

Avis n° 2021.0029/AC/SEAP du 23 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la détection antigénique rapide du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasal (TDR, TROD et autotest)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 avril 2021,

Vu le code de la sécurité sociale, et notamment son article L. 162-1-7 ;

Vu le code de la santé publique et notamment son article L. 6211-3 ;

Vu la liste des actes et prestations pour la partie relative aux actes de biologie médicale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie du 4 mai 2006, modifiée ;

Vu l'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, 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 ;

Vu l'avis n°2020.0059/AC/SEAP du 8 octobre 2020 relatif à l'utilisation de la détection antigénique du virus SARSCoV-2 sur prélèvement nasopharyngé en contexte ambulatoire ;

Vu l'avis n°2020.0060/AC/SEAP du 8 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 détection antigénique du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé ;

Vu l'avis n°2020.0080/AC/SEAP du 27 novembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux modifications des conditions d'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de détection antigénique du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé ;

Vu l'avis n°2021.0007/AC/SEAP du 10 février 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux modifications des conditions d'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS, de la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire ;

Vu l'avis n°2021.0015/AC/SEAP du 15 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la détection antigénique rapide du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasal (TDR, TROD et autotest) ;

Vu la saisine du Ministre des solidarités et de la santé en date de 18 janvier 2021 ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

Dans son avis intermédiaire du 15 mars 2021, la Haute Autorité de santé (HAS), sur la base d'éléments bibliographiques préliminaires et de la position d'un groupe d'experts pluridisciplinaires, a initié la définition des indications des tests de détection antigéniques rapides du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasal profond, première alternative non invasive aux tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé.

Pour rappel, l'utilisation des tests antigéniques rapides sur prélèvement nasal peut s'envisager de deux façons :

- un prélèvement et une réalisation/interprétation du test effectués par un professionnel de santé ou par du personnel ayant reçu une formation adaptée contribuant au dépistage de maladies infectieuses transmissibles conformément à l'article L. 6211-3 du code de la santé publique (TROD ou TDR si biologiste médical) ;
- un auto-prélèvement et une réalisation/interprétation du test par le patient/usager (autotest).

Performance clinique des tests antigéniques sur prélèvement nasal (résultats de méta-analyse)

Comme annoncé dans son avis du 15 mars 2021, la HAS a réalisé une analyse critique et systématique de la littérature avec méta-analyse des performances diagnostiques. Etant donné qu'il n'a pas été possible de réaliser de méta-analyse sur les autotests faute de données suffisantes, la méta-analyse a donc porté sur les performances diagnostiques des tests antigéniques réalisés par un professionnel (TDR/TROD) avec un prélèvement nasal (antérieur ou profond) également réalisé par le professionnel ou par le patient sous supervision du professionnel. Les comparateurs retenus étaient la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé ou nasal.

Au total, la méta-analyse a inclus 17 études comprenant 16 654 patients (10 792 patients symptomatiques au sein de 10 études et 5 862 personnes asymptomatiques au sein de 7 études).

Analyse principale

Les estimations de spécificité des tests antigéniques sur prélèvement nasal sont précises, homogènes et quasi-parfaites (99% ou 100 %) quel que soit le groupe d'analyse (comparateur RT-PCR nasopharyngé ou nasal, statut symptomatique ou asymptomatique, écouvillonnage nasal antérieur ou nasal profond).

A l'inverse, comme précédemment observé pour les tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé, il existe une forte hétérogénéité (variabilités inter-essai et intra-essai) des estimations de sensibilité.

Chez les patients symptomatiques, l'estimation de sensibilité des tests antigéniques (prélèvement nasal antérieur ou profond) est de 81 % [74 %-86 %] (comparateur RT-PCR nasopharyngé). Elle est donc acceptable car supérieure à la valeur seuil minimale de 80 % pour les sensibilités des tests antigéniques chez les patients symptomatiques.

Chez les personnes asymptomatiques, les estimations de sensibilité sont de 44 % [24 %-67 %] avec la RT-PCR nasopharyngé comme comparateur et de 58% [49 %-66 %] avec la RT-PCR nasale comme comparateur. Les estimations sont donc proches de la valeur seuil minimale de 50 % pour les sensibilités des tests antigéniques chez les personnes asymptomatiques ; d'autant que le test de référence recommandé par la HAS dans ces conditions est la RT PCR nasale et/ou nasopharyngée (un positif en RT PCR nasale et/ou par RT PCR nasopharyngée doit être considéré comme un vrai positif).

Population pédiatrique

Chez les patients symptomatiques (comparateur : RT-PCR sur prélèvement nasal), l'estimation de sensibilité est de 87 % [74 %- 94 %] pour la population pédiatrique contre 94 % [86 %-97%] pour la population adulte.

Compte tenu du nombre d'études disponibles (n=2), il n'a pas été possible de réaliser une méta-analyse pour la population pédiatrique asymptomatique. Pour autant, ces études ont rapporté des sensibilités de 51% [34 %-68 %] et de 65 % [55 %-74 %] (comparateur RT-PCR sur prélèvement nasal). Par ailleurs, une analyse *ad hoc* des quelques données disponibles de sensibilité en fonction de catégories d'âge chez les personnes asymptomatiques rapporte des sensibilités du même ordre quelle que soit la catégorie d'âge considérée.

Au total, même si les données disponibles sont encore limitées, elles s'avèrent rassurantes quant à l'utilisation des tests antigéniques sur prélèvement nasal pour la population pédiatrique et permettent de retirer la limite d'âge précédemment introduite.

Modalités de prélèvement nasal

Les données de la méta-analyse sont rassurantes quant aux sensibilités des tests antigéniques sur prélèvement nasal profond versus prélèvement nasal antérieur. En effet, les estimations de sensibilité tendent vers des estimations légèrement supérieures avec un écouvillonnage nasal profond par rapport aux estimations obtenues avec un écouvillonnage nasal antérieur (82 % [75 %-88 %] et 74 % [61 %- 84 %] respectivement chez des patients symptomatiques, comparateur : RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé). Il est donc possible de recourir au prélèvement nasal profond ou prélèvement nasal antérieur pour réaliser un test antigénique rapide. La HAS recommande d'orienter le choix de type de prélèvement nasal en fonction des préconisations du fabricant du test antigénique utilisé.

Par ailleurs, une analyse en sous-groupe de la méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence de sensibilité entre un tests antigéniques sur prélèvement nasal profond réalisé par un professionnel de santé ou par un patient symptomatique sous la supervision d'un professionnel (sensibilité : 81 % [67 %-89 %] vs 83 % [78 %- 88 %] respectivement, comparateur : RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé). Le recours à un auto-prélèvement n'altère donc pas la performance du test antigénique dans ce contexte.

Modélisation de l'impact du dépistage itératif dans les écoles

En complément de la méta-analyse précédemment réalisée, il a également été pris en compte une modélisation visant à évaluer l'impact que le dépistage itératif dans les écoles pourrait avoir sur la réduction du nombre de cas parmi les élèves et le personnel, en fonction du protocole, du type de test, de l'adhésion aux tests et de la fréquence des tests. Cette modélisation a également été précédemment prise en compte dans l'avis du Conseil Scientifique du 19 avril 2021, dont les auteurs ont été auditionnés lors de la réunion du groupe d'experts du 22 avril 2021.

Le principal apport de cette modélisation est de montrer qu'une réduction maximale du nombre de cas peut être obtenue lorsqu'un dépistage itératif est mis en place dans les classes, sous conditions d'une adhésion majeure à ces opérations de dépistage (notamment médiée par le type de prélèvement et une fréquence acceptable de tests par semaine). Ainsi, d'après ce modèle, une adhésion de 25 % au dépistage (valeur rapportée pour les tests avec prélèvement nasopharyngé) combinée à la réalisation d'un test par semaine conduirait à une réduction du nombre de cas de 30 % comparativement aux protocoles de quarantaine actuellement en place. En revanche, une adhésion de 75 % (comme rapportée pour les tests sur prélèvement salivaire) conduirait à une réduction de 50 % des cas avec un test par semaine voir plus de 60 % avec deux tests par semaine. La rapidité d'obtention des résultats des tests impacte l'efficacité de la réduction de cas. Ainsi, le recours à un test antigénique rapide (résultats en 30 minutes) se révèle ici plus pertinent que le recours à une RT-PCR (résultats en 24h).

Place des autotests antigéniques sur prélèvement nasal dans la stratégie de prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2

Sur la base des éléments bibliographiques susmentionnés et la position d'un groupe d'experts pluridisciplinaires, il apparaît que les autotests antigéniques sur prélèvement nasal préalablement validés peuvent être utilisés dans des indications médicales et sociétales sans limite d'âge, sachant que le recours aux autotests doit être priorisé pour les indications médicales. Ces indications sont les suivantes :

Indication médicale en complémentarité des modalités de dépistage existantes :

- chez les personnes asymptomatiques, dans le cadre d'un dépistage itératif ciblé à large échelle en alternative aux TDR/TROD antigéniques sur prélèvement ou nasal. Le choix entre TDR/TROD et autotest dépend du mode d'organisation du dépistage et de la volonté et de l'aptitude à réaliser elles-mêmes le test des personnes à dépister. Par ailleurs, le recours à la RT-PCR sur prélèvement salivaire peut également être envisagé si le recours au prélèvement nasal, même antérieur, s'avère difficile (jeunes enfants par exemple) ou si l'organisation d'un dépistage impliquant des tests antigéniques s'avère également difficile.

Indication « sociétale » :

- chez les personnes asymptomatiques dans le cadre d'une utilisation dans la sphère privée (par exemple, avant une rencontre avec des proches ou dans le cadre d'accès à des activités en espace clos : restauration, cinéma, spectacles vivants, etc.). Le test antigénique rapide sur prélèvement nasal devra idéalement être réalisé le jour même ou à défaut la veille de la rencontre / des activités.

La HAS rappelle également que tout autotest antigénique positif doit ensuite faire l'objet d'une confirmation par test RT-PCR, permettant également de caractériser le variant en présence.

Cas particulier de dépistage itératif ciblé à large échelle : milieu scolaire et universitaire

Compte tenu de la levée de la limite d'âge pour l'utilisation des autotests antigéniques sur prélèvement nasal, ces derniers peuvent donc être utilisés pour les enfants en école maternelles, primaires, collèges et lycées. La modélisation a également montré l'impact d'un dépistage itératif à raison d'un test par semaine pour réduire efficacement le nombre de cas, sous conditions d'une adhésion élevée.

C'est pourquoi la HAS recommande la mise en place d'un dépistage itératif à large échelle au sein des écoles maternelles, primaires, collèges, lycées et universités que ce soit pour les élèves, les étudiants, les enseignants ou le personnel en contact avec les enfants. Ce dépistage reposera principalement sur les autotests antigéniques sur prélèvement nasal, réalisé au moins une fois par semaine dans la mesure du possible.

Le choix de l'opérateur réalisant le prélèvement et le test doit être adaptés à l'âge et aux capacités de l'enfant (par exemple il conviendra de prendre également en considération la situation de handicap de l'enfant) et du contexte. Ainsi, il est parfaitement envisageable qu'un étudiant, un lycéen ou un collégien puisse réaliser en autonomie l'auto-prélèvement et la réalisation du test après une supervision initiale par un professionnel formé.

Pour les enfants en école primaire, l'auto-prélèvement après supervision initiale est également envisageable mais la réalisation du test devrait être assurée par un tiers préalablement formé (parents, personnel formé...).

Pour les enfants en bas-âge (en école maternelle, premières classes en école primaire), la réalisation du prélèvement et du test antigénique par du personnel formé ou par les parents apparaît souhaitable. Il est également possible de recourir alternativement à la RT-PCR sur prélèvement salivaire (si cette modalité de prélèvement s'avère plus acceptable que le prélèvement nasal pour les jeunes enfants).

Les modalités précises d'organisation de ces dépistages doivent être fixées localement afin de favoriser l'adhésion de l'ensemble des parties prenantes (parents d'élèves, enseignants, directeurs et personnels d'établissement et élus locaux...) afin de garantir leur faisabilité.

Enfin, la HAS souligne la nécessité de prendre en compte la situation à venir des structures susceptibles d'accueillir des enfants lors de l'été (camps d'été, colonies de vacances, centres de loisirs...) au sein desquels il pourrait être pertinent de mettre en place des modalités de dépistage analogues à celles qui seront mises en place en milieu scolaire.

Place des TDR/TROD antigéniques sur prélèvement nasal dans la stratégie de prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2

L'ensemble des éléments bibliographiques susmentionnés et la position d'un groupe d'experts pluridisciplinaires réuni le 22 avril 2021 permettent de confirmer les indications des TDR/TROD antigéniques sur prélèvement nasal préalablement définies dans l'avis HAS du 15 mars 2021, mais en retirant la limite d'âge initialement fixée à 15 ans. Les indications des TDR/TROD antigéniques sur prélèvement nasal sont donc les suivantes :

Indications médicales, en complémentarité des modalités de diagnostic et dépistage existantes :

- Chez les patients symptomatiques, jusqu'à 4 jours après apparition des symptômes, en 2^{ème} intention lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible ;
- Chez les personnes-contact détectées isolément ou au sein de cluster, en 2^{ème} intention lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible et selon la même cinétique que les tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé ;
- chez les personnes asymptomatiques, en première intention dans le cadre d'un dépistage itératif ciblé à large échelle ou en alternative aux tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé lors de dépistage ciblé à large échelle lorsque ce prélèvement est difficile ou impossible.

Il est rappelé que tout TDR/TROD antigénique positif doit ensuite faire l'objet d'une confirmation par test RT-PCR, permettant également de caractériser le variant en présence.

Modalités de prise en charge des tests antigéniques sur prélèvement nasal

Conformément à sa position du 15 mars 2021, la HAS rappelle qu'elle est favorable à la prise en charge par la collectivité des autotests dans le cadre d'actions de dépistages médicaux afin d'éviter des iniquités d'accès aux autotests et éviterait ainsi de compromettre l'acceptabilité et par corolaire l'efficacité d'un tel dépistage.

Informations préalables aux patients/usagers

La HAS rappelle l'importance pour les patients et les usagers de pouvoir disposer par tous moyens d'une information complète et précise sur les modalités de réalisation des autotests. En particulier, la HAS souligne l'importance de l'information :

- des parents, sur les modalités de dépistage mises en place par les structures qui accueillent leurs enfants, que ce soit par autotest antigénique, par TROD antigénique sur prélèvement nasal ou par RT-PCR sur prélèvement salivaire ;
- la conduite à tenir suite au résultat du test (qu'il soit positif ou négatif).

Points d'attention

Conformément à son avis du 15 mars 2021, la HAS rappelle sa recommandation de mettre en place les modalités les plus adaptées de traçabilité d'autotests antigéniques SARS-CoV-2, notamment en cas d'extension des indications sociétales.

En fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, cette position sera susceptible d'être revue.

La HAS rappelle la prépondérance de la vaccination, du respect des gestes barrières et de l'isolement dans la lutte contre l'infection à SARS-CoV-2. Par ailleurs, la HAS rappelle qu'un test antigénique négatif n'exclut pas d'être porteur du virus.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 avril 2021.

Pour le collège :
La présidente,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé