

Recommandations relatives aux indications de l'utilisation des tests quadriplex (virus influenza A/B, RSV et SARS-CoV-2) et des tests multiplex étendus pour le diagnostic des viroses respiratoires dans le contexte hospitalier et établissement de soins

par la Société Française de Microbiologie (SFM) et l'Agence Nationale
pour la Recherche sur le sida et les hépatites virales - Maladies infectieuses
Émergentes (ANRS-MIE), réseau de virologie et pharmacologie médicale /
groupe virus respiratoires



GRUPE D'EXPERTS

ANRS Maladies Infectieuses Emergentes : Pr. Slim Fourati (Virologie, AP-HP Mondor), Pr. Marie-Anne Rameix-Welti (Virologie, AP-HP Ambroise Paré, CNR Virus respiratoires - Institut Pasteur, Paris), Dr Sylvie Pillet (Virologie, CHU Saint-Etienne), Pr Sylvie Rogez (Virologie, CHU Limoges), Dr Naël Zemali (Virologie, CHU Bordeaux), Dr Aurélie Schnuriger (Virologie, AP-HP Saint-Antoine - Tenon - Trousseau, Paris), Dr Ilka Engelmann (Virologie, CHU Montpellier), Dr Alexandre Gaymard (Virologie, CNR Virus respiratoires Hospices Civils de Lyon)

Société Française de Microbiologie (SFM) : Pr Sonia Burrel (Virologie, CHU Bordeaux)

GRUPE DE RELECTURE

Section Virologie de la SFM : Dr Céline Bressollette-Bodin (Virologie, CHU Nantes), Dr Maud Salmona (Virologie, AP-HP Saint-Louis, Paris)

Sociétés savantes partenaires : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Dr Bernard Castan (CH Périgueux, Président de la SPILF) ; Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), Dr Donia Bouzid (Service Urgences, APHP Bichat Claude Bernard) ; Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H), Dr Sara Romano-Bertrand (Laboratoire d'Écologie Microbienne Hospitalière, CHU Montpellier) ; Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Pr Marc Leone (Anesthésie et Réanimation, AP-HM, Marseille) ; Société Française de Pédiatrie (SFP), Pr Agnès Linglart (Pédiatrie, AP-HP Bicêtre)

ABRÉVIATIONS

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
 CMV : cytomégalovirus
 Ct : crossing threshold
 covid : coronavirus
 EBMD : examen de biologie médicale délocalisée
 EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
 HCoV : coronavirus humains
 HCSP : Haut conseil de santé publique
 HIV : virus de l'immunodéficience humaine
 HSV : virus herpes simplex
 HHV-6 : herpèsvirus humain 6
 IMC : indice de masse corporelle
 J : jour
 PVVIH : patient vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine
 RSV : virus respiratoire syncytial
 SARS-CoV-2 : coronavirus du syndrome aigu respiratoire sévère 2
 sida : syndrome d'immunodéficience acquise
 SLD : soins de longue durée
 SSR : soins de suite et de réadaptation
 VZV : virus varicelle-zona

Le Groupe de travail « virus respiratoires » du Réseau de virologie et pharmacologie médicale de l'ANRS-MIE et un représentant de la SFM se sont réunis afin de lister les indications du dépistage et du diagnostic des infections par les virus respiratoires en milieu hospitalier et établissement de soins.

Ces recommandations viennent compléter le document émis par la HAS en décembre 2024 qui porte sur l'intérêt des tests quadriplex et multiplex étendus dans la prise en charge médicale des infections respiratoires basses.

Ce présent document porte sur l'utilisation des tests quadriplex (virus influenza A/B, RSV et SARS-CoV-2) et tests multiplex étendus pour le diagnostic des viroses respiratoires dans le contexte hospitalier et établissement de soins. Il n'évalue pas la place des tests antigéniques rapides « simplex » ou « multiplex » dans le contexte du dépistage des infections respiratoires virales, ni les tests multiplex très élargis dit « sur prélèvements bas », incluant en plus, les déterminants de résistance aux antibiotiques et la recherche d'un large panel de bactéries extra-cellulaires. Le diagnostic spécifique des viroses respiratoires doit être réalisé préférentiellement par une technique de biologie moléculaire sur un prélèvement naso-pharyngé qui est la technique de référence (éventuellement sur un prélèvement oro-pharyngé en cas de contre-indication du prélèvement naso-pharyngé). Pour mémoire, la composition des panels dépend des fournisseurs

et peuvent comprendre, partiellement ou en totalité, en plus des principaux virus (virus influenza A et B, RSV et SARS-CoV-2), les métapneumovirus, les virus parainfluenza, les rhinovirus/entérovirus, les adénovirus, les coronavirus saisonniers (HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 et HCoV-OC43) et les bocavirus. Certains panels peuvent détecter également des bactéries atypiques (telles que *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*).

S'il s'agit d'un patient, il est rappelé l'importance de la mise en place de précautions complémentaires respiratoires dès l'identification de la présence de symptômes respiratoires hauts et/ou bas. S'il s'agit d'un professionnel de santé, il est important d'appliquer le principe de l'hygiène respiratoire incluant le port permanent du masque à usage médical et une hygiène des mains extrêmement rigoureuse et systématique par friction hydroalcoolique en accord avec les précautions standard.

Même si un prélèvement naso-pharyngé permet le diagnostic d'une infection des voies aériennes supérieures, il peut ne pas suffire pour étayer le diagnostic virologique d'une infection respiratoire basse ou parenchymateuse comme cela a été observé lors d'infections grippales et de la covid, surtout lorsque cette infection persiste et que le virus n'est plus détectable dans le nasopharynx. Une recherche de virus respiratoires sur un prélèvement respiratoire bas (tel qu'un prélèvement distal protégé (PDP) ou

liquide broncho-alvéolaire (LBA)) peut alors être réalisée.

Ces recommandations doivent être adaptées aux particularités des établissements de santé et médico- sociaux, aux spécificités des services cliniques et aux procédures d'hygiène locales. Ces recommandations doivent être réévaluées en fonction de la situation épidémique des différents pathogènes respiratoires (y compris les agents infectieux hors virus). Les tests utilisés peuvent aussi être adaptés selon l'équipement disponible au sein des laboratoires et/ou des services cliniques pour les recherches en EBMD. La prise en charge des patients en ambulatoire est laissée à la politique de chaque centre. En fonction de la symptomatologie clinique et du contexte de diagnostic, le groupe de travail émet les recommandations suivantes pour les patients hospitalisés ou allant être hospitalisés en structure de soins.

CHEZ L'INDIVIDU ASYMPTOMATIQUE

Le dépistage moléculaire d'une infection respiratoire n'est pas recommandé chez l'individu immunocompétent asymptomatique enfant ou adulte, y compris les femmes enceintes et personnel soignant en contact avec des personnes susceptibles de faire une forme grave. Cependant, en période de pic épidémique, et selon le contexte local, un dépistage pourrait être organisé avec les laboratoires au regard de la pertinence des résultats obtenus pour gérer des situations exceptionnelles et selon les capacités de réponse validées par les laboratoires impliqués.

Lors d'un cluster dans un établissement de santé ou médico-social, ou lors d'un diagnostic d'un voisin de chambre découvert infecté, il est possible de réaliser le dépistage y compris chez les individus asymptomatiques en cohérence avec les préconisations locales de l'équipe de prévention du risque infectieux. Le dépistage moléculaire chez les patients hospitalisés peut être réalisé à J0 et entre J2 et J4 avec un arrêt des dépistages en l'absence de nouveaux cas. En cas de survenue de nouveaux cas, de nouveaux dépistages pourront être réalisés à J7 et J14. Il est également recommandé de dépister le personnel soignant (J0, puis J7 si nouveaux cas). Pour ces recherches, il est possible d'utiliser un test détectant simultanément les virus influenza A et B/RSV/SARS-CoV-2 ou un panel multiplex étendu selon si le cas index est un cas positif à virus influenza A et B/RSV/SARS-CoV-2 ou à un autre virus, respectivement (utilisation possible de tests ciblés si disponibles localement pour le suivi de l'infection).

Le dépistage systématique moléculaire en amont d'un transfert d'un établissement hospitalier vers d'autres établissements (telles que les EHPAD) n'est pas recommandé.

CHEZ L'INDIVIDU SYMPTOMATIQUE

L'individu symptomatique est défini comme tout patient présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë (fièvre isolée et/ou signes respiratoires hauts ou bas d'apparition récente). Remarque : dans tous les cas, un patient symptomatique doit être mis en précautions complémentaires respiratoires et un personnel soignant symptomatique doit respecter les recommandations de l'hygiène respiratoire. En cas d'exposition à des virus grippeux zoonotiques (voir « Conduite à tenir vis-à-vis des personnes exposées au virus grippe d'origine animale » et « Fiche de renseignements cliniques grippe zoonotique » publiées par Santé Publique France), un test permettant la détection de la grippe A et le sous-typage (H1N1/H3N2) est recommandé. Concernant un éventuel suivi de l'élimination virale/contagiosité (notamment lors d'un transfert vers SSR/SLD ou EHPAD), le suivi par technique moléculaire semi-quantitative (valeur de Ct) ou quantitative n'est pas recommandé (sauf si immunodépression, fréquence à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire). Il peut cependant être intéressant en cas de suspicion de résistance aux traitements spécifiques (antiviraux, anticorps monoclonaux ...) ou en cas d'évolution clinique défavorable.

A ce jour, aucune étude ne permet d'émettre une recommandation quant à l'interprétation des valeurs de Ct et des résultats faiblement positifs. Les valeurs de Ct dépendent des technologies utilisées et de la qualité du prélèvement ; d'autre part, certaines techniques ne déterminent pas de valeurs de Ct.

Cependant, la distinction entre les situations à fort ou faible risque infectieux est importante pour prioriser les précautions à mettre en place (Voir Avis du 25 septembre 2020 de la SFM relatif à l'interprétation de la valeur de Ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR SARS-CoV-2 positive sur les prélèvements cliniques réalisés à des fins diagnostiques ou de dépistage).

Les recommandations émises par le groupe d'experts sont résumées dans le tableau ci-après selon les catégories de patients hospitalisés ou allant être hospitalisés en structures de soin dans le cadre d'une infection respiratoire aiguë ou selon le contexte (ex : professionnel de santé).

Type de patient SYMPTOMATIQUE et type de service	Test quadriplex détectant : • Virus influenza A / B • RSV • SARS-CoV-2*	PCR multiplex étendue ou panel complété avec adaptation selon équipement local
Patient adulte SANS risque de forme grave	Recommandé ^{&}	Non recommandé [£]
Patient adulte AVEC risque de forme grave	Recommandé	Recommandé en deuxième intention si test quadriplex négatif et impact sur la prise en charge**
Patient immunodéprimé	Recommandé	Recommandé d'emblée si possible ou en deuxième intention si test quadriplex négatif et si impact sur la prise en charge
Patient en service de réanimation [#]	Recommandé	Recommandé d'emblée si possible ou en deuxième intention si test quadriplex négatif et si impact sur la prise en charge
Enfant [§] AVEC ou SANS risque de forme grave	Recommandé	Recommandé d'emblée si impact prévisible sur la prise en charge en particulier hors des périodes de circulation des virus influenza et du RSV
Etablissement médico- social ou sanitaire ou EHPAD	Recommandé ^{&}	Recommandé en deuxième intention si test quadriplex négatif et en fonction des disponibilités locales
Patient en service de gériatrie	Recommandé ^{&}	Recommandé en deuxième intention si test quadriplex négatif et impact sur la prise en charge** ou permettant un renforcement des mesures de prévention et éviter les transmissions nosocomiales
Exploration d'un cluster	Recommandé, utiliser un test détectant l'agent infectieux responsable du cluster***	
Femme enceinte	Recommandé ^{&}	Non recommandé [£]
Exposé à un virus grippal zoonotique	Recommandé, utiliser un test permettant le sous-typage de la grippe (H1N1/H3N2) [@]	
Personnel soignant en contact avec des personnes susceptibles de faire une forme grave	Recommandé ^{&}	Non recommandé [£]

Recommandations émises par le groupe d'experts.

* SARS-CoV-2, virus influenza A et B, RSV (si possible : différenciation type de virus grippaux A/B, gène cellulaire pour contrôler la qualité du prélèvement) ;

** si possible, sans notion d'urgence ; pour prise de décision, traitement, isolement, hospitalisation en réanimation ;

*** un nombre de 3 à 5 individus testés peut suffire ;

& en période de circulation des virus recherchés ;

§ quel que soit l'âge ;

chez les patients hospitalisés en réanimation, il est également recommandé de rechercher les autres virus à tropisme respiratoire comme certains herpèsvirus (HSV, VZV, CMV et HHV-6 selon le contexte) sur un prélèvement respiratoire bas (PDP, LBA ; cette recherche est non pertinente sur écouvillon naso-pharyngé). En cas de grippe A positive, un sous-typage A(H1N1)pdm09/ A(H3N2) est recommandé.

@ Exposition à des virus grippaux zoonotiques telles que définies dans « Conduite à tenir vis-à-vis des personnes exposées au virus grippe d'origine ani-

male » (en résumé : animaux avec une infection avérée par un virus influenza A, animaux sauvages morts, animaux domestiques avec mortalité anormale, environnement contaminé). Dans ce cas, un test permettant la détection du virus influenza A et le soustypage (H1N1/H3N2) est recommandé.

Les facteurs de risque de forme grave sont :

- l'immunodépression, associée à une sur-morbi-mortalité en cas de viroses respiratoires : cancers et maladies hématologiques malignes, notamment en cours de traitement par chimiothérapie, greffe de cellules souches hématopoïétiques, transplantation d'organes solides (notamment dans les 6 mois postgreffe ou en cas de réaction du greffon contre l'hôte), PVVIH, tout déficit immunitaire primaire, autres immunodépressions sévères. Il est également recommandé de rechercher les autres virus à tropisme respiratoire et certains herpèsvirus (HSV, VZV, CMV et HHV-6 selon le contexte) sur un prélèvement respiratoire bas (PDP, LBA ; cette recherche est non

pertinente sur écouvillon naso-pharyngé).

- la BPCO et l'insuffisance respiratoire ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- l'hypertension artérielle compliquée ;
- les maladies rénales chroniques sévères, dont patients dialysés ;
- les poly-pathologies chroniques avec au moins deux insuffisances d'organes ;
- la trisomie 21 ;
- le diabète (de type 1 et de type 2) ;
- l'obésité (IMC > 30 kg/m²), avec un risque associé augmentant avec l'IMC ;
- les maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose ;
- les troubles psychiatriques et la démence ;
- les antécédents d'accident vasculaire cérébral.

Les facteurs de risque peuvent varier selon le contexte vaccinal et selon la virose respiratoire.

^E non recommandé sauf si impact sur la prise en charge, après concertation avec le biologiste

