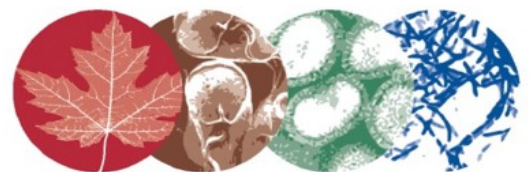




## Directives provisoires sur la détection et la caractérisation du virus H1N1 pandémique (2009) en laboratoire



**CPHLN RLSPC**

CANADIAN PUBLIC HEALTH LABORATORY NETWORK   
RÉSEAU DES LABORATOIRES DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA

## Sommaire

La détection du virus de la grippe et la distinction entre les souches saisonnières et pandémiques sont essentielles en matière de surveillance, de diagnostic, de traitement et de prévention des infections. En outre, il faut surveiller le virus H1N1 pandémique (pH1N1) (2009) pour déceler la résistance aux antiviraux ainsi que les variations antigéniques. Il est aussi important de souligner le besoin de surveiller les autres agents viraux communs qui co-circulent pendant la saison grippale.

Le Réseau de préparation des laboratoires à une pandémie d'influenza (RPLPI) du Réseau des laboratoires de santé publique du Canada (RLSPC) a mis au point ce document pour servir de guide provisoire de pratiques exemplaires pour la détection et la caractérisation du virus pH1N1. Pour garantir une approche uniforme dans tout le pays, on y présente les *pratiques exemplaires* en matière de collecte, de transport et d'analyse des échantillons et de biosécurité, selon une perspective axée sur les laboratoires de santé publique canadiens.

Voici un bref résumé des *pratiques exemplaires* recommandées :

1. Un dépistage des virus grippaux dans la population devrait être effectué à des fins de surveillance (p. ex. réseaux de médecins-sentinelles). Lorsque le virus pH1N1 sera répandu, les tests de diagnostic devraient être axés sur les patients hospitalisés qui présentent une maladie respiratoire sévère (MRS) ou un syndrome grippal (SG) et sur les patients pour lesquels ces tests faciliteront les décisions quant aux soins, aux mesures de prévention des infections ou à la prise en charge des contacts étroits. Les tests sont aussi recommandés dans les cas de décès à la suite d'une maladie aiguë lorsqu'une grippe est soupçonnée, dans les cas de résistance potentielle aux antiviraux (zanamivir ou oseltamivir) et dans les cas d'événements indésirables (p. ex. patients cliniquement malades et hospitalisés; patients dont l'état clinique se détériore).
2. Le prélèvement naso-pharyngé (PNP) est la méthode de choix pour la collecte des échantillons en vue des tests de routine. Il faut utiliser un écouvillon floqué et transmettre l'échantillon dans un milieu de transport viral (MTV) ou un milieu de transport universel (MTU). Dans les cas de MRS, il faut, en plus du PNP, prélever des sécrétions par aspiration endotrachéale (AET) ou par lavage broncho-alvéolaire (LBA) (le type d'échantillon dépend de la validation d'épreuve, laquelle varie d'un site à l'autre. Un lavage bronchique, si validé, peut être acceptable en tant que LBA si les données montrent une équivalence. Le LBA offre toutefois un rendement supérieur à celui du lavage bronchique, dont le rendement est équivalent à celui de l'AET). Les pièces autopsiques peuvent comprendre des tissus et des écouvillonnages des voies respiratoires.
3. Le test d'amplification des acides nucléiques (TAN), par exemple l'épreuve de transcription inverse-amplification en chaîne par polymérase en temps réel (rRT-PCR), est la méthode de choix pour les tests de routine de détection du virus pH1N1. Une culture virale au moyen de cellules MDCK ou de lignées cellulaires rénales de singe rhésus en culture primaire est nécessaire pour surveiller la résistance aux antiviraux et les variations antigéniques.

## Directives provisoires sur la détection et la caractérisation du virus H1N1 pandémique (2009) en laboratoire

4. Dans les régions éloignées, on pourra envisager le recours à des tests rapides effectués au point de service (PDS). Compte tenu de la sensibilité limitée de ces tests, un résultat négatif n'écarte pas la possibilité d'une grippe, en particulier la grippe pH1N1. De plus, ces tests ne permettent pas de différencier la souche pH1N1 des souches saisonnières. Par conséquent, le recours aux tests au PDS n'est pas recommandé pour éclairer la prise de décisions cliniques quant au diagnostic et au traitement de patients individuels.
5. Chaque province devrait idéalement avoir au moins un laboratoire capable d'effectuer des tests génotypiques de résistance aux antiviraux. Si tel n'est pas le cas, des dispositions doivent être prises pour obtenir ce service.
6. Les laboratoires de santé publique (LSP) provinciaux doivent fournir une proportion (jusqu'à 10 %) des isolats de grippe issus de cas communautaires et de cas hospitalisés, en particulier les isolats de pH1N1, au Laboratoire national de microbiologie (LNM) de manière continue pour surveiller la résistance aux antiviraux et les variations antigéniques.
7. Le LNM doit continuer d'effectuer des tests de référence et de procéder régulièrement à des tests phénotypiques et génotypiques pour surveiller la résistance aux antiviraux et les variations antigéniques. Le LNM doit aviser le RPLPI de toute mutation associée à une résistance aux antiviraux autre que la mutation H275Y. Le LNM devrait normaliser les épreuves de polymorphisme mononucléotidique (SNP) pour la détection de la mutation H275Y chez les virus H1N1 tant pandémiques que saisonniers.
8. Les autres agents viraux associés au syndrome grippal qui sont en circulation devraient aussi faire l'objet d'une surveillance constante pendant la saison grippale.
9. On devrait promouvoir la décentralisation du TAN pour la détection du virus grippal au profit des laboratoires hospitaliers afin d'accroître la capacité diagnostique de façon à pouvoir répondre à la demande accrue.

## Introduction

Le guide de *pratiques exemplaires* devrait être utilisé en combinaison avec les lignes directrices provinciales et territoriales pertinentes concernant la grippe pandémique. L'Agence de la santé publique du Canada publiera régulièrement des mises à jour ainsi que les documents pertinents à l'adresse suivante : [www.phac-aspc.gc.ca](http://www.phac-aspc.gc.ca).

La détection des virus grippaux et la distinction entre le virus pH1N1 et les virus H1N1/H3N2 saisonniers sont essentielles tant en matière de surveillance que pour le diagnostic auprès des patients qui présentent un syndrome grippal (SG). Le RPLPI du RLSPC a mis au point ce document en guise de guide complet des *pratiques exemplaires* pour la détection et la caractérisation du virus pH1N1. Un guide plus détaillé, soit l'annexe C du *Plan canadien de lutte contre la pandémie d'influenza dans le secteur de la santé*, peut être consulté à l'adresse suivante : <http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclcpi/index-fra.php>.

Les tests de détection du virus grippal visent deux grands objectifs :

- 1) La surveillance dans la population;
- 2) Le diagnostic auprès des personnes qui présentent un SG.

Lorsque la pandémie sera répandue, le traitement se fera en fonction du tableau clinique, et l'analyse des échantillons communautaires devra être réservée aux programmes de surveillance communautaires. Le reste des activités d'analyse sera axé sur les patients hospitalisés et sur les patients qui présentent des facteurs de risque de maladie sévère, lorsque les résultats des tests pourraient influencer les décisions concernant les soins, le traitement, les mesures de prévention des infections et la prise en charge des contacts étroits. ***Il est important de ne pas retarder ces décisions en attendant les résultats des tests.***

En outre, il faut surveiller les virus grippaux, en particulier le virus pH1N1, pour déceler toute résistance aux antiviraux et les variations antigéniques. Il faut aussi surveiller les autres agents viraux communs qui co-circulent pendant la saison grippale, tels que le virus parainfluenza, le virus respiratoire syncytial (VRS), les adénovirus, les rhinovirus, etc.

## Surveillance

La surveillance dans la population devrait comprendre la conduite rapide de tests de détection de la grippe et d'autres virus respiratoires répandus associés au SG. Le virus de la grippe A doit être sous-typé pour distinguer le virus pH1N1 des virus H1N1 ou H3N2 saisonniers, le niveau de sous-typage étant dicté par les sous-types saisonniers qui co-circulent avec le virus pH1N1 et par les profils de résistance qui les accompagnent. Le sous-typage devrait être maintenu, car il fournit des données de surveillance précieuses (p. ex. identification des vagues d'infection), et on devrait hausser l'échantillonnage communautaire lorsque les périodes de forte demande sont passées. Une certaine proportion des isolats de grippe liés tant à des cas communautaires qu'à des patients hospitalisés doivent aussi faire l'objet de cultures virales et être expédiés au LNM à des fins de surveillance de la résistance aux

antiviraux et des variations antigéniques (voir la section sur la caractérisation virale). Le LNM devrait continuer d'effectuer des tests de référence pour la caractérisation phénotypique et génotypique de la résistance et aviser le RPLPI de toute mutation associée à la résistance aux antiviraux autre que H275Y.

## Tests de diagnostic

Il faut envisager de procéder à des tests de diagnostic auprès des groupes de patients suivants :

1. Patients hospitalisés qui présentent une MRS ou un SG.
2. Patients pour lesquels les tests de diagnostic faciliteront la prise de décisions quant aux soins, aux mesures de prévention des infections ou à la prise en charge des contacts étroits (p. ex. résidents/personnel des établissements de soins de longue durée pour les enquêtes sur les éclosions; personnes à risque de complications de la grippe; personnes à risque d'issue grave si elles sont infectées par le cas de référence et si elles ne sont pas vaccinées).
3. Patients décédés à la suite d'une maladie aiguë, lorsque la grippe est soupçonnée.

Les tests ne sont pas indiqués pour la prise en charge clinique des patients qui présentent un SG non compliqué et qui vivent dans une communauté où le virus pH1N1 est en circulation.

## Types d'échantillons et collecte

La capacité de détecter le virus grippal dépend de nombreux facteurs, y compris :

- Délai entre l'apparition des symptômes et le prélèvement de l'échantillon
- Âge du patient
- Type d'échantillon (le tableau ci-dessous indique les prélèvements de choix)
- Écouvillon
- Transport de l'échantillon
- Test de diagnostic

Le prélèvement doit être fait dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes, de préférence dans les 48 premières heures. On pourra envisager de faire un prélèvement au-delà de ces cinq jours chez les patients de tout âge dont les symptômes persistent ou s'aggravent, chez les jeunes enfants, chez les personnes âgées et chez les patients immunodéprimés<sup>1</sup>. Les patients admis à l'hôpital que l'on soupçonne atteint de la grippe pH1N1 doivent être soumis aux tests peu importe le temps écoulé depuis l'apparition des symptômes.

Nature de la maladie	Prélèvement de choix	Autres options
Syndrome grippal léger/modéré	Prélèvement naso-pharyngé (PNP) Une vidéo montrant comment effectuer ce prélèvement est offerte à l'adresse suivante : <a href="http://www.youtube.com/watch?v=TFwSefezIHU">http://www.youtube.com/watch?v=TFwSefezIHU</a>	Écouvillonnage nasal profond avec prélèvement de gorge <sup>a</sup>
MRS	PNP ET aspiration endotrachéale (AET) ou lavage	

## Directives provisoires sur la détection et la caractérisation du virus H1N1 pandémique (2009) en laboratoire

	broncho-alvéolaire (LBA) <sup>b</sup> si l'état clinique du patient permet le LBA <sup>b,c</sup>	
Autopsie	Tissu pulmonaire ou tissu d'autres organes que l'on soupçonne touchés. Les échantillons doivent être frais ou congelés à -70 °C. Il ne faut pas les fixer au formaldéhyde.	

<sup>a</sup> Les données limitées sur ces prélèvements comparativement au PNP portent à croire que leur sensibilité est réduite. Une analyse plus poussée des données figure à l'annexe 1.

<sup>b</sup> L'expérience nationale auprès des patients des soins intensifs porte à croire que chez certains patients, le PNP peut être négatif alors que les sécrétions obtenues par AET ou par LBA, recueillies simultanément, donneront probablement des résultats positifs.

<sup>c</sup> Il n'existe actuellement aucune donnée comparant l'AET et le LBA qui permettrait de déterminer lequel constitue le prélèvement de choix. Voir l'annexe 1 pour plus de détail.

Un écouvillon floqué doit être employé pour les prélèvements naso-pharyngés ou les prélèvements nasaux/de gorge. Les échantillons recueillis avec une tige de plastique ou de métal à embout de rayonne sont sous-optimaux. Les écouvillons de bois inhibent le test d'amplification des acides nucléiques, et ne sont donc pas recommandés.

Les considérations de prévention des infection/santé au travail liées au PNP, lequel peut provoquer la toux ou l'éternuement, occupaient une place importante au début de la première vague. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée à analyser à ce chapitre. Ces considérations demeureront présentes au cours des prochaines vagues pandémiques.

### Transport des échantillons

Il faut utiliser un MTV ou un MTU pour transporter les prélèvements respiratoires. Il faut les envoyer au laboratoire le plus rapidement possible, de préférence dans les 72 heures, dans des contenants réfrigérants. Si on prévoit que le délai sera supérieur, il faut congeler les échantillons à -70 °C, et les transporter dans la glace sèche. La congélation peut toutefois nuire à la récupération du virus si une culture est requise. Il ne faut pas congeler les échantillon à -20 °C. S'il est impossible de les congeler à -70 °C et de les placer dans la glace sèche, il faut alors les conserver à 4 °C et les expédier dans les plus brefs délais. Les échantillons peuvent être transportés de la même façon que les échantillons de diagnostic par la méthode habituellement employée dans le cas de la grippe saisonnière, et aucune précaution supplémentaire n'est nécessaire.

Veillez vous assurer de bien identifier l'éprouvette et de remplir la demande correctement et en entier, et veiller à ce que le nom et le numéro d'identification unique du patient y figure, ainsi que l'information clinique pertinente.

### Méthodes d'analyse

Il existe plusieurs méthodes pour détecter le virus pH1N1, chacune offrant des avantages différents. Les protocoles TAN, comme la RT-PCR classique ou en temps réel, avec leur sensibilité élevée, leur délai d'exécution rapide et le fait qu'ils permettent de caractériser la souche, sans compter le grand volume de traitement qu'ils offrent et la possibilité d'automatiser celui-ci, sont la méthode de choix pour la détection de la grippe saisonnière et pandémique. Le tableau qui suit résume les options disponibles pour la détection et la caractérisation du virus pH1N1.

**Directives provisoires sur la détection et la caractérisation  
du virus H1N1 pandémique (2009) en laboratoire**

Test	Méthode	Délai d'exécution <sup>a</sup>	Sensibilité pour le virus pH1N1 <sup>b</sup>	Différenciation du virus pH1N1
TAN (RT-PCR <sup>c</sup> )	Détection de l'ARN	24 à 96 h [6 à 8 h pour faire le test]	86 à 100 %	Oui
Culture virale	Isolement du virus	2 à 10 jours	-	Oui <sup>d</sup>
Immunofluorescence directe et indirecte (IFD et IFI)	Détection des antigènes	2 à 4 h	47 à 93 %	Non
Tests au PDS	Détection des antigènes	0,5 h	10 à 69 %	Non

<sup>a</sup> Temps qui s'écoule entre la collecte de l'échantillon et l'obtention des résultats. Il est à noter que les profils de test peuvent varier d'une administration à l'autre, et que ce délai peut donc varier.

<sup>b</sup> Comparativement aux test rRT-PCR; les tests rRT-PCR sont comparés à d'autres méthodes moléculaires.

<sup>c</sup> Transcription inverse-amplification en chaîne par polymérase.

<sup>d</sup> Une caractérisation moléculaire additionnelle est requise.

**1. Test d'amplification des acides nucléiques (TAN) :** Un TAN tel que la RT-PCR est la méthode de choix pour la détection et la caractérisation du virus pH1N1 en raison de sa sensibilité élevée. Certaines trousse et méthodes commerciales mises au point « à l'interne » sont utilisées actuellement pour diagnostiquer la grippe pH1N1. Toutefois, très peu ont été évaluées dans des études jugées par des pairs. La technique rRT-PCR mise au point par les Centers for Disease Control (CDC) et approuvée par la Food and Drug Administration (FDA)<sup>2</sup>, le test xTAG RVP<sup>3,4</sup> et le protocole de RT-PCR classique mis au point par le LNM et distribué à tous les laboratoires de santé publique (LSP) peuvent tous être utilisés pour identifier le virus pH1N1 (il est à noter que le test xTAG RVP identifierait le virus pH1N1 comme une souche non typable). Ils ont tous une sensibilité élevée, mais celle-ci peut varier d'une épreuve à l'autre<sup>5</sup>. Étant donné que les LSP seront sans doute débordés au cours des prochaines vagues pandémiques, et que les tests pourraient être utilisés pour faciliter la prévention des infections/la prise de décisions concernant les cohortes, ce qui requiert l'obtention rapide des résultats, on doit établir des plans en vue de décentraliser les TAN et établir une capacité additionnelle dans les laboratoires hospitaliers. Les LSP devraient prendre les mesures qui conviennent et faciliter l'établissement de sites d'analyse additionnels dans leur région, et veiller à ce que des mécanismes de déclaration centralisée des résultats soient en place. Les laboratoires devraient optimiser les stratégies de déclaration de façon à ce que les résultats tant positifs que négatifs soient déclarés dès qu'ils sont disponibles.

**2. Isolement du virus :** Il est important de maintenir la capacité en matière de culture virale afin de soutenir les programmes de surveillance nationaux et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), car les isolats viraux sont nécessaires à la caractérisation antigénique afin de surveiller le glissement antigénique potentiel et la résistance aux antiviraux tandis que la pandémie progresse. Le virus pH1N1 a été isolé au moyen de cellules MDCK et de lignées cellulaires rénales de singe rhésus en culture primaire et au moyen de préparations de co-culture commerciales (RMIX : MDCK et cellules

pulmonaires de vison; RMIX Too : MDCK et A549). Pour les tests de diagnostic, on peut utiliser des cultures en tubes classiques ou des cultures en tubes bijoux (*shell vial*). Les cultures en tubes bijoux avec centrifugation offrent un certain avantage, car leur délai d'exécution est plus court que celui des cultures en tubes classiques. L'effet cytopathique du virus dépend de la lignée cellulaire utilisée, et il faudra recourir à l'IFD ou au TAN pour confirmer les cultures du virus de la grippe A.

**3. Immunofluorescence directe et indirecte (IFD et IFI) :** La sensibilité de l'IFD comparativement à la RT-PCR<sup>6</sup> pour la détection du virus de la grippe A était de 93 % dans une étude, mais d'autres études ont signalé une sensibilité de 47 %<sup>3</sup>, ce qui porte à croire que ces épreuves ne sont peut-être pas assez sensibles pour permettre d'écarter la possibilité d'une infection par le virus de la grippe A<sup>7</sup>. De plus, un test additionnel est nécessaire pour identifier la souche. Pour ces méthodes, on a suggéré qu'un échantillon adéquat doit contenir  $\geq 60$  cellules épithéliales prismatiques par cupule d'analyse<sup>6</sup>.

**4. Tests au point de service (PDS) :** Plusieurs tests au PDS sont offerts dans le commerce et utilisés couramment. Quoique leur spécificité soit raisonnable, leur piètre sensibilité limite leur utilité dans la prise en charge des patients individuels. Des données portent à croire que la sensibilité clinique de ces épreuves pour la détection du virus pH1N1 est faible, allant de 10 à 69 %<sup>3,5,8-10</sup>. Ainsi, un résultat négatif à un test au PDS ne permet pas d'écarter la possibilité d'une grippe, en particulier la grippe pH1N1. De plus, des faux positifs sont aussi possibles, en particulier si la personne qui exécute le test est inexpérimentée ou dans les périodes où la prévalence de la maladie est faible. Par conséquent, les tests au PDS ne devraient jamais être utilisés pour prendre des décisions cliniques quant au diagnostic et au traitement de patients individuels. Toutefois, le test au PDS peut parfois être la seule option et permettre de déterminer si la grippe est présente de même que son importance relative dans les communautés éloignées. Il demeure important de confirmer les résultats positifs du test au PDS au moyen d'un TAN.

Si le test au PDS est utilisé pour évaluer l'activité grippale, il faut bien comprendre ses limites et l'établissement doit bien former et éduquer les professionnels de la santé pour veiller à ce que la collecte des échantillons et les tests soient optimaux<sup>11</sup>. Le LSP local devrait offrir son aide pour le choix et la validation des tests au PDS. Si ces tests sont utilisés, les communautés concernées doivent s'assurer d'avoir des réserves suffisantes des trousse de test, ainsi que les écouvillons appropriés.

**5. Analyses sérologiques :** Ces analyses ne sont pas reconnues actuellement comme une méthode de premier ordre pour la détection du virus pH1N1 en raison du délai d'exécution prolongé lié au fait que du sérum de phase convalescente est requis. De plus, les techniques sérologiques actuelles d'inhibition de l'hémagglutination et de microneutralisation nécessitent beaucoup de main-d'oeuvre. On pourra envisager le recours aux analyses sérologiques dans le cadre des études de séroprévalence et à des fins de surveillance.

## Caractérisation du virus

### 1. Caractérisation antigénique

La surveillance des variations antigéniques tandis que la pandémie gagne du terrain est un aspect important du programme de surveillance. Les provinces devraient mettre en culture 10 % des prélèvements respiratoires, qui seront soumis au LNM pour une caractérisation antigénique et génétique et pour des tests phénotypiques de résistance aux antiviraux. Les critères de sélection pour une caractérisation antigénique sont les suivants :

1. 10 % des isolats identifiés au début, au milieu et à la fin de la saison
2. Isolats associés à un cas soupçonné de transmission de l'animal à l'humain
3. Isolats associés à des voyages à l'étranger
4. Isolats qui ne peuvent être sous-typés
5. Isolats identifiés comme des types non humains

### 2. Surveillance de la résistance aux antiviraux

Le traitement au moyen d'oseltamivir est essentiel dans la lutte contre la pandémie, et des ressources substantielles ont été investies pour stocker cet agent antiviral afin de traiter les Canadiens infectés. En date du 20 novembre 2009, à l'échelle mondiale, 57 isolats de grippe pH1N1 avaient été identifiés comme ayant la mutation H275Y indiquant une résistance à l'oseltamivir, dont trois provenaient du Canada<sup>12</sup>. Des tests de résistance aux antiviraux seront effectués à des fins de surveillance, mais si le degré de résistance devait augmenter, ces tests pourraient jouer un rôle important dans la prise en charge clinique des patients. Compte tenu de la hausse escomptée de l'usage d'antiviraux au cours de la deuxième vague de la pandémie, la capacité de détecter rapidement la résistance à l'oseltamivir pourrait très bien devenir nécessaire. L'analyse des isolats pour détecter la résistance aux antiviraux peut se faire par des méthodes phénotypiques et génotypiques, y compris l'analyse séquentielle du gène NA et les épreuves de polymorphisme mononucléotidique (SNP) ciblant des régions où l'on sait que les mutations liées à la résistance, telles que H275Y, se produisent. Le LNM devrait normaliser les épreuves de SNP pour la détection de la mutation H275Y chez le virus H1N1 tant pandémique que saisonnier en vue de leur distribution aux laboratoires de santé publique.

Les critères de sélection pour la conduite des tests de détection de la résistance aux antiviraux sont les suivants :

	≤1 % de positivité	>1 % de positivité
<b>Surveillance</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Représentation temporelle et géographique. Les LSP doivent soumettre au LNM 10 % des isolats positifs issus de la communauté, par exemple pour le réseau de médecins-sentinelles<sup>a</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Représentation temporelle et géographique. Les LSP doivent soumettre chaque semaine au LNM deux isolats positifs issus de la communauté<sup>a</sup></li><li>• Écllosion de grippe A dans une nouvelle région ou un nouvel établissement</li></ul>

## Directives provisoires sur la détection et la caractérisation du virus H1N1 pandémique (2009) en laboratoire

<sup>a</sup> Les critères de surveillance comprennent l'envoi régulier d'un sous-ensemble d'isolats au LNM.

<b>Application cliniques/critères</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Échec du traitement – patient de l'USI, 10 jours après le traitement<sup>a</sup></li><li>• Test positif avec SG pendant ou après une prophylaxie</li><li>• Test positif pour la grippe A chez un voyageur qui revient d'une région où la résistance est endémique</li><li>• Infection persistante chez un hôte immunodéprimé</li><li>• Transmission en milieu de soins dans des aires cliniques comptant des hôtes immunodéprimés</li><li>• Résultats positifs auprès d'un cas en contact avec un cas immunodéprimé</li></ul>
---------------------------------------	---

<sup>a</sup> Les critères cliniques pour la conduite de tests phénotypiques additionnels comprennent la détérioration continue de l'état d'un patient qui présente un génotype sauvage.

**Échec clinique chez un patient traité au moyen d'antiviraux :** On n'a pas encore défini ce qu'est un échec clinique dans un cas d'infection par le virus pH1N1. Une étude sur les résultats du traitement de patients infectés par le virus H5N1 a révélé que l'échec était associé à une charge virale élevée persistante après 48 heures de traitement<sup>13</sup>.

Les laboratoires qui effectuent les épreuves RT-PCR en temps réel pour la détection de la grippe ont la capacité d'évaluer les charges virales dans les échantillons obtenus à la suite d'un traitement antiviral, mais cette approche n'a pas été validée adéquatement dans la plupart des cas, et elle n'est pas couramment disponible. Des données tirées d'une étude auprès des contacts familiaux lors de la première vague pandémique suggèrent que bien que seulement 13 % des patients positifs pour le virus pH1N1 excrétaient des particules virales que l'on pouvait isoler au moyen d'une culture cellulaire huit jours après l'infection, le virus pouvait être détecté par RT-PCR chez 75 % des patients (Gaston DeSerres, communications personnelles). Une étude menée au Vietnam a montré que seulement 12 % des patients traités étaient positifs par RT-PCR cinq jours après le traitement (aucun échantillon n'était positif par culture); un seul est demeuré positif 14 jours après le traitement<sup>14</sup>. Ces cas étaient considérés bénins sur le plan clinique, ce qui porte à croire que la majorité des cas non compliqués auront éliminé le virus au bout de cinq jours. Par conséquent, on pourra considérer que le traitement a réussi lorsque les prélèvements respiratoires post-thérapeutiques ne renferment pas de particules virales détectables. La signification des résultats positifs est toutefois mal comprise.

Étant donné que la conduite systématique d'une nouvelle épreuve RT-PCR n'est pas recommandée, il serait plus approprié de se fonder sur la réponse clinique au traitement pour évaluer le succès de celui-ci (p. ex. patient dont l'état s'aggrave malgré dix jours d'antiviraux, sans autre cause évidente, comme une surinfection bactérienne). Dans de tels cas, il faudra faire des prélèvements post-thérapeutiques, y compris des AET et des LBA, afin de pratiquer l'épreuve RT-PCR; les échantillons renfermant une concentration substantielle de particules virales devront être transmis pour des tests de résistance aux antiviraux.

## Détection des autres virus respiratoires

Bien que l'expérience tirée des pays de l'hémisphère Sud porte à croire que le virus pH1N1 sera la souche de grippe dominante durant la saison grippale, l'expérience canadienne au cours de la première vague montre qu'un certain nombre d'autres virus respiratoires, tels que le virus parainfluenza et les rhinovirus, étaient aussi en circulation, causant une morbidité considérable. Pour éviter que l'on n'attribue indûment la morbidité et la mortalité au virus pH1N1 à lui seul, les efforts afin de déceler les autres virus respiratoires sont justifiés. Étant donné que les laboratoires de virologie ont subi des pressions importantes durant la première vague et ont été contraints d'interrompre certains services ou de mettre en œuvre des plans d'urgence, il n'est pas réaliste de s'attendre à un vaste dépistage de routine des autres virus. On préconise donc une méthode d'échantillonnage selon un ordre de priorités dans les cas où le test de détection de la grippe est négatif, en particulier chez les patients qui présentent une maladie respiratoire sévère, chez les enfants de moins de cinq ans admis pour un SG ou dans les cas d'éclosion dans un milieu fermé, comme un foyer de soins infirmiers.

## Considérations de biosécurité

L'expérience internationale concernant le virus pH1N1 indique que ce dernier ne se comporte pas vraiment différemment des souches saisonnières en laboratoire. En outre, le virus circule largement, et n'est plus considéré nouveau. Les experts des laboratoires de virologie clinique s'entendent sur le fait que les procédures normales CL-2 utilisées pour la détection des virus respiratoires sont suffisantes. Il est important de mentionner qu'aucun cas d'infection accidentelle en laboratoire par le virus pH1N1 n'a été observé.

Les pratiques exemplaires suggèrent que la plupart des laboratoires de virologie clinique utilisent les procédures CL-2, en plus de précautions additionnelles telles que la manipulation des échantillons dans une enceinte de sécurité biologique et l'emploi d'une protection personnelle accrue durant les procédures susceptibles de libérer des aérosols ou lors de manipulations en cultures. On recommande aussi la vaccination des employés de laboratoire et l'adoption des restrictions qui s'imposent dans le cas des employés enceintes. S'il y a lieu tandis que la pandémie progresse, le Bureau de la sécurité des laboratoires (BSL) révisera ses recommandations de sécurité. Des lignes directrices à jour sont présentées dans le document d'orientation du BSL intitulé « Virus de la grippe H1N1 – Lignes directrices provisoires, Le 15 juin 2009 », offert à l'adresse suivante : <http://www.phac-aspc.gc.ca/ols-bsl/banhsl-abnhgp-fra.php>.

## Références

1. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK. Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. 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; 48:1003-32.
2. [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic\\_tests.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm), 29 septembre 2009
3. Ginocchio, C.C., Zhang, F., Manji, R., Arora, S., Bornfreund, M., Falk, L., et coll. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol* 2009; 45:191-5.
4. Mahony JB, Hatchette T, Ojkic D, Drews S, Gubbay J, Low D, Petric M, Tang P, Chong S, Luinstra K, Petrich A, Smieja M. Multiplex PCR tests sentinel the appearance of pandemic influenza viruses including H1N1 swine influenza. *J Clin Virol* 2009; 45:200-202.
5. Leblanc JJ, Li Y, Bastien N, Forward KR, Davidson RJ, Hatchette TF. Switching gears for a pandemic: validation of a duplex RT-PCR for simultaneous detection and confirmation of the novel influenza A (H1N1) variant. *J Clin Microbiol*. in press
6. Pollock NR, Duong S, Cheng A, Han LL, Smole S, Kirby JE. Ruling out novel H1N1 influenza virus infection with direct fluorescent antigen testing. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 66-8.
7. Kapelusznik L, Patel R, Jao J, Patel G, Daefler S, Labombardi V, Calfee D. Severe pandemic (H1N1) 2009 influenza with false negative direct fluorescent antibody assay: Case series. *J Clin Virol*. 28 août 2009 [pub. électronique avant impression]
8. Balish, et coll. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus - United States. *CDC MMWR*, 2009; 58: 826-9.
9. Hurt AC, Baas C, Deng YM, Roberts S, Kelso A, Barr IG. Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage A (H1N1) influenza viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2009; 3: 171-6.
10. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Eng J Medicine*, 2009; 361:728-9.
11. Hatchette TF, Bastien N, Berry J, Booth TF, Chernesky M, Couillard M, Drews S, Ebsworth A, Fearon M, Fonseca K, Fox J, Gagnon JN, Guercio S, Horsman G, Jorowski C, Kuschak T, Li Y, Majury A, Petric M, Ratnam S, Smieja M, Van Caesele P. Pandemic Influenza Laboratory Preparedness Network. The limitations of point of care testing for pandemic influenza: what clinicians and public health professionals need to know. *Can J Public Health*. 2009;100: 204-7.

**Directives provisoires sur la détection et la caractérisation  
du virus H1N1 pandémique (2009) en laboratoire**

12. Bulletin hebdomadaire de l'OMS (données de surveillance virologique) – bulletin 75  
[http://www.who.int/csr/disease/swineflu/laboratory20\\_11\\_2009/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/laboratory20_11_2009/en/index.html).  
Consulté le 22 novembre 2009.
13. De Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, Bach VC, Phan TQ, Do QH, Guan Y, Peiris JS, Tran TH, Farrar J. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med. 2005; 353:2667-72.
14. ProMED-mail: Influenza pandemic (H1N1) 2009: Viet Nam, virus clearance – 20091011.3519.2009. 11 octobre 2009. Offert à l'adresse suivante :  
<http://www.promedmail.org>. Consulté le 23 novembre 2009.

## Annexe 1

On a demandé au RPLPI d'étudier la littérature concernant l'échantillon idéal pour la détection du virus de la grippe A.

Si l'on se fie aux patients admis aux soins intensifs durant la première vague, il ne fait aucun doute que le prélèvement naso-pharyngé (PNP) peut donner des résultats négatifs, alors qu'un prélèvement recueilli au même moment plus en profondeur des voies respiratoires, comme l'aspiration endotrachéale (AET) ou le lavage broncho-alvéolaire (LBA), donne des résultats positifs. On ne dispose actuellement d'aucune donnée comparant l'efficacité de l'EAT et du LBA permettant de dire lequel serait le prélèvement de choix. Ce qui est important de savoir, c'est qu'un prélèvement plus profond doit être fait auprès des patients gravement atteints. Une bonne approche consisterait à analyser d'abord les sécrétions obtenues par AET. Si les résultats sont négatifs chez un patient qui présente une maladie respiratoire sévère (MRS), il faut alors effectuer un LBA, car ce prélèvement peut être utilisé pour investiguer d'autres causes de MRS qui seraient appropriées dans les circonstances.

Ainsi, on recommande actuellement dans le cas des patients gravement malades d'effectuer à la fois un PNP et un prélèvement plus profond (AET ou LBA). Toutefois, on ne dispose encore d'aucune donnée quant au meilleur prélèvement pour identifier le virus pH1N1 dans la communauté. Ainsi, on présente ci-dessous une évaluation détaillée de la littérature disponible concernant les prélèvements qui sont les plus efficaces pour l'identification de la grippe A saisonnière.

