

Évaluation économique du diagnostic moléculaire du virus influenza

Utilisation de la technique de la transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase en remplacement des tests de diagnostic rapide par immunochromatographie

Note informative rédigée par **Simon Bélanger et Geneviève Martin**

Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies

Faits saillants

Lorsque les tests de diagnostic rapide (TDR) par immunochromatographie sont utilisés pour le diagnostic de l'influenza, les résultats négatifs ne peuvent exclure une infection par le virus, et ce, en raison d'un manque de sensibilité de ces tests. Certains patients doivent alors être pris en charge comme s'ils étaient atteints d'influenza, en attendant la confirmation du résultat par transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR). En vue d'optimiser cette prise en charge, le ministère de la Santé et des Services sociaux a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, afin d'évaluer si l'introduction de la RT-PCR en première intention dans le diagnostic de l'influenza pouvait offrir un retour sur l'investissement.

L'évaluation de publications scientifiques et l'analyse de l'expérience de deux établissements dotés d'une RT-PCR rapide ont permis de conclure que son implantation en remplacement des TDR et de la RT-PCR traditionnelle pour le diagnostic de l'influenza pourrait s'autofinancer et permettre des économies substantielles.

Toutefois, cette conclusion peut varier en fonction de plusieurs facteurs, dont :

- la prévalence de l'influenza;
- certaines caractéristiques des établissements;
- l'âge de la population cible;
- la technologie utilisée, le nombre d'analyses et son coût.

Ces facteurs limitent ainsi la portée de la conclusion, faisant en sorte que cette dernière ne peut être généralisée.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Équipe de projet

Auteurs

Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.

Geneviève Martin, Ph. D.

Collaborateur

Frédéric Breton, B. Sc.

Direction

Michel LeBrun, M.B.A., Ph. D.

Recherche d'information scientifique

Caroline Dion, MBSI, *bibl. prof.*

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Édition

Responsable

Renée Latulippe

Soutien technique

Hélène St-Hilaire

Révision linguistique

Carole St-Père

Traduction

Daniel Fitzgerald

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016

Bibliothèque et Archives Canada, 2016

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-77113-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2016

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation économique du diagnostic moléculaire du virus influenza. Note informative rédigée par Simon Bélanger.

Québec, Qc : INESSS; 2016; 27p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Accompagnement scientifique

L'accompagnement scientifique est un mécanisme utilisé par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Il consiste à faire réviser la méthodologie et à faire valider le contenu par des personnes qui possèdent un savoir-faire recherché.

Aux fins de l'élaboration de cette note informative, l'accompagnement scientifique a été assuré par :

D^r Guy Boivin, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier de l'Université Laval

D^r Jeannot Dumaesq, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis

D^{re} Annie-Claude Labbé, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes, qui ont contribué à la note informative en fournissant soutien, information et conseils clés :

Mme Bianka Paquet Bolduc, B. Sc., inf., M.A.P., chef de service en prévention et contrôle des infections, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D^r Jean-François Roussy, microbiologiste-infectiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Mme Catherine Roy, B. Sc., inf., chef de service en prévention et contrôle des infections, Hôtel-Dieu de Lévis

Déclaration d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de ce dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	II
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	III
INTRODUCTION.....	1
1 LA GRIPPE.....	2
1.1 La maladie	2
1.2 L'étiologie	2
1.3 Le diagnostic et la thérapie	2
2 MÉTHODOLOGIE.....	5
2.1 Question d'évaluation	5
2.2 Recherche d'information scientifique	5
2.3 Extraction des données	6
3 REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	7
3.1 Rapport de Nicholson <i>et al.</i> , 2014.....	7
3.2 Études originales	8
3.2.1 Étude de Nelson <i>et al.</i> , 2015	8
3.2.2 Étude de Dugas <i>et al.</i> , 2013	9
3.2.3 Étude de You <i>et al.</i> , 2012	10
3.2.4 Étude de Lee <i>et al.</i> , 2010a.....	11
3.3 Résumé.....	12
4 ANALYSE ÉCONOMIQUE	13
4.1 Exemple de l'Hôtel-Dieu de Lévis.....	13
4.1.1 Scénario de référence	13
4.1.2 Nouveau scénario	14
4.1.3 Test de diagnostic	14
4.1.4 Transferts de patients	14
4.2 Exemple de l'Institut de cardiologie et de pneumologie de Québec.....	15
DISCUSSION	17
CONCLUSION.....	19
ANNEXE A STRATÉGIES DE RECHERCHE D'INFORMATION	20
ANNEXE B TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE (TDR)	23
ANNEXE C ALGORITHME DE DIAGNOSTIC DES PATIENTS SOUPÇONNÉS D'INFLUENZA	24
RÉFÉRENCES.....	25

Liste des tableaux

Tableau 1	Caractéristiques des divers tests commerciaux cités dans cette note informative et permettant de détecter les virus influenza A et B.....	4
Tableau 2	Coûts des tests utilisés pour le diagnostic de l'influenza.....	14
Tableau 3	Coûts des transferts de patients	15
Tableau 4	Comparatif des coûts entre le TDR et la RT-PCR rapide.....	16

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Schéma illustrant un TDR par immunochromatographie.....	23
Figure C-1	Schéma illustrant le diagnostic à l'aide d'un test de détection rapide (TDR) et une confirmation par RT-PCR traditionnelle comparativement au diagnostic avec uniquement une RT-PCR rapide.	24

RÉSUMÉ

Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont actuellement utilisés par certains établissements pour établir le diagnostic de l'influenza. Toutefois, comme ils sont dotés d'une faible sensibilité, ils ne peuvent permettre d'exclure une infection par le virus. Ainsi, les résultats négatifs sont considérés, dans certains cas, comme étant positifs. Le patient est alors pris en charge en attendant la confirmation par transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR), ce qui occasionne parfois des délais importants. Pour pallier cela, le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux d'évaluer si l'introduction de la RT-PCR en première intention dans le diagnostic de l'influenza pouvait s'autofinancer.

Un rapport d'évaluation des technologies de la santé portant sur les tests qui permettent de détecter le virus influenza a démontré que comparativement au TDR, la RT-PCR traditionnelle était la stratégie la plus coût-efficace. De plus, en ce qui a trait aux coûts par cas d'influenza identifié correctement, la culture virale est la stratégie la plus coûteuse, comparativement à la RT-PCR qui se révèle la moins coûteuse.

Quatre études originales portant sur différents tests diagnostiques pour l'influenza ont démontré que le ratio coût-efficacité d'une stratégie de diagnostic de l'influenza est influencé par plusieurs variables, notamment la prévalence du virus, la technologie utilisée et son coût.

De plus, les données issues de l'expérience de deux établissements dotés d'une RT-PCR rapide ont permis de démontrer que l'autofinancement avait été obtenu avec l'implantation de cette technologie.

Ainsi, l'analyse des publications scientifiques et des données expérientielles permet de conclure que l'implantation de la RT-PCR rapide, en remplacement des TDR et de la RT-PCR traditionnelle pour le diagnostic de l'influenza, pourrait s'autofinancer et apporter des économies substantielles. Toutefois, plusieurs facteurs peuvent influencer cette conclusion, dont la prévalence de l'influenza, certaines caractéristiques des établissements, l'âge de la population cible et la technologie utilisée (incluant le nombre d'analyses et son coût). Ces facteurs limitent ainsi la portée de la conclusion, faisant en sorte que cette dernière ne peut être généralisée à l'ensemble du réseau de la santé.

SUMMARY

Economic evaluation of the molecular diagnosis of the influenza virus

Some institutions are currently using rapid diagnostic tests (RDT) to diagnose influenza. However, since these tests are not very sensitive, the possibility that the infection could be caused by the influenza virus cannot be excluded. Therefore, in some circumstances, negative results are considered to be positive. The patient is then treated, while awaiting a confirmation of the diagnosis by means of a reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) which sometimes causes long delays. To avoid this, the ministère de la Santé et des Services sociaux has asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux to evaluate the use of RT-PCR as a first-line diagnostic test for influenza and determine if such a use could be self-financing.

An evaluation report on health technologies that looked at various tests used to detect the influenza virus has shown that, when compared to RDTs, using the traditional RT-PCR technique was the most cost-effective strategy. In terms of the cost per influenza case that was correctly identified, viral culture tests were the most costly strategy, especially when compared to using RT-PCR, which was the least costly.

Four original studies on different influenza diagnostic tests have shown that the cost-effectiveness ratio of an influenza diagnostic strategy is influenced by several variables, most notably the prevalence of the virus, as well as the technology used and its cost.

Finally, the data from two institutions that used rapid RT-PCRs has shown that, with the implementation of this technology, the tests were self-financing.

The analysis of the scientific literature and experimental data leads us to conclude that introducing rapid RT-PCR, in replacement of RDTs and the traditional RT-PCR technique, to diagnose influenza could make tests self-financing and would produce substantial savings. However, such a conclusion can be influenced by several factors, such as the prevalence of influenza, the age of the target population and the technology used (including the number and cost of analyses). These factors limit the scope of the conclusion which therefore can in no way be generalized.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis)
CHBE	Centre hospitalier Beauce-Etchemin
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
ECR	Essai clinique randomisé
HDL	Hôtel-Dieu de Lévis
IUCPQ	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
MCMC	Méthode de Monte-Carlo par chaîne de Markov
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NHS	National Health Service (Royaume-Uni)
NIHR	National Institute for Health Research (Royaume-Uni)
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i>
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
TDR	Test de diagnostic rapide

INTRODUCTION

Dans un contexte de grippe saisonnière, différents tests de diagnostic rapide (TDR) du virus influenza peuvent être utilisés. Leur sensibilité soulève toutefois des questions, de sorte que lorsque les résultats de ces analyses sont négatifs, ils sont parfois considérés comme étant non significatifs et le patient est alors pris en charge comme si le TDR était positif. Une confirmation par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN), en utilisant en l'occurrence la transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR), est donc demandée à un laboratoire de niveau régional, ce qui implique un délai de réponse pouvant atteindre plusieurs jours. Il en résulte que plusieurs patients sont traités comme s'ils étaient atteints de grippe, alors que ce n'est pas nécessairement le cas, ce qui mène à une prise en charge sous-optimal (recours inapproprié aux antiviraux et aux antibiotiques, isolement injustifié du patient, etc.) dont les conséquences peuvent être néfastes pour le patient et le système de soins.

L'usage du diagnostic par TAAN en première intention est de plus en plus considéré. Il est d'ailleurs appuyé par la Table nationale en prévention des infections nosocomiales en remplacement des TDR. Ainsi, le ministère de la Santé et des Services sociaux envisage de doter l'ensemble du réseau de la santé de la RT-PCR rapide pour assurer un meilleur diagnostic de l'influenza. Cependant, avant de confirmer définitivement cette orientation, les autorités ministérielles désirent connaître les impacts budgétaires de telles acquisitions (une démonstration d'autofinancement pourrait justifier les investissements requis).

1 LA GRIPPE

1.1 La maladie

La grippe, aussi nommée influenza, est une infection des voies respiratoires qui se transmet rapidement [MSSS, 2016]. La plupart des individus qui la contractent se rétablissent en 7 à 10 jours. Toutefois, certains d'entre eux sont plus à risque de complications [ASPC, 2016]. C'est le cas des enfants de moins de 5 ans, des personnes atteintes de certaines maladies chroniques, des femmes enceintes et de celles qui ont accouché récemment (≤ 4 semaines) ainsi que des personnes âgées de 65 ans et plus [MSSS, 2016]. Au Canada, la grippe entraîne environ 12 200 hospitalisations et 3 500 décès en moyenne chaque année [ASPC, 2016].

1.2 L'étiologie

La grippe est causée par les virus influenza. Ceux-ci possèdent un génome constitué de segments d'acide ribonucléique [Flint, 2004] et subissent constamment des modifications génétiques lors de leurs répliquations [CDC, 2014].

Il existe trois types de virus influenza : A, B et C. Certains gènes des virus influenza A et B codent pour deux protéines que l'on retrouve à la surface des particules virales : les antigènes hémagglutinine et neuraminidase. Les sous-types du virus influenza A sont déterminés d'après ces protéines (H1 à H18 et N1 à N11) [CDC, 2016a].

La grippe qui sévit chaque année, habituellement entre novembre et avril au Canada [Alberta Health, 2016], est dite saisonnière et elle est causée par les virus influenza A et B [CDC, 2016a]. Toutefois, les pandémies de grippe sont occasionnées par le virus influenza A [CDC, 2014] et surviennent beaucoup plus rarement.

Le virus influenza A infecte les humains, les oiseaux, les porcs, les chevaux et d'autres animaux, tandis que les virus influenza B et C infectent presque exclusivement les humains [ASPC, 2012]. La grippe causée par le virus influenza C, plus rare, n'est pas visée par cette évaluation.

1.3 Le diagnostic et la thérapie

Des médicaments, comme l'oseltamivir, peuvent être utilisés afin de contrer les virus influenza A et B [CDC, 2015]. La thérapie antivirale permet en effet de réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe. Toutefois, l'utilisation adéquate des médicaments et des ressources, notamment celles consacrées à l'isolement des patients en vue de limiter la propagation de l'infection, est tributaire d'un diagnostic rapide et précis. Or, plusieurs autres pathogènes respiratoires causent des symptômes similaires à ceux de la grippe [Harper *et al.*, 2009], ce qui complique le diagnostic. Il existe néanmoins des outils diagnostiques permettant de détecter les virus influenza, chacun présentant des avantages et des inconvénients en ce qui a trait à leur performance et au délai d'attente d'un résultat. On compte parmi ces outils les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN), les tests antigéniques par immunochromatographie (aussi appelés tests de diagnostic rapide, TDR), les tests antigéniques par immunofluorescence et l'isolement de virus par culture cellulaire. Le tableau 1 détaille les caractéristiques de divers tests commerciaux mentionnés dans cette note informative.

Les TAAN sont des tests moléculaires. Ils détectent le matériel génétique des virus plutôt que des antigènes ou des anticorps. La technique de la transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase (*reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR*) constitue le TAAN le plus traditionnel pour l'identification des virus influenza dans la plupart des laboratoires diagnostiques du monde (étalon or) [Vemula *et al.*, 2016]. La RT-PCR est en effet le test le plus sensible et le plus spécifique pour le diagnostic de l'influenza [Harper *et al.*, 2009].

Les TDR sont généralement composés d'une bandelette qui contient des anticorps marqués et sur laquelle le prélèvement clinique est déposé. La figure B-1 de l'annexe B illustre le principe de base de ces tests : en présence d'antigènes viraux, des complexes immuns se forment et migrent, et sont donc détectés (ligne test), à un endroit de la bandelette différent de celui où aboutissent les anticorps libres (ligne contrôle). Par rapport à la RT-PCR, les TDR ont une sensibilité qui varie de 70 % à 90 % chez les enfants et de moins de 40 % à 60 % chez les adultes [Harper *et al.*, 2009]. Leur spécificité est d'environ 90 % - 95 % [CDC, 2016b].

Puisque cette évaluation porte sur la comparaison entre les TDR et les TAAN par RT-PCR, les autres tests énumérés ne seront que sommairement décrits. D'une part, lors d'un test antigénique par immunofluorescence, des cellules épithéliales issues d'un prélèvement nasopharyngé sont mises en contact avec des anticorps fluorescents spécifiques aux virus influenza. Le tout est examiné sous un microscope à fluorescence. D'autre part, l'isolement de virus par culture cellulaire constitue la méthode de référence pour le diagnostic des infections virales et certains y ont recours parallèlement aux TAAN [Vemula *et al.*, 2016]. Enfin, il existe aussi des tests de sérologie qui, au lieu de détecter les virus influenza, décèlent les anticorps qu'un individu a produits en montrant une réponse immunitaire spécifique contre ces virus.

Tableau 1 Caractéristiques des divers tests commerciaux cités dans cette note informative et permettant de détecter les virus influenza A et B

TEST	FABRICANT	DIFFÉRENCIATION ENTRE INFLUENZA A ET B	TEMPS-RÉPONSE	TEMPS TECHNIQUE	ÉTAPES D'EXTRACTION ET D'AMPLIFICATION DES ACIDES NUCLÉIQUES
TDR (IMMUNOCHROMATOGRAPHIE)					
Binax Now Flu A & B ^{MC}	Binax	Oui	15 min	2 min	s. o.
QuickVue Influenza A + B ^{MC}	Quidel	Oui	10 min	2 min	s. o.
Xpect Flu A & B ^{MC}	Remel	Oui	15 min	< 1 min	s. o.
TAAN PAR RT-PCR RAPIDE					
FilmArray ^{MC}	BioFire Diagnostics	Oui	60 min	2 min	Intégrée
Xpert Flu ^{MC}	Cepheid	Oui	75 min	2 min	Intégrée
3M integrated Cyclor avec trousse Simplexa Flu A/B & RSV Direct ^{MC}	Focus Diagnostics	Oui	60 min	2 min	Intégrée
TAAN PAR RT-PCR TRADITIONNELLE					
IMDx FluA/B and RSV ^{MC}	Abbott	Oui	ND	ND	Séparée

Abréviations : ND : non disponible; RT-PCR : transcription inverse suivie de la réaction en chaîne de la polymérase (*reverse transcription-polymerase chain reaction*); s.o. : sans objet; TAAN : test d'amplification des acides nucléiques; TDR : test de diagnostic rapide.

Note : La RT-PCR FilmArray^{MC} est une PCR multiplexe nichée.

Sources : BioFire Diagnostics, 2016; CDC, 2016c; Quidel Corporation, 2016; Remel, 2016; Brendish *et al.*, 2015; Cepheid, 2015; Focus Diagnostics, 2015; Cepheid, 2013; World Health Organization (WHO), 2005.

2 MÉTHODOLOGIE

Cette note informative est constituée d'une revue de la littérature et d'une analyse économique. Elle a pour objectif de vérifier si l'autofinancement de l'utilisation des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) à l'aide de la transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR) en première intention dans le diagnostic de l'influenza est possible et, le cas échéant, d'orienter le ministère de la Santé et des Services sociaux dans sa décision concernant le déploiement de cette technologie dans l'ensemble du réseau de la santé.

Dans un premier temps, la littérature scientifique (revues systématiques, méta-analyses, rapports d'évaluation de technologies en santé, études originales, etc.), les guides de pratique et la littérature grise présentant des données budgétaires concernant l'utilisation de la RT-PCR ou comparant cette technologie aux tests de diagnostic rapide (TDR) pour le diagnostic de l'influenza ont été recherchés. Puis, une analyse économique, détaillant notamment les coûts des tests de diagnostic et des transferts de patients, a été faite en consultant des experts cliniciens du réseau de la santé. Cette analyse se limite à l'expérience de deux établissements qui utilisent la RT-PCR rapide, et ce, en raison de l'échéancier serré.

La note informative ne couvre pas les thèmes suivants :

- efficacité du TAAN dans le diagnostic du virus influenza;
- grippe autre que saisonnière (pandémique, aviaire, etc.);
- surveillance de la grippe;
- diagnostic de la grippe par culture virale ou par TAAN avec la technologie Luminex^{MC}.

2.1 Question d'évaluation

L'utilisation de la RT-PCR pour le diagnostic de l'influenza permet-elle de réaliser des économies et offre-t-elle un retour sur l'investissement en raison de la diminution des isolements et des thérapies inutiles?

2.2 Recherche d'information scientifique

Les stratégies utilisées pour effectuer la recherche documentaire sont décrites dans l'annexe A. Elles ont été élaborées en collaboration avec un conseiller en information scientifique, et utilisées dans les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews. Parmi les sites Web qui ont été consultés figurent ceux du National Institute for Health and Care Excellence, de l'Agency for Healthcare Research and Quality et de la Haute Autorité de Santé. Enfin, les bibliographies des publications pertinentes ont été examinées.

Seuls les documents en anglais ou en français portant sur des dimensions économiques du sujet ont été considérés. Les publications n'ont pas été retenues si elles ne portaient que sur :

- l'efficacité des tests de diagnostic de l'influenza;
- la qualité de vie;
- la grippe causée par le virus influenza de type C.

2.3 Extraction des données

L'extraction de l'information pertinente issue des publications sélectionnées a été faite par l'auteur, puis vérifiée par un professionnel scientifique associé au dossier.

3 REVUE DE LA LITTÉRATURE

Afin d'apprécier la valeur économique des différentes stratégies de diagnostic de l'influenza, divers documents de qualité adéquate ont été retenus. Il s'agit d'un rapport d'évaluation de technologies de la santé du National Institute for Health Research (NIHR) [Nicholson *et al.*, 2014] ainsi que de quatre études originales [Nelson *et al.*, 2015; Dugas *et al.*, 2013; You *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2010a].

3.1 Rapport de Nicholson *et al.*, 2014

Produit par le NIHR au Royaume-Uni, ce rapport vise à aider la prise de décision par des entités comme le National Institute for Health and Clinical Excellence et à améliorer la qualité de la pratique clinique en Angleterre.

Le rapport porte sur des tests qui permettent de faire le diagnostic du virus influenza, du virus respiratoire syncytial ou du pneumocoque chez des personnes âgées ou des adultes à haut risque de complications. En plus de la culture virale, un test de diagnostic rapide (TDR) par immunochromatographie (QuickVue^{MC} Influenza A+B) et une amplification par transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR)¹ donnant un résultat dans un délai moyen de 29 h ont été évalués.

Ce rapport du NIHR [Nicholson *et al.*, 2014] inclut :

- un essai clinique randomisé (ECR) prospectif traitant des répercussions de ces tests, notamment sur les ordonnances d'antibiotiques et d'antiviraux, les résultats cliniques (traitement, durée de séjour, etc.), la qualité de vie des patients et l'utilisation des infrastructures d'isolement;
- les études suivantes, portant sur ces tests et faites à partir des résultats de l'ECR ci-dessus mentionné :
 - une étude sur la performance diagnostique (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, etc.);
 - une étude sur la facilité et la vitesse d'utilisation;
 - une étude de coût-efficacité;
- une revue systématique (avec méta-analyse) sur la performance diagnostique de ces tests.

Aux fins de cette évaluation, seule l'étude pharmacoéconomique de type coût-efficacité a été retenue.

La collecte des données concernant l'utilisation des ressources a été effectuée de façon prospective pendant que les patients étaient à l'hôpital et de façon rétrospective par un suivi effectué 28 jours après le congé de l'hôpital. Les coûts proviennent de la documentation scientifique publiée antérieurement. Le modèle économique a été utilisé pour mesurer les ratios coût-efficacité par année de vie gagnée pondérée par la qualité² (QALY³ gagné) selon la

¹ RT-PCR traditionnelle et commerciale.

² L'outil EuroQol Group 5-Dimension Self-Report (EQ-5D) a été utilisé pour évaluer la qualité.

³ Les QALY sont établis en multipliant la durée par une valeur d'utilité associée à l'état actuel de la maladie du patient. Les valeurs d'utilité vont de 0 à 1, 0 étant la valeur d'utilité pour la mort et 1 étant celle qui définit une personne en parfaite santé.

perspective du National Health Service (NHS)⁴. Pour simultanément évaluer la potentielle corrélation entre le coût et les résultats des méthodes de diagnostic, ainsi que leur incertitude inhérente, une approche bayésienne utilisant les méthodes de Monte-Carlo par chaîne de Markov (MCMC) a été adoptée. Par la suite, des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer, notamment, la sensibilité des méthodes MCMC utilisées et les prix des tests de diagnostic. Les principaux résultats sont les suivants :

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les trois stratégies de diagnostic dans la distribution des coûts totaux ou les QALY gagnés;
- De la perspective du NHS, les coûts des trois stratégies de diagnostic sont relativement similaires (TDR : 2 159 £, RT-PCR : 1 978 £, culture : 2 327 £);
- La culture virale est la stratégie la plus coûteuse et elle est associée aux gains en QALY les plus faibles;
- Les tests TDR engendrent le plus important gain en QALY, mais ce gain n'est pas compensé par leur coût élevé;
- En ce qui a trait aux coûts par cas d'influenza correctement identifié et vérifié par sérologie, autant la RT-PCR que les TDR sont des stratégies moins coûteuses que la culture virale, quoiqu'une incertitude considérable les entoure. Au total, les coûts par cas identifié sont plus faibles avec la RT-PCR.

Nicholson et ses collaborateurs [2014] concluent que les coûts totaux et les QALY pour chacune des stratégies de diagnostic étaient similaires, bien que la RT-PCR fût la stratégie la plus coût-efficace (probabilité d'être coût-efficace de 78,3 % à un seuil d'acceptabilité établi à 20 000 £/QALY gagné). Les analyses de sensibilité confirment aussi cette conclusion. En ce qui a trait aux coûts par cas d'influenza identifié correctement, la culture virale est la stratégie la plus coûteuse, alors que la RT-PCR est la moins coûteuse.

3.2 Études originales

3.2.1 Étude de Nelson *et al.*, 2015

Cette étude, réalisée aux États-Unis, avait pour objectif d'élaborer un modèle d'analyse pour estimer le ratio coût-efficacité de la RT-PCR multiplexe rapide par rapport à trois autres stratégies de diagnostic de l'influenza, et ce, chez des enfants présentant un syndrome grippal à l'urgence d'un hôpital pédiatrique. Les stratégies suivantes ont été évaluées :

- 1) diagnostic de tous les patients avec une RT-PCR multiplexe rapide (FilmArray^{MC}) donnant un résultat en 1 à 2 h;
- 2) diagnostic de tous les patients avec une RT-PCR uniplexe traditionnelle et commerciale donnant un résultat en 24 h;
- 3) diagnostic de tous les patients avec un test par immunofluorescence (SimulFluor^{MC}) donnant un résultat en 5 à 7 h;
- 4) diagnostic de tous les patients avec un TDR par immunochromatographie (QuickVue^{MC} Influenza A+B) donnant un résultat en 15 min.

Les intrants du modèle proviennent de la documentation scientifique publiée antérieurement.

⁴ Les coûts étaient exprimés en livres sterling 2007-8.

Le modèle a été utilisé pour mesurer les ratios coût-efficacité par QALY gagné selon la perspective de l'hôpital⁵. Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, produites par un modèle de simulation de Monte-Carlo, ont été réalisées. Les principaux résultats sont les suivants :

- L'analyse du scénario de référence démontre que la stratégie du diagnostic de tous les patients par RT-PCR multiplexe rapide est la stratégie la plus coût-efficace, tant chez les enfants âgés de 3 à 36 mois que chez ceux âgés de 3 à 17 ans.
- Le diagnostic par TDR est la deuxième stratégie la plus coût-efficace avant la RT-PCR uniplexe traditionnelle et l'immunofluorescence, qui sont deux techniques plus coûteuses et moins efficaces, donc deux stratégies dominées.
- Lorsqu'en analyse de sensibilité, la prévalence de l'influenza augmente, que le nombre de patients augmente, que la probabilité de recevoir un antiviral lorsqu'un TDR a produit un résultat positif augmente et que le coût du test par RT-PCR multiplexe rapide diminue, la stratégie basée sur l'usage de la RT-PCR multiplexe rapide est de plus en plus coût-efficace.

