter à l'épidémie de Covid-19.

L'avis du HCSP est demandé sur les sujets suivants :

- Le pouvoir discriminant de l'examen clinique pour différencier la Covid-19 des infections par les virus hivernaux ;
- La prescription d'un test RT-PCR de détection du SARS-CoV-2 devant des présentations cliniques typiques des virus hivernaux (notamment en période d'épidémie gastro entérique, diarrhée en population générale) ou confirmés pour d'autres virus hivernaux par des tests biologiques (RT-PCR ou TROD pour la grippe...);
- Les tests de diagnostic à réaliser ainsi que leur hiérarchisation devant un tableau clinique compatible avec la Covid-19 et la grippe en fonction des profils de risque des personnes ?

Ces travaux seront engagés sans préjudice d'une saisine de la Haute Autorité de Santé concernant l'évaluation du service attendu pour cet acte, en vue d'une éventuelle demande d'inscription en application de l'article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale.

Votre expertise est attendue pour le 1er septembre.
Amitiés,

Professeur Jérôme SALOMON
Directeur général de la Santé
Direction Générale de la Santé, DGS, FRANCE



Annexe 1 bis : saisine complémentaire de la Direction Générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS) <Jerome.SALOMON@sante.gouv.fr>

Envoyé : lundi 31 août 2020 14:12

À : CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP) <franck.chauvin@sante.gouv.fr>; HCSP-SEC-GENERAL

Objet : Saisine stratégie de dépistage grippe/covid

Monsieur le Président, cher Franck,

La stratégie de lutte contre la COVID-19 repose sur la réalisation massive de tests virologiques RT-PCR pour les personnes symptomatiques et leurs contacts, ainsi que pour certaines populations à risque et plus largement en population générale, afin de détecter tôt et rompre rapidement les chaînes de transmission.

L'arrivée de l'automne s'accompagnera du retour de plusieurs virus respiratoires saisonniers, notamment celui de la grippe. Selon Santé publique France, cette pathologie infectieuse, dont les symptômes sont proches de ceux de la Covid-19, toucherait chaque année entre 2 et 6 millions de personnes et serait responsable d'environ 10 000 morts, très majoritairement chez les plus de 65 ans.

Contrairement à la Covid-19, une prévention vaccinale est disponible. La sensibilisation et l'application des mesures barrières dans le contexte actuel de pandémie pourraient également réduire la dynamique épidémique de la grippe, comme c'est le cas actuellement dans l'hémisphère sud. Il n'en demeure pas moins que l'augmentation importante des syndromes grippaux risque d'induire une forte sollicitation du dispositif de diagnostic et de dépistage mis en place pour lutter contre la Covid-19.

Afin d'adapter notre dispositif à ce nouveau contexte de circulation virale multiple, je souhaite recueillir l'avis du Haut Conseil sur la stratégie de tests à mettre en œuvre dans le cadre d'une co-circulation des virus de la grippe et de la Covid-19, et notamment les possibilités et indications de dépistage conjointe de ces virus, ainsi que les populations concernées, en particulier les populations vulnérables.

Votre avis devra préciser l'intérêt et la place des tests multiplex de type panel de virus respiratoires dans cette stratégie.

Je souhaiterais recevoir vos préconisations pour le 15/09/2020.

Je te prie de recevoir, Monsieur le Président, cher Franck, mes remerciements anticipés et l'expression de ma gratitude pour l'immense travail déjà accompli.

Avec toute mon amitié

Jérôme

Professeur Jérôme SALOMON

Directeur général de la Santé

www.solidarites-sante.gouv.fr



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

**Direction générale
de la santé**

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Sibylle BERNARD-STOECKLIN, SpF

Daniel CAMUS, HCSP, Cs MIME

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME

Emmanuel DEBOST, HCSP, Cs MIME

Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME

Didier LEPELLETIER, HCSP, Cs 3SP

Daniel LEVY BRUHL, HCSP, Cs MIME

Bruno LINA, CNR des virus des infections respiratoires dont la grippe

Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME

Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME, pilote

Christian RABAUD, HCSP, Cs MIME

Sylvie VAN DER WERF, CNR des virus des infections respiratoires dont la grippe

SG-HCSP :

Sylvie FLOREANI

Avis produit par le HCSP

Le 17 septembre 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr