

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)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 15 mars 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 SARS-CoV-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 la saisine du Ministre des solidarités et de la santé en date de 18 janvier 2021 ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

Dans son avis du 10 février 2021, la Haute Autorité de santé (HAS) a défini les indications de la RT-PCR sur prélèvement salivaire, première alternative non invasive au prélèvement nasopharyngé.

Dans ses avis du 24 septembre 2020, 8 octobre 2020 et 27 novembre 2020, la Haute Autorité de santé (HAS) a rendu un avis favorable au remboursement de la détection antigénique rapide (test diagnostic rapide, TDR, ou test rapide d'orientation diagnostique, TROD) du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé dans les indications suivantes :

- chez les patients symptomatiques, jusqu'à 4 jours après apparition des symptômes, en alternative à la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé ou salivaire ;
- chez les personnes-contacts, détectées isolément ou au sein de cluster, selon la même cinétique que celle de la RT-PCR ;
- chez les personnes asymptomatiques, uniquement dans le cadre d'un dépistage ciblé à large échelle.

La réalisation de ces tests antigéniques rapides présente l'avantage d'une obtention rapide des résultats du test en moins de 30 minutes, induisant ainsi un meilleur accompagnement de la personne en cas de résultat positif. Mais le recours exclusif au prélèvement nasopharyngé, invasif et mal toléré, limite l'utilisation des tests antigéniques, tout particulièrement en cas de nécessité de tests itératifs.

Depuis, des tests antigéniques rapides réalisés sur prélèvement nasal (moins invasifs) sont apparus. Contrairement au prélèvement nasopharyngé, le prélèvement nasal peut être réalisé directement par le patient ou usager par auto-prélèvement. De plus, la lecture étant simple, elle peut également être réalisée par l'utilisateur.

Il en résulte que 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 et relevant de structures de prévention et associatives, contribuent au dépistage de maladies infectieuses transmissibles, conformément à l'article L. 6211-3 du code de la sécurité sociale (TROD ou TDR si biologiste médical) ;
- un auto-prélèvement et une réalisation/interprétation du test par le patient/usager (autotest).

Premiers éléments de performance clinique des tests antigéniques sur prélèvement nasal

Comme ce fut le cas pour les tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé, les conditions d'utilisation et les indications des tests antigéniques rapides sur prélèvement nasal dépendent en partie des performances diagnostiques de ces tests.

Lors de l'évaluation des tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé, la réalisation d'une méta-analyse des performances diagnostiques de ces tests avait conduit la HAS à proposer la mise en place de valeurs seuils minimales de sensibilité (80 %) et de spécificité (99 %) chez des patients symptomatiques afin de garantir l'usage de tests suffisamment performants sur le territoire français. Par ailleurs, compte tenu de l'impact d'un rendu de résultat rapide (sans délais) des tests antigéniques sur la rupture des chaînes de contamination, les modélisations réalisées avaient permis de considérer qu'une sensibilité minimale de 50 % demeurerait acceptable en situation de dépistage pour des personnes asymptomatiques. Les données récentes relatives aux performances des tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé chez les personnes asymptomatiques ont rapporté des sensibilités comprises entre 50 et 60 % lorsque ces tests présentaient des sensibilités supérieures à 80 % chez les patients symptomatiques.

L'analyse critique et systématique des performances diagnostiques des tests antigéniques sur prélèvement nasal est actuellement en cours par la HAS. Toutefois, en l'attente de cette analyse complète, les premiers éléments bibliographiques disponibles ont rapporté des sensibilités cliniques de l'ordre de 80 à 95 % chez les patients symptomatiques et de l'ordre de 50 à 60 % chez les personnes asymptomatiques, toujours avec une variabilité inter-test, comme ce fut observé avec les tests antigéniques nasopharyngés. En complément, plusieurs références bibliographiques ont souligné l'intérêt des tests antigéniques sur prélèvement nasal lors de dépistage itératif, même avec des sensibilités imparfaites.

Compte tenu de ces éléments bibliographiques préliminaires et de la position d'un groupe d'experts pluridisciplinaires réuni le 12 mars 2021, la HAS considère qu'il est à ce stade possible d'extrapoler les performances des tests antigéniques rapides sur prélèvement nasopharyngé à celles des tests antigéniques sur prélèvement nasal pour les personnes symptomatiques et asymptomatiques.

Par corollaire, et en accord avec la position du groupe d'experts, la HAS considère que les conditions de validation (et notamment les valeurs seuil de sensibilité) des tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé peuvent être étendues aux tests antigéniques sur prélèvement nasal, avec des adaptations pour les autotests. Toutefois, cette position pourra être revue en fonction des résultats de l'analyse critique de la littérature actuellement en cours.

Validation des tests antigéniques rapides sur prélèvement nasal

TDR/TROD

Un TDR/TROD antigénique sur prélèvement nasal est validé si le test utilisé présente une sensibilité clinique supérieure ou égale à 80 % et une spécificité clinique supérieure ou égale à 99 % chez les patients symptomatiques. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la sensibilité doit être au maximum inférieure à 10 points en-dessous de la valeur seuil. Ces conditions de validation sont donc les mêmes que celles imposées pour les tests antigéniques rapides sur prélèvement nasopharyngé. Le test de référence est la RT-PCR. Le test RT-PCR utilisé doit être validé sur le territoire français (marquage CE et disposant de deux cibles). La valeur seuil de positivité du test RT-PCR est conforme à celle définie par la Société Française de Microbiologie (généralement une valeur de Ct de 33 cycles).

Autotests

Les conditions de validation des autotests antigéniques sur prélèvement nasal sont les mêmes que celles des TDR/TROD antigéniques.

Le suivi des performances de ces tests dans les conditions réelles d'utilisation est essentiel. Il revient aux autorités compétentes (ANSM) de déterminer les modalités de validation des critères établis par la HAS et les conditions de suivi post-autorisation de ces tests.

Conditions de réalisation des tests antigéniques sur prélèvement nasal

Prélèvement nasal profond

Il existe deux types de prélèvement nasal : le prélèvement nasal antérieur et le prélèvement nasal profond (« *mid-turbinate* »). Compte tenu des données disponibles et de l'avis du groupe d'experts, le prélèvement recommandé est le prélèvement nasal profond. D'après la Société Française de Microbiologie, ce prélèvement consiste à introduire un écouvillon spécifique pour le prélèvement nasal dans le vestibule narinaire sur 3 à 4 cm jusqu'au cornet nasal médian. Certains écouvillons présentent une collerette pour aider à apprécier la profondeur de leur introduction. Cette distance correspond également au collet de cassure de l'écouvillon. Puis, un mouvement de rotation est réalisé 5 fois avant retrait de l'écouvillon. Si le prélèvement d'une seconde narine est nécessaire, procéder de la même façon dans l'autre narine avec le même écouvillon. Compte tenu de considérations anatomiques chez les enfants, cette modalité de prélèvement est recommandée pour des personnes âgées de plus de 15 ans.

Ce prélèvement nasal est donc un prélèvement qui requiert un minimum de formation préalable pour être correctement réalisé et tout particulièrement en cas d'auto-prélèvement.

Réalisation du test antigénique

Le test antigénique est réalisé immédiatement après le prélèvement nasal afin de garantir une réalisation sur prélèvement frais. Le test et l'interprétation du test doivent être réalisés selon les conditions définies par le fabricant dans sa notice utilisation.

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

Sur la base des éléments susmentionnés, il apparaît que les TDR/TROD antigéniques sur prélèvement nasal préalablement validés peuvent être utilisés dans les indications suivantes :

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

- Chez les patients symptomatiques de plus de 15 ans, jusqu'à 4 jours après apparition des symptômes, en 2^{ème} intention lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible (en attendant des données consolidées) ;
- Chez les personnes-contact de plus de 15 ans détectées isolément ou au sein de cluster, en 2^{ème} intention lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible (en attendant des données consolidées) et selon la même cinétique que les tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé ;

- chez les personnes asymptomatiques de plus de 15 ans, 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.

Le recours aux TROD antigéniques sur prélèvement nasal est tout particulièrement pertinent pour les populations éloignées du système de soins, dans une démarche « aller-vers », comme les autres tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé.

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.

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 susmentionnés, il apparaît que les autotests antigéniques sur prélèvement nasal préalablement validés peuvent être utilisés dans les indications suivantes :

Indication « sociétale » :

- chez les personnes asymptomatiques de plus de 15 ans dans le cadre d'une utilisation restreinte à la sphère privée (par exemple, avant une rencontre avec des proches...). Le test antigénique rapide sur prélèvement nasal devra idéalement être réalisé le jour même ou à défaut la veille de la rencontre.

Indication médicale en complémentarité des modalités de dépistage existantes :

- chez les personnes asymptomatiques de plus de 15 ans, dans le cadre d'un dépistage itératif ciblé à large échelle en alternative aux TDR/TROD antigéniques sur prélèvement nasopharyngé 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.

Tout autotest 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

Prise en charge des TDR/TROD

L'usage des TDR/TROD sur prélèvement nasal étant indiqué dans le cadre d'indications médicales similaires à celles des TDR/TROD antigéniques sur prélèvement nasopharyngé, la HAS est favorable à la prise en charge par la collectivité des TDR/TROD sur prélèvement nasal dans les indications susmentionnées selon les mêmes modalités que celles des TDR/TROD antigéniques sur prélèvement nasopharyngé.

En conséquence, conformément à la législation en vigueur, la Haute Autorité de santé est favorable à l'inscription du test de détection rapide (TDR) antigénique du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasal sur la liste des actes et prestations, mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale (service attendu suffisant et amélioration du service attendu de niveau V) dans les indications susmentionnées, pour les tests validés.

Prise en charge des autotests

En cas d'utilisation des autotests dans le cadre d'actions de dépistages médicaux, la HAS est favorable à la prise en charge par la collectivité des autotests dans ce contexte (par exemple, par mise à disposition d'autotests).

Informations préalables aux patients/usagers

La HAS souligne 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 tests. En particulier pour les autotests :

- sur l'auto-prélèvement, la réalisation et l'interprétation du test ;
- sur les actions à mener en fonction du résultat du test : test positif : confirmation par RT-PCR, optimisation de l'isolement à mettre en place ; test négatif : ne pas abandonner les gestes barrières.

Points d'attention

En fonction de la disponibilité des données cliniques requises et de l'évaluation des performances diagnostiques qui en découlera, la HAS sera susceptible de compléter ou de modifier ultérieurement son avis sur les tests de détection antigénique rapide du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasal.

Il est rappelé de respecter strictement les conditions :

- de conservation/stockage (et notamment la température requise) ;
- de température lors de réalisation et les durées de révélation et de lecture des tests antigéniques afin d'éviter tout test faussement positif ou négatif.

La HAS insiste sur la nécessité de maintenir les mesures barrières et de distanciation sociale, notamment lors des visites à des proches en particulier dans le contexte :

- du dépistage de sujets asymptomatiques (potentiellement infectés et pouvant transmettre la maladie, avec un risque de tests faussement négatifs en conditions réelles d'utilisation) ;
- de l'utilisation des autotests, leurs performances n'ayant pas toujours pu encore être démontrées en conditions réelles d'utilisation (par un usager profane), avec un risque de perte en sensibilité (risque de faux négatifs).

Contrairement aux TDR/TROD dont la traçabilité est assurée par une déclaration dans SI-DEP, il n'existe à ce jour aucune traçabilité opérationnelle pour les résultats des autotests antigéniques. Cette absence de traçabilité pouvant être préjudiciable au bon suivi de l'épidémie à SARS-CoV-2, à un contact-tracing efficace, la HAS recommande au ministère de la santé et aux fabricants d'autotests antigéniques SARS-CoV-2 de mettre en place les modalités de traçabilité les plus adaptées à ces enjeux.

Perspectives

Le développement des tests antigéniques (TROD/TDR/autotests) par prélèvement salivaire étant actuellement en cours, la HAS rendra un avis complémentaire relatif à leurs conditions de validation et à leurs indications dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19 dès que ces tests et leurs données seront disponibles.

Sur la base des expériences étrangères et des données issues des premières campagnes de dépistage itératif chez les moins de 15 ans, la HAS réévaluera prochainement l'opportunité d'élargir l'utilisation des autotests antigéniques par prélèvement nasal aux 10-15 ans.

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

Fait le 15 mars 2021.

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