Nelson et ses collaborateurs [2015] concluent que la RT-PCR multiplexe rapide est la stratégie la plus coût-efficace pour diagnostiquer l'influenza chez les enfants. De plus, si les coûts de cette RT-PCR sont réduits et qu'elle peut permettre la détection d'autres pathogènes, cette stratégie sera davantage coût-efficace.

3.2.2 Étude de Dugas *et al.*, 2013

L'étude, réalisée aux États-Unis, avait pour objectif d'élaborer un modèle d'analyse afin de déterminer les ratios coût-efficacité différentiels de quatre stratégies de diagnostic et de traitement avec l'oseltamivir. Pour ces stratégies, les auteurs ont considéré une même prévalence d'influenza qui reflétait la prévalence moyenne chez des adultes se présentant à l'urgence avec une infection respiratoire aiguë entre janvier et mars. Ces patients répondaient aux critères établis par le Centers for Disease Control and Prevention en 2011 pour qu'un traitement contre l'influenza soit recommandé. Les stratégies suivantes ont été évaluées :

- 1) traitement d'aucun patient;
- 2) traitement de tous les patients d'après le jugement du clinicien;
- 3) traitement de tous les patients d'après les résultats d'une RT-PCR rapide (Xpert^{MC} Flu) donnant un résultat en 80 minutes;
- 4) traitement d'emblée de tous les patients.

Le modèle a été utilisé pour mesurer les ratios coût-utilité par QALY gagné⁶ selon une perspective sociétale⁷. La stratégie de référence est celle consistant à ne traiter aucun patient. Une stratégie a été considérée comme étant non coût-efficace au-delà du seuil d'acceptabilité établi à 50 000 \$/QALY gagné. Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, produites par un modèle de simulation de Monte-Carlo, ont été réalisées. Les principaux résultats sont les suivants :

5 Les coûts étaient exprimés en dollars américains de 2011.

6 L'outil EuroQol Group 5-Dimension Self-Report (EQ-5D) a été utilisé pour évaluer la qualité.

7 Les coûts étaient exprimés en dollars américains de 2011.

- L'analyse du scénario de référence, dans lequel une prévalence moyenne de 20 % de l'influenza a été établie, démontre que la stratégie consistant :
 - à ne traiter aucun patient est dominée, c'est-à-dire qu'elle est moins efficace et plus chère comparativement aux autres stratégies;
 - à traiter les patients selon le jugement du clinicien est la moins coûteuse, mais moins efficace;
 - à traiter les patients selon le résultat d'une RT-PCR rapide est légèrement plus coûteuse, mais plus efficace que la stratégie basée sur le jugement du clinicien;
 - à traiter tous les patients est la plus coûteuse, mais la plus efficace.
- Lorsqu'en analyse de sensibilité, la prévalence de l'influenza varie de 0 % à 3 %, le traitement des patients basé sur le jugement du clinicien est la stratégie la plus coût-efficace. Toutefois, lorsque la prévalence varie de 3 % à 7 %, le traitement des patients en fonction du résultat préalable d'une RT-PCR rapide est la stratégie la plus coût-efficace, alors qu'à une prévalence supérieure à 7 %, le traitement d'emblée de tous les patients est la stratégie la plus coût-efficace.

Dugas et ses collaborateurs [2013] concluent que la stratégie de diagnostic et de traitement de l'influenza la plus coût-efficace chez les adultes à haut risque se présentant à l'urgence dépend de la prévalence de l'influenza. Toutefois, dans tous les cas d'influenza, le traitement des patients est plus coût-efficace que l'absence de traitement.

3.2.3 Étude de You *et al.*, 2012

Cette étude, réalisée en Chine, avait pour objectif d'élaborer un arbre décisionnel pour évaluer les coûts et l'efficacité de quatre stratégies de diagnostic et de traitement avec l'oseltamivir chez une population hypothétique d'adultes hospitalisés en raison d'une infection respiratoire sévère et suspectés d'être atteints d'influenza⁸. Les stratégies étaient les suivantes :

- 1) traitement de tous les patients d'après les résultats d'un test par immunofluorescence;
- 2) traitement de tous les patients d'après les résultats d'une RT-PCR donnant un résultat en moins de 12 h;
- 3) traitement de tous les patients, puis ajustement du traitement d'après les résultats d'une RT-PCR;
- 4) traitement d'emblée de tous les patients.

Les intrants du modèle proviennent de la documentation scientifique publiée antérieurement. L'arbre décisionnel a été utilisé pour mesurer les ratios coût-efficacité différentiels par QALY gagné⁹ selon une perspective du système de santé de Hong Kong¹⁰. Une stratégie a été considérée comme étant non coût-efficace au-delà du seuil d'acceptabilité établi à 50 000 \$/QALY gagné. Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, produites par un modèle de simulation de Monte-Carlo, ont été réalisées. Les principaux résultats sont les

8 Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les signes et symptômes (comme la fièvre et la toux) et l'hospitalisation (en raison de signes d'infection sévère des voies inférieures, c'est-à-dire hypoxémie, tachypnée ou infiltrats pulmonaires visibles sur une radiographie de la poitrine) [Lee *et al.*, 2010b; Kaufman *et al.*, 2009].

9 Les QALYs ont été estimés à partir de l'âge des patients infectés par l'influenza et leur espérance de vie potentielle face à l'infection. Les valeurs d'utilité des adultes âgés de 18 à 64 ans et de 65 à 85 ans ont été extraites à partir de scores de qualité de vie liée à la santé rapportés dans la littérature [Gold *et al.*, 1998]

10 Les coûts étaient exprimés en dollars américains de 2011.

suivants :

- L'analyse du scénario de référence, dans lequel une prévalence moyenne de 11 % de l'influenza a été établie, démontre que la stratégie consistant à traiter d'emblée tous les patients est la stratégie dominante¹¹, c'est-à-dire qu'elle est plus efficace et moins chère comparativement aux autres stratégies.
- Lorsqu'en analyse de sensibilité, la prévalence de l'influenza est $\geq 2,5$ %, le traitement d'emblée de tous les patients s'avère encore la stratégie la plus coût-efficace. Toutefois, lorsque la prévalence est $< 2,5$ %, le traitement de tous les patients en fonction du résultat préalable d'une RT-PCR est la stratégie la plus coût-efficace.

You et ses collaborateurs [2012] concluent que le ratio coût-efficacité des stratégies de diagnostic et de traitement varie en fonction de la prévalence de l'influenza.

3.2.4 Étude de Lee *et al.*, 2010a

L'étude, réalisée aux États-Unis, avait pour objectif de développer un modèle de simulation informatique afin de comparer le potentiel impact économique de chacune des sept stratégies de diagnostic et de traitement avec l'oseltamivir, chez des adultes qui se présentaient à une clinique ou à l'urgence avec un syndrome grippal, et ce, dans un contexte de grippe saisonnière ou pandémique. Les sept stratégies pouvant être choisies par le clinicien étaient les suivantes :

- 1) jugement clinique seul afin de différencier le syndrome grippal de l'infection à influenza et de guider le traitement antiviral;
- 2) jugement clinique afin de guider le traitement, puis confirmation avec une RT-PCR donnant un résultat en 24 h;
- 3) diagnostic avec une RT-PCR et traitement en cas de résultat positif;
- 4) diagnostic avec un TDR et traitement en cas de résultat positif;
- 5) diagnostic avec un TDR et traitement en cas de résultat positif, et jugement clinique en cas de résultat négatif;
- 6) traitement d'emblée de tous les patients sans diagnostic;
- 7) traitement d'aucun patient.

Les intrants du modèle proviennent de méta-analyses publiées. Le modèle a été utilisé pour mesurer les ratios coût-efficacité différentiels par QALY gagné¹² selon une perspective de l'agent payeur et une perspective sociétale¹³. La stratégie de référence est celle consistant à ne traiter aucun patient. Une stratégie a été considérée comme étant non coût-efficace au-delà du seuil d'acceptabilité établi à 50 000 \$/QALY gagné. Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, produites par un modèle de simulation de Monte-Carlo, ont été réalisées. Les principaux résultats sont les suivants :

- Chez les adultes en bonne santé âgés de 20 à 64 ans atteints d'une influenza saisonnière, aucune des stratégies évaluées n'a été jugée coût-efficace, de la perspective de l'agent payeur.

11 Lorsque le coût de traitement avec l'oseltamivir n'excède pas 18 dollars américains par jour.

12 Les valeurs d'utilité ont été extraites de la documentation scientifique publiée antérieurement.

13 Les coûts étaient exprimés en dollars américains de 2009.

- Lorsque les risques d'hospitalisation et de mortalité sont doublés chez cette même clientèle, le jugement du clinicien pour appliquer la thérapie antivirale était la stratégie la plus coût-efficace avant la RT-PCR, mais uniquement lorsque 20 % des cas de syndrome grippal étaient de l'influenza.
- Chez les adultes âgés de 65 ans et plus, l'usage de la RT-PCR pour appliquer la thérapie antivirale était la stratégie la plus coût-efficace, tant de la perspective de l'agent payeur que de la perspective sociétale, et pour la grippe saisonnière autant que pandémique. Le jugement du clinicien constituait la seconde stratégie la plus coût-efficace chez cette clientèle.
- Traiter tous les patients atteints de syndrome grippal était la stratégie la plus coût-efficace seulement chez les adultes âgés.

Lee et ses collaborateurs [2010a] concluent que la valeur économique de chaque stratégie dépend de la proportion du syndrome grippal correspondant à de l'influenza et du type de patient sur lequel cette stratégie est utilisée.

3.3 Résumé

L'analyse de ces résultats suggère que le ratio coût-efficacité d'une stratégie de diagnostic de l'influenza est influencé par plusieurs variables, notamment :

- la prévalence de l'influenza;
- la technologie utilisée, le nombre d'analyses et son coût;
- le coût des antiviraux;
- l'âge des patients (associé à une charge virale variable);
- l'usage de la technologie à d'autres fins diagnostiques;
- la sensibilité du jugement du clinicien.

4 ANALYSE ÉCONOMIQUE

L'analyse économique détaillée dans cette section est basée sur les données provenant de l'Hôtel-Dieu de Lévis (HDL) faisant partie du Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Chaudière-Appalaches et de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) faisant parti du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale. Ces deux établissements se sont respectivement dotés, en 2015-16 et 2014-15, d'une technologie de transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR) rapide, pour effectuer le diagnostic de l'influenza. Notons que l'analyse présentée considère une sensibilité de la RT-PCR rapide similaire à celle d'une RT-PCR traditionnelle, qu'elle soit maison ou commerciale.

4.1 Exemple de l'Hôtel-Dieu de Lévis

L'analyse économique prend en considération les temps-réponses liés au diagnostic de l'influenza, les coûts des transferts de patients et les coûts des tests de diagnostic. Les temps-réponses sont basés sur l'algorithme présenté à l'annexe C. Les scénarios qui y sont détaillés s'appliquent à un patient qui se présente à l'urgence d'un établissement ou qui y est déjà hospitalisé, et pour lequel un test de diagnostic de l'influenza est requis.

4.1.1 Scénario de référence

Le scénario de référence tente d'illustrer la pratique actuelle dans les établissements qui ne sont pas dotés d'une RT-PCR. Dans ce cas, le patient soupçonné d'être atteint d'influenza est diagnostiqué à l'aide d'un test de diagnostic rapide (TDR). Toutefois, étant donnée la faible sensibilité de ces tests, un résultat négatif est parfois considéré comme étant non significatif et le patient est pris en charge comme si le TDR était positif. Une confirmation par RT-PCR traditionnelle est alors demandée à un laboratoire régional, ce qui implique un délai de réponse pouvant atteindre plusieurs jours.

Basée sur les données de l'HDL en 2014-15, l'analyse du scénario de référence révèle un délai moyen de 28 heures (h) entre le prélèvement et l'arrêt de l'isolement, dans le cas d'un patient déjà hospitalisé, dont le TDR et la RT-PCR traditionnelle étaient négatifs. Ce délai est porté à 40 h pour les patients qui se présentaient directement à l'urgence. Ces données ont été recueillies durant le pic épidémique de 4 semaines correspondant aux deux dernières semaines du mois de décembre 2014 et aux deux premières semaines du mois de janvier 2015.

Lorsqu'un établissement ne possède pas de RT-PCR, comme le Centre Hospitalier Beauce-Etchemin (CHBE, CISSS de Chaudière-Appalaches), il doit acheminer ses échantillons à un centre régional, comme l'HDL, qui en possède une. Dans ce cas, les délais d'analyse varient de 48 h à 96 h, selon le moment de la journée où sont effectués les prélèvements et celui où les échantillons sont reçus à l'HDL. Les données présentées ici prennent en considération une distance d'environ 100 km entre les établissements. Évidemment, le temps-réponse est plus important pour certains établissements situés à une plus grande distance d'un centre hospitalier équipé d'une RT-PCR et pour lesquels les transports sont moins fréquents. Par conséquent, bien que difficiles à quantifier, les coûts liés à la prise en charge des patients (isolement, transfert, médication, etc.) pourraient augmenter.

4.1.2 Nouveau scénario

Basée sur les données de l'HDL en 2016, l'analyse du scénario correspondant à l'implantation de la RT-PCR rapide en première ligne révèle un délai moyen de 5 h entre le prélèvement et l'arrêt de l'isolement, dans le cas d'un patient déjà hospitalisé dont les résultats de la RT-PCR rapide étaient négatifs. Ce délai est d'environ 6 h dans le cas des patients qui se présentaient directement à l'urgence. Ces données ont été répertoriées durant le pic épidémique de 4 semaines établi du 21 février au 19 mars 2016.

Selon les experts consultés, ces délais d'analyse devraient être similaires pour un centre comme le CHBE, si les ressources en place sont suffisantes et qualifiées pour effectuer les analyses par RT-PCR rapide. Ainsi, l'implantation d'une RT-PCR rapide dans un établissement qui ne possède pas de RT-PCR, comme le CHBE, permettrait de réduire à 5 h environ le temps-réponse actuellement de 2 à 4 jours.

4.1.3 Test de diagnostic

Durant la période du 23 août 2014 au 12 mai 2015, bien que la saison de l'influenza ne fût pas terminée à cette époque, l'HDL a fait 4 060 TDR, dont la majorité a été confirmée par RT-PCR traditionnelle. Si ces tests avaient été effectués directement avec une RT-PCR rapide, l'HDL aurait réduit de 43 123 \$ les coûts de diagnostic de l'influenza. Par ailleurs, comparativement à la RT-PCR rapide, la RT-PCR traditionnelle qui était utilisée à l'HDL était associée à des erreurs techniques (erreurs de manipulation, etc.) plus fréquentes et à un gaspillage de réactif plus important. Ces coûts ont été évalués à 33 477 \$ par l'établissement. Ainsi, des économies totales de 76 600 \$ auraient été réalisées à l'aide de la RT-PCR rapide. Ces résultats sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 Coûts des tests utilisés pour le diagnostic de l'influenza

TEST DE DIAGNOSTIC*	NOMBRE DE TESTS	COÛT UNITAIRE†	COÛTS ASSOCIÉS AUX ERREURS TECHNIQUES	COÛT TOTAL
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE - 2014-15				
TDR	4 060	20,60 \$	-	83 636 \$
RT-PCR traditionnelle‡	3 223	29,00 \$	33 477 \$	126 944 \$
				210 580 \$
NOUVEAU SCÉNARIO - 2015-16				
RT-PCR rapide	4 060	33,00 \$	-	133 980 \$
		IMPACT NET		(76 600 \$)§

*Le TDR utilisé à l'Hôtel-Dieu de Lévis était le Remel Xpect FluA&B^{MC} de Thermo Fisher Scientific, la RT-PCR traditionnelle était la IM Dx FluA/B and RSV^{MC} d'Abbott et la RT-PCR rapide était la 3M integrated Cycloer avec la trousse Simplexa FluA/B & RSV Direct^{MC}.

† Les coûts unitaires incluent uniquement ceux des réactifs, donc le temps technique et les consommables ne sont pas considérés.

‡ La RT-PCR traditionnelle commerciale a été utilisée pour confirmer les résultats de certains TDR.

§ Le coût de la plateforme RT-PCR n'est pas considéré puisqu'il n'est pas récurrent.

4.1.4 Transferts de patients

Durant la période 2014-15, alors que l'HDL utilisait les TDR et la RT-PCR traditionnelle pour le diagnostic de l'influenza, il y aurait eu environ 60 à 70 transferts de patients, car les patients en attente de RT-PCR étaient, souvent, d'abord admis ou dirigés dans une chambre à plusieurs patients, avec isolement au lit. Ils étaient ensuite transférés en chambre individuelle ou dans une cohorte, une fois un résultat RT-PCR positif obtenu.

Durant la période 2015-16, alors que l'HDL effectuait le diagnostic de l'influenza avec la RT-PCR rapide, seuls 2 à 3 transferts ont eu lieu.

En comparant les transferts effectués lorsque le diagnostic de l'influenza est réalisé avec la RT-PCR rapide et les transferts effectués lorsque le diagnostic était réalisé avec les TDR et la RT-PCR traditionnelle, on constate que des réductions de coûts allant jusqu'à 8 000 \$ ont été obtenues durant l'année 2015-2016. Ces résultats sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 Coûts des transferts de patients

SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE – 2014-15			
	NOMBRE DE TRANSFERTS	COÛT UNITAIRE	COÛT TOTAL
Transferts de patients	60 à 70	118 \$	7 080 \$ à 8 260 \$
NOUVEAU SCÉNARIO – 2015-16			
Transferts de patients	2 à 3	118 \$	236 \$ à 354 \$
IMPACT NET			(8 024 \$ à 6 726 \$)

Les coûts suivants n'ont pas été considérés dans l'analyse, quoiqu'une diminution de ceux-ci soit envisagée du fait d'une meilleure prise en charge des patients atteints d'influenza :

- Les coûts du transport entre établissements pour l'analyse des échantillons;
- les coûts des médicaments, notamment les inhibiteurs de la neuraminidase tels que l'oseltamivir et le zanamivir, et les antibiotiques. Les coûts liés à la gestion des résistances potentielles découlant de l'usage de ces classes de médicaments ou à la gestion des effets secondaires associés à ceux-ci;
- les coûts des examens complémentaires (tomodensitométrie, radiographies, etc.);
- les coûts liés au nombre de jours d'absence pour syndrome grippal chez les employés de l'établissement;
- les coûts liés au diagnostic d'autres virus, comme le virus respiratoire syncytial (*respiratory syncytial virus*; RSV), que la RT-PCR rapide permet de détecter.

Ainsi, en tenant compte uniquement des coûts liés au temps-réponse du diagnostic, aux transferts et aux tests diagnostiques, l'implantation de la RT-PCR rapide en remplacement des TDR et de la RT-PCR traditionnelle pour le diagnostic de l'influenza pourrait apporter des économies substantielles à un centre qui n'est pas doté d'une RT-PCR rapide, et ainsi en assurer l'autofinancement.

4.2 Exemple de l'Institut de cardiologie et de pneumologie de Québec

En 2014-15, l'IUCPQ s'est doté de la RT-PCR rapide 3M integrated Cyclex avec la trousse Simplexa FluA/B & RSV Direct^{MC}. L'établissement a été en mesure de démontrer l'autofinancement de cette technologie. L'analyse économique faite par l'établissement est présentée au tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 Comparatif des coûts entre le TDR et la RT-PCR rapide

	TDR*† 2013-14	RT-PCR RAPIDE‡ 2014-15
TESTS DE DIAGNOSTIC		
Nombre de tests	344	518
Coût unitaire	20 \$	32 \$
Coûts annuels	6 880 \$	16 576 \$
LITS BLOQUÉS POUR SUSPICION D'INFLUENZA		
Nombre de jours-lits	43	2
Coût par jour		1 000 \$
Coûts annuels	43 000 \$	2 000 \$
TRANSFERTS		
Nombre de transferts	113	6
Coût unitaire		118 \$
Coûts annuels	13 334 \$	708 \$
DÉSINFECTIONS		
Nombre de désinfections	187	26
Coût unitaire		34,25 \$
Coûts annuels	6 404,75 \$	890,25 \$
ISOLEMENTS		
Nombre de jours-isolement	485	58
Coût unitaire		70,60 \$
Coûts annuels	34 241 \$	4 094,80 \$
TOTAL DES COÛTS ANNUELS	103 859,75 \$	24 269,30 \$
IMPACT NET		(79 590,45 \$)

* Alere BinaxNOW Influenza A&B^{MC}.

† Les coûts liés au transport des prélèvements de l'IUCPQ vers le CHUL pour l'analyse influenza, de même que ceux attribuables aux analyses par RT-PCR traditionnelle maison au CHUL, n'ont pas été intégrés aux données 2013-14.

‡ 3M integrated Cyclus avec la trousse Simplexa FluA/B & RSV Direct^{MC}. Le coût de la plateforme RT-PCR n'est pas considéré puisqu'il n'est pas récurrent.

Ainsi, en tenant compte uniquement des coûts détaillés ci-dessus, l'implantation de la RT-PCR rapide à l'IUCPQ en remplacement des TDR et de la RT-PCR traditionnelle maison réalisée au Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL) pour le diagnostic de l'influenza pourrait apporter des économies substantielles à un centre qui n'est pas doté d'une RT-PCR et ainsi assurer l'autofinancement d'une RT-PCR rapide. L'IUCPQ a par ailleurs noté une réduction du temps-réponse de 64 h à 7 h pour le diagnostic de l'influenza avec l'implantation de la RT-PCR rapide.

DISCUSSION

Actuellement, en cas de grippe saisonnière, différents tests de diagnostic du virus influenza peuvent être utilisés. Toutefois, la sensibilité des tests de diagnostic rapide (TDR) soulève des questions, de sorte que, lorsque les résultats de ces analyses sont négatifs, ils sont parfois considérés comme étant non significatifs et le patient est alors pris en charge comme si le TDR était positif. Une confirmation par transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR) est donc demandée à un laboratoire de niveau régional, ce qui implique un délai de réponse pouvant atteindre plusieurs jours. Il en résulte que plusieurs patients sont traités comme s'ils étaient atteints de grippe, alors que ce n'est pas le cas. Or, cela mène à une prise en charge sous-optimale qui peut avoir des conséquences néfastes pour le patient et pour le système de soins de santé.

L'objectif de cette note informative était d'évaluer si le recours à la RT-PCR en première intention dans le diagnostic de l'influenza pouvait offrir un retour sur l'investissement, compte tenu d'une prise en charge sous-optimale de certains patients diagnostiqués à l'aide de TDR. Pour ce faire, une revue de la littérature scientifique a été effectuée et les expériences de cliniciens du réseau de la santé ont été considérées. Plus précisément, la récente utilisation de la RT-PCR rapide par l'Hôtel-Dieu de Lévis et l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec pour le diagnostic de l'influenza a été analysée.

La plupart des publications scientifiques qui ont été retenues tentent de définir les conditions dans lesquelles les différents tests de diagnostic de l'influenza peuvent être coût-efficaces. Divers comparateurs ont été évalués ainsi que des combinaisons de ceux-ci : jugement du clinicien, TDR, transcription inverse suivie de la réaction en chaîne de la polymérase (RT-PCR) traditionnelle, RT-PCR de nouvelle génération (rapide), traitement sans test de diagnostic. Il en ressort que plusieurs facteurs peuvent influencer le ratio coût-efficacité d'une méthode diagnostique, de sorte qu'aucun constat clair ne peut être établi. À titre d'exemple, lorsque la prévalence de l'influenza est élevée, il semble que la technique la plus coût-efficace soit de traiter tous les patients avec un inhibiteur de la neuraminidase, bien que cela puisse occasionner le développement de résistance virale et d'effets secondaires injustifiés, plutôt que de recourir aux tests de diagnostic pour confirmer la présence de l'infection. Par ailleurs, la population sur laquelle le test est effectué semble aussi influencer le ratio coût-efficacité lié à une méthode diagnostique, et ce, notamment en raison de la charge virale variant en fonction de l'âge. Enfin, aucune étude permettant de comparer directement les coûts découlant de l'usage des TDR et de la RT-PCR n'a été repérée, ce qui constitue une limite importante.

À la suite d'une analyse économique découlant de l'utilisation de la RT-PCR rapide dans deux établissements, on constate que l'implantation de cette technologie en remplacement des TDR et de la RT-PCR traditionnelle pour la confirmation des résultats de TDR permet d'offrir un retour sur l'investissement. En effet, l'analyse a d'abord démontré que le temps-réponse est grandement réduit avec l'usage de la RT-PCR rapide, ce qui permet une meilleure prise en charge des patients atteints d'influenza. Cela s'avère encore plus marqué dans le cas d'un établissement situé à une grande distance d'un centre régional et devant y envoyer ses échantillons pour confirmation par RT-PCR traditionnelle. De plus, l'usage de la RT-PCR rapide réduit les coûts liés aux tests de diagnostic, aux transferts, aux mises en isolement et à la désinfection des chambres. Enfin, l'optimisation du diagnostic de l'influenza avec la RT-PCR rapide pourrait induire une

réduction des coûts liés au transport entre les établissements, aux examens diagnostiques complémentaires, aux médicaments, à la gestion des effets secondaires des médicaments, etc. Cependant, selon les experts consultés, ces coûts sont difficilement quantifiables puisqu'ils varient en fonction de l'état de santé de chaque patient. La RT-PCR rapide offre aussi d'autres avantages pour les établissements. En effet, puisque l'analyse est réalisée en une seule étape, les coûts associés aux erreurs de manipulation sont réduits. Par ailleurs, avec la RT-PCR rapide, les résultats sont obtenus dans un délai d'environ 60 minutes et les échantillons cliniques peuvent être analysés individuellement et au fur et à mesure, sans nécessairement grouper les échantillons. De plus, certaines RT-PCR rapides permettent l'analyse d'autres pathogènes tels que le virus respiratoire syncytial.

Les résultats de cette note informative présentent toutefois des limites importantes :

- Aucune étude permettant de comparer directement les coûts découlant de l'usage des TDR et de la RT-PCR n'a été repérée.
- La prévalence de l'influenza, l'âge de la population cible, la technologie utilisée, le nombre d'analyses et son coût limitent la portée des conclusions économiques.
- Les coûts liés aux examens diagnostiques complémentaires, aux médicaments et à la gestion des effets secondaires des médicaments sont difficilement quantifiables et varient en fonction de l'état de santé de chaque patient.
- L'analyse économique découle de l'expérience de seulement deux établissements québécois utilisant la RT-PCR rapide en remplacement des TDR et de la RT-PCR traditionnelle pour la confirmation des résultats de TDR.

Il est donc important de rappeler que les résultats découlant de cette note informative ne peuvent être systématiquement extrapolés à l'ensemble du réseau de la santé. Malgré tout, les approches moléculaires comme la RT-PCR représentent les moyens les plus prometteurs en matière de diagnostic clinique.

CONCLUSION

L'évaluation de publications scientifiques et l'analyse de l'expérience de deux établissements dotés d'une RT-PCR rapide ont permis de conclure que son implantation en remplacement des TDR et de la RT-PCR traditionnelle pour le diagnostic de l'influenza pourrait s'autofinancer et permettre des économies substantielles.

Toutefois, cette conclusion peut varier en fonction de plusieurs facteurs, dont :

- la prévalence de l'influenza;
- certaines caractéristiques des établissements;
- l'âge de la population cible;
- la technologie utilisée, le nombre d'analyses et son coût.

Ces facteurs limitent ainsi la portée de la conclusion, faisant en sorte que cette dernière ne peut être généralisée.

ANNEXE A

Stratégies de recherche d'information

Dates de la recherche : 2-3 février 2015

MEDLINE (PubMed)

- #1 influenza, human/di
- #2 grippe[tiab] OR flu[tiab] OR influenza[tiab]
- #3 detection[tiab] OR diagnos*[tiab] OR examination*[tiab]
- #4 #2 AND #3
- #5 #1 OR #4
- #6 polymerase chain reaction[mh]
- #7 polymerase chain reaction[tiab] OR PCR[tiab]
- #8 #6 OR #7
- #9 #5 AND #8
- #10 nucleic acid amplification techniques[mh]
- #11 DNA amplification technics[tiab] OR DNA amplification techniques[tiab] OR nucleic acid amplification technics[tiab] OR nucleic acid amplification techniques[tiab] OR nucleic acid amplification test[tiab] OR nucleic acid amplification tests[tiab] OR RNA amplification technics[tiab] OR RNA amplification techniques[tiab]
- #12 #10 OR #11
- #13 #5 AND #12
- #14 immunoassay[mh]
- #15 antibody assay[tiab] OR antibody test[tiab] OR antigen assay[tiab] OR immune assay[tiab] OR immuno assay[tiab] OR immunoanalysis[tiab] OR immunoassay[tiab]
- #16 #14 OR #15
- #17 point-of-care testing[mh]
- #18 bedside testing*[tiab] OR point of care testing*[tiab] OR POCT[tiab]
- #19 #17 OR #18
- #20 immunochromatography[mh]
- #21 immunoaffinity chromatography[tiab] OR immunochromatographic assay[tiab] OR immunochromatographic test[tiab]
- #22 immuno[tiab] AND (chromatography[tiab] OR chromatographic[tiab])
- #23 #20 OR #21 OR #22
- #24 "rapid antigen test" OR "rapid antigen testing" OR "rapid antigen tests"
- #25 #16 OR #19 OR #23 OR #24
- #26 #9 AND #25
- #27 #13 AND #25
- #28 #26 OR #27

Embase (OvidSP)

- #1 influenza/di
- #2 (grippe OR flu OR influenza).ti,ab.
- #3 (detection OR diagnos* OR examination*).ti,ab.
- #4 #2 AND #3
- #5 #1 OR #4
- #6 polymerase chain reaction/
- #7 (polymerase chain reaction OR PCR).ti,ab.
- #8 #6 OR #7
- #9 #5 AND #8
- #10 nucleic acid amplification/
- #11 (DNA amplification technics OR DNA amplification techniques OR nucleic acid amplification technics OR nucleic acid amplification techniques OR nucleic acid amplification test OR nucleic acid amplification tests OR RNA amplification technics OR RNA amplification techniques).ti,ab.
- #12 #10 OR #11
- #13 #5 AND #12
- #14 immunoassay/
- #15 (antibody assay OR antibody test OR antigen assay OR immune assay OR immuno assay OR immunoanalysis OR immunoassay).ti,ab.
- #16 #14 OR #15
- #17 "point of care testing"/
- #18 (bedside testing* OR point of care testing* OR POCT).ti,ab.
- #19 #17 OR #18
- #20 immunoaffinity chromatography/
- #21 (immunoaffinity chromatography OR immunochromatographic assay OR immunochromatographic test OR immunochromatography).ti,ab.
- #22 (immuno AND (chromatography OR chromatographic)).ti,ab.
- #23 #20 OR #21 OR #22
- #24 ("rapid antigen test" OR "rapid antigen testing" OR "rapid antigen tests").mp.
- #25 #16 OR #19 OR #23 OR #24
- #26 #9 AND #25
- #27 #13 AND #25
- #28 #26 OR #27

EBM Reviews (OvidSP)

ACP Journal

Cochrane Central Register of Controlled Trials

Cochrane Database of Systematic Reviews

Database of Abstracts of Reviews of Effects

Health Technology Technology Database

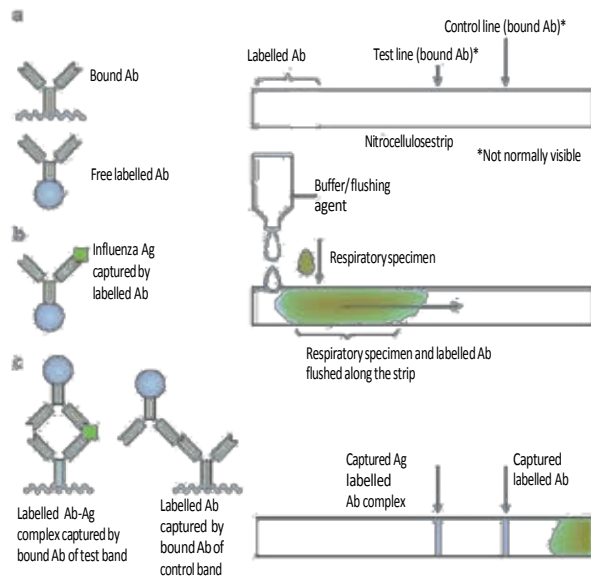
NHS Economic Evaluation Database

- #1 (grippe OR flu OR influenza).mp.
- #2 (detection OR diagnos* OR examination*).mp.
- #3 #1 AND #2
- #4 (polymerase chain reaction OR PCR).mp.
- #5 #3 AND #4
- #6 (DNA amplification technics OR DNA amplification techniques OR nucleic acid amplification technics OR nucleic acid amplification techniques OR nucleic acid amplification test OR nucleic acid amplification tests OR RNA amplification technics OR RNA amplification techniques).mp.
- #7 #3 AND #6
- #8 (antibody assay OR antibody test OR antigen assay OR immune assay OR immuno assay OR immunoanalysis OR immunoassay).mp.
- #9 (bedside testing* OR point of care testing* OR POCT).mp.
- #10 (immunoaffinity chromatography OR immunochromatographic assay OR immunochromatographic test OR immunochromatography).mp.
- #11 (immuno AND (chromatography OR chromatographic)).mp.
- #12 #10 OR #11
- #13 ("rapid antigen test" OR "rapid antigen testing" OR "rapid antigen tests").mp.
- #14 #8 OR #9 OR #12 OR #13
- #15 #5 AND #14

ANNEXE B

Tests de diagnostic rapide (TDR)

Figure B-1 Schéma illustrant un TDR par immunochromatographie



Mode of action of common RIDT format: (a) Dye-labelled antibody (Ab), specific for target antigen, is present on the lower end of the nitrocellulose strip or in a well provided with the strip. Antibody, also specific for the target antigen, is bound to the strip in a thin (test) line and either antibody specific for the labelled antibody, or antigen, is bound at the control line, (b) Respiratory specimen and buffer, which have been placed on the strip or in the well, are mixed with the labelled antibody and are drawn up the strip across the lines of bound antibody. (c) If antigen is present, some labelled antibody will be trapped on the test line. Other labelled antibody is trapped on the control line.

Source : World Health Organization (WHO), 2010.