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Avis du HCSP relatif aux mesures de prévention des infections respiratoires virales (incluant la mise à jour des avis COVID-19) ; <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapports>
- (2) Avis Relatif à la prévention de la transmission par voie respiratoire. Octobre 2024 ; <https://www.sf2h.net/publications/guide-de-prevention-de-la-transmission-par-voie-respiratoire.html>
- (3) Actualisation des précautions standard, SF2H, juin 2017 ; disponible sur le site de la SF2H <https://www.sf2h.net/publications/actualisation-des-precautions-standard.html>
- (4) Bulletin épidémiologique de Santé publique France montrant l'intensité et surtout la co-circulation des virus respiratoires ; <https://www.santepubliquefrance.fr/revues/beh/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>
- (5) Avis de la SFM du 11 juillet 2023 relatif aux recommandations pour le diagnostic de la COVID-19 ; https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2023/07/Recommandations-relatives-aux-indications-du-diagnostic-de-la-COVIDV2_final.pdf
- (6) Avis du 25 septembre 2020 de la Société Française de Microbiologie (SFM) relatif à l'interprétation de la valeur de Ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR SARS-CoV-2 positive sur les prélèvements cliniques réalisés à des fins diagnostiques ou de dépistage ; https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/01/Avis-SFM-valeur-Ct-excre%CC%81tion-virale_-Version-def-14012021_V4.pdf
- (7) Conduite à tenir vis-à-vis des personnes exposées au virus grippe d'origine animale ; <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/grippe-aviaire/conduite-a-tenir-vis-a-vis-des-personnes-exposees-au-virus-grippe-d-origine-animale>
- (8) Fiche de renseignements cliniques grippe zoonotique ; <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/grippe-aviaire/fiche-de-renseignements-sur-la-grippezoonotique>
- (9) Guide opérationnel de l'ECDC de la prise en charge des infections respiratoires du 18/07/2022 (notion de la nécessité d'un diagnostic rapide pour l'instauration d'un traitement antiviral si disponible ainsi que l'isolement des patients afin de limiter les cas groupés (clusters) dans les établissements) ; <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Operational-considerations-respiratory-virus-surveillance-euro-2022.pdf>
- (10) Guide ASM du 23/08/2019 sur l'utilité clinique des tests multiplex pour les agents pathogènes responsables de maladies respiratoires ou de gastro-entérites ; <https://asm.org/guideline/clinical-utility-of-multiplex-tests-for-respirator>
- (11) Liste de tests moléculaires de diagnostic des virus respiratoires disponibles sur le site du CDC ; <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/table-flu-covid19-detection.html>

- (12) Rapport la HAS du 12 Décembre 2024 sur l'intérêt des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections respiratoires basses ; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3573729/fr/interetdes-techniques-d-amplification-des-acides-nucleiques-taan-multiplex-dans-la-prise-en-charge-medicale-des-infections-respiratoires-basses
- (13) Brigadoi G, Gastaldi A, Moi M, Barbieri E, Rossin S, Biffi A, Cantarutti A, Giaquinto C, Da Dalt L, Donà D. Point-of-Care and Rapid Tests for the Etiological Diagnosis of Respiratory Tract Infections in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics* (Basel). 2022 Sep 3 ; **11**(9) : 1192.
- (14) Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Hayden MK, Englund JA, Lee MJ, Loeb M, Patel R, El Alayli A, Altayar O, Patel P, Falck-Ytter Y, Lavergne V, Morgan RL, Murad MH, Sultan S, Bhimraj A, Mustafa RA. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 22 : ciab048.
- (15) Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 5 ; **68**(6) : 895-902.
- (16) Gabutti G, De Motoli F, Sandri F, Toffoletto MV, Stefanati A. Viral Respiratory Infections in Hematological Patients. *Infect Dis Ther*. 2020 Sep ; **9**(3) : 495-510.
- (17) Weiss A, Jellingsø M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*. 2020 Aug ; **58** : 102916.
- (18) Samuel S, Nanjappa S, Cooper CD, Greene JN. Human Metapneumovirus Infection in Immunocompromised Patients. *Cancer Control*. 2016 Oct ; **23**(4) : 442-445.
- (19) Noel N, Rammaert B, Zuber J, Sayre N, Mamzer-Bruneel MF, Leruez-Ville M, Mascard L, Lecuit M, Lortholary O. Lower Respiratory Tract Infection in a Renal Transplant Recipient: Do not Forget Metapneumovirus. *Case Rep Transplant*. 2012 ; 2012 : 353871.
- (20) Ferguson PE, Sorrell TC, Bradstock K, Carr P, Gilroy NM. Parainfluenza virus type 3 pneumonia in bone marrow transplant recipients: multiple small nodules in high-resolution lung computed tomography scans provide a radiological clue to diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 1 ; **48**(7) : 905-9.
- (21) Hodson A, Kasliwal M, Streetly M, MacMahon E, Raj K. A parainfluenza-3 outbreak in a SCT unit: sepsis with multi-organ failure and multiple co-pathogens are associated with increased mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Dec ; **46**(12) : 1545-50.