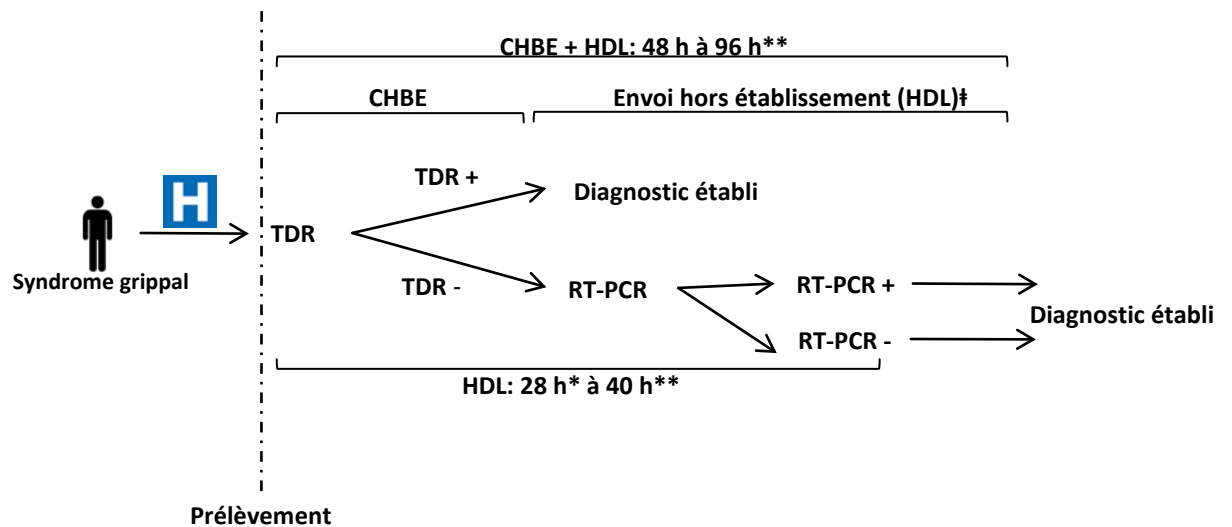
ANNEXE C

Algorithme de diagnostic des patients soupçonnés d'influenza

Figure C-1 Schéma illustrant le diagnostic à l'aide d'un test de détection rapide (TDR) et une confirmation par RT-PCR traditionnelle comparativement au diagnostic avec uniquement une RT-PCR rapide.

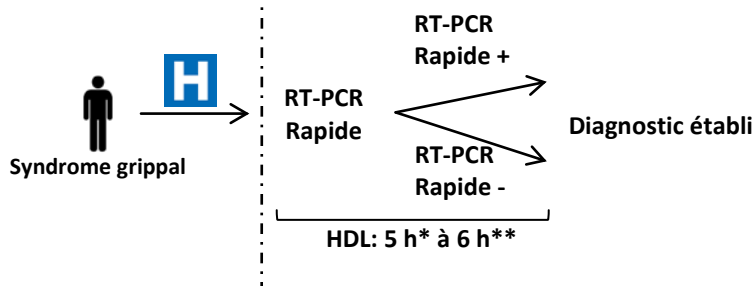
Scénario de référence

TDR + RT-PCR traditionnelle



Nouveau scénario

Introduction RT-PCR rapide



* Durée moyenne d'isolement (entre le prélèvement et l'arrêt de l'isolement pour TDR-/RT-PCR-) pour les patients déjà hospitalisés. ** Durée moyenne d'isolement pour les patients se présentant à l'urgence. † Pour les établissements sans RT-PCR traditionnelle, si le TDR est négatif: envoi dans un centre doté d'une RT-PCR traditionnelle. CHBE: Centre hospitalier Beauce-Etchemin; HDL: Hôtel-Dieu de Lévis.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). ARCHIVÉ - Rappel en matière de santé publique : grippe saisonnière [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2016. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/phn-asp/2015/flu-grippe-1027-fra.php> (consulté le 18 avril 2016).
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Virus de la grippe (B et C) [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2012. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/influenza-grippe-b-c-fra.php> (consulté le 19 septembre 2016).
- Alberta Health. Compare pandemic and seasonal influenza [site Web]. Edmonton, AB : Alberta Health; 2016. Disponible à : <http://www.health.alberta.ca/health-info/pandemic-seasonal-compare.html> (consulté le 8 avril 2016).
- Allison W. Fundamental physics for probing and imaging. Oxford, Royaume-Uni : Oxford University Press; 2006.
- BioFire Diagnostics. FilmArray® Respiratory Panel [site Web]. Salt Lake City, UT : BioFire Diagnostics, bioMérieux SA; 2016. Disponible à : <http://www.biomerieux-diagnostics.com/filmarrayr-respiratory-panel> (consulté le 13 juin 2016).
- Brendish NJ, Schiff HF, Clark TW. Point-of-care testing for respiratory viruses in adults: The current landscape and future potential. *J Infect* 2015;71(5):501-10.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Types of influenza viruses [site Web]. Atlanta, GA : CDC; 2016a. Disponible à : <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> (consulté le 7 avril 2016).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rapid diagnostic testing for influenza: Information for clinical laboratory directors [site Web]. Atlanta, GA : CDC; 2016b. Disponible à : <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm> (consulté le 20 avril 2016).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for clinicians on the use of RT-PCR and other molecular assays for diagnosis of influenza virus infection [site Web]. Atlanta, GA : CDC; 2016c. Disponible à : <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm> (consulté le 13 juin 2016).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What you should know about flu antiviral drugs [site Web]. Atlanta, GA : CDC; 2015. Disponible à : <http://www.cdc.gov/flu/antivirals/whatyoushould.htm> (consulté le 18 avril 2016).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How the flu virus can change: “Drift” and “Shift” [site Web]. Atlanta, GA : CDC; 2014. Disponible à : <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm> (consulté le 7 avril 2016).
- Cepheid. Xpert® Flu [site Web]. Sunnyvale, CA : Cepheid; 2015. Disponible à : <http://www.cepheid.com/us/cepheid-solutions/clinical-ivd-tests/critical-infectious-diseases/xpert-flu> (consulté le 13 juin 2016).
- Cepheid. Xpert® Flu: Datasheet. Sunnyvale, CA : Cepheid; 2013. Disponible à : http://www.cepheid.com/administrator/components/com_productcatalog/library-

files/1412ce637a3184a887a44f8e287b67ec-Xpert-Flu-Datasheet-US-0418-02.pdf
(consulté le 14 juin 2016).

- Dugas AF, Coleman S, Gaydos CA, Rothman RE, Frick KD. Cost-utility of rapid polymerase chain reaction-based influenza testing for high-risk emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2013;62(1):80-8.
- Flint SJ. Principles of virology: Molecular biology, pathogenesis, and control of animal viruses. 2^e éd. Washington, DC : ASM Press; 2004.
- Focus Diagnostics. Simplexa™ Flu A/B & RSV Direct Kit [site Web]. Cypress, CA : Focus Diagnostics, Inc.; 2015. Disponible à : <https://www.focusdx.com/product/MOL2650> (consulté le 13 juin 2016).
- Gold MR, Franks P, McCoy KI, Fryback DG. Toward consistency in cost-utility analyses: Using national measures to create condition-specific values. *Med Care* 1998;36(6):778-92.
- Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children—Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48(8):1003-32.
- Kaufman MA, Duke GJ, McGain F, French C, Aboltins C, Lane G, Gutteridge GA. Life-threatening respiratory failure from H1N1 influenza 09 (human swine influenza). *Med J Aust* 2009;191(3):154-6.
- Lee BY, McGlone SM, Bailey RR, Wiringa AE, Zimmer SM, Smith KJ, Zimmerman RK. To test or to treat? An analysis of influenza testing and antiviral treatment strategies using economic computer modeling. *PLoS One* 2010a;5(6):e11284.
- Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax* 2010b;65(6):510-5.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Grippe (influenza) [site Web]. Portail santé mieux-être. Québec, Qc : MSSS; 2016. Disponible à : <http://sante.gouv.qc.ca/problemes-de-sante/grippe-influenza/> (consulté le 8 avril 2016).
- Nelson RE, Stockmann C, Hersh AL, Pavia AT, Korgenski K, Daly JA, et al. Economic analysis of rapid and sensitive polymerase chain reaction testing in the emergency department for influenza infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(6):577-82.
- Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Medina MJ, Warren FC, Barer M, et al. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health Technol Assess* 2014;18(36):1-274, vii-viii.
- Quidel Corporation. QuickVue Influenza A+B Test [site Web]. San Diego, CA : Quidel Corporation; 2016. Disponible à : <https://www.quidel.com/immunoassays/rapid-influenza-tests/quickvue-influenza-test> (consulté le 13 juin 2016).
- Remel. Xpect® Flu A&B [site Web]. Lenexa, KS : Remel, Thermo Fisher Scientific; 2016. Disponible à : <http://www.remel.com/Catalog/Item.aspx?name=Xpect%-3csup%-3e%-26reg%-3b%-3c%-2fsup%-3e+Flu+A%-26amp%-3bB> (consulté le 13 juin 2016).

- Vemula SV, Zhao J, Liu J, Wang X, Biswas S, Hewlett I. Current approaches for diagnosis of influenza virus infections in humans. *Viruses* 2016;8(4):96.
- World Health Organization (WHO). Use of influenza rapid diagnostic tests. Genève, Suisse : WHO; 2010. Disponible à : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44304/1/9789241599283_eng.pdf.
- World Health Organization (WHO). WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis. Genève, Suisse : WHO; 2005. Disponible à : http://www.who.int/influenza/resources/documents/RapidTestInfluenza_WebVersion.pdf (consulté le 13 juin 2016).
- You JH, Chan ES, Leung MY, Ip M, Lee NL. A cost-effectiveness analysis of "test" versus "treat" patients hospitalized with suspected influenza in Hong Kong. *PLoS One* 2012;7(3):e33123.