Les sécrétions obtenues par aspiration naso-pharyngée (ANP) sont décrites comme étant l'échantillon idéal. Toutefois, des données portent à croire que chez les enfants, le prélèvement nasal ou naso-pharyngé est équivalent à l'ANP pour le diagnostic de la grippe. Dans le cas des adultes, les données sont beaucoup plus limitées. Certaines données suggèrent que la sensibilité des prélèvements de gorge est plus faible que celle des prélèvements nasaux/nasopharyngés, mais lorsque des tests moléculaires étaient utilisés, la différence n'était souvent pas statistiquement significative. Il est toutefois difficile de tirer des conclusions définitives quant au rendement réel, car les données disponibles actuellement comportent des limites importantes, notamment :

- Dans la plupart des études existantes comparant les prélèvements de gorge et les prélèvements nasopharyngés, on a recours à la culture comme méthode de détection. On sait que les cultures sont moins sensibles que les TAN.
- Dans la plupart des études, les comparaisons sont faites au moyen d'écouvillons plus anciens. Les nouveaux écouvillons, tels que les écouvillons floqués, augmentent le rendement des cellules, ce qui accroît la sensibilité des tests de diagnostic de la grippe.
- Dans la vaste majorité des études, on ne compare pas directement différents échantillons recueillis au même moment auprès d'un patient; on présente plutôt des données agrégées pour un type d'échantillon prélevé sur différents patients durant une saison grippale en particulier.
- Les études portent souvent sur un ensemble de virus, dont la grippe, et, dans certaines d'entre elles, le nombre de cas de grippe est très faible.
- Il n'existe aucune donnée indiquant si les différentes méthodes de prélèvement provoquent la toux ou l'éternuement, ce qui est un aspect important de l'évaluation

des risques afin de déterminer l'équipement de protection individuelle nécessaire pour chaque méthode.

Le prélèvement rétro-nasal (écouvillon inséré de 4 à 5 cm dans la narine, puis tourné trois fois) au moyen d'un écouvillon floqué ou standard est une méthode acceptable, mais légèrement moins sensible (sensibilité de 85 %) (Luinstra, 2009; Smieja, 2009). Lorsque la prévalence de la maladie est plus élevée (c.-à-d. quand le nouveau virus est répandu dans la communauté), il peut être raisonnable de justifier une sensibilité légèrement plus faible pour permettre l'usage de méthodes de prélèvement sous-optimales. Au début de la vague pandémique toutefois, lorsque l'identification rapide des cas est l'objectif premier, les méthodes de prélèvement nasopharyngé plus sensibles doivent être envisagées.

L'auto-prélèvement nasal a été mis au point à des fins épidémiologiques, et peut être utile durant une épidémie. Lorsqu'un seul écouvillon est utilisé, la sensibilité se situe à 85 % du PNP, tandis qu'une série d'écouvillons permettra d'identifier plus de cas qu'un PNP unique. Un seul type d'écouvillon (l'écouvillon floqué du cornet nasal moyen, Copan) a été validé pour cet usage (Smieja, 2008; Smieja, 2009).

**Tableau 1**

Référence	Population	Méthode de détection	Comparaison	Résultats	Commentaires
(Heikkinen, Salmi et Ruuskanen, 2001)	101 enfants admis à l'hôpital pour une infection des voies respiratoires supérieures (23 avaient la grippe A)	Immunofluorescence	Prélèvement nasal (PN) vs ANP (embout de coton)	Sensibilité du PN = 91 % (73 à 98 %)	Facile et sans douleur. Aucun commentaire sur la toux ou l'éternuement.
(Schmid et coll., 1998)	39 adultes admis à l'hôpital pour un SG (17 positifs pour la grippe A)	Culture de tissu	ANP vs prélèvement de gorge (PG)	La sensibilité du PG se situait à 47 % de celle de l'ANP.	
(Covalciuc, Webb et Carlson, 1999)	Enfants et adultes de divers groupes d'âge évalués en clinique externe, en salle d'urgence et au service de soins d'urgence.	Culture de tissu et OIA	Toutes les combinaisons : PNP, PG, sécrétions par aspiration nasale ou expectorations.  PG – rayonne PNP – Dacron  Le nombre d'échantillons allait de 1 à 4 pour chaque participant, la moyenne étant de 2,2 par patient.	Les sécrétions par asp. nasale ont permis de détecter 79,6 % des positifs (culture).  Le PNP a permis de détecter 64,6 % des positifs (culture).  Le PG a permis de détecter 51,5 % des positifs (culture).	La différence entre le PG et le PNP n'est pas significative ( $P = 0,15$ ).  On n'indique pas combien de PNP et de PG directs étaient disponibles pour la comparaison.  On a utilisé la RT-PCR pour résoudre les résultats divergents – 21 échantillons négatifs par culture ont été identifiés comme positifs (51 échantillons étaient positifs par culture)
(Ipp, Carson, Petric et Parkin, 2002)	Étude communautaire en pédiatrie  199 enfants	IFD et EIA	Jumelage PN vs PNP (embout de coton)	La sensibilité du PN comparativement au PNP était de 86 % et 87 % avec l'IFD ou l'EIA comme méthode de détection.	Le PN était beaucoup moins douloureux.
(Rawlinson et coll., 2004)	Adultes et enfants	Culture, IFI et PCR	Les adultes ont subi un PG et un PN.  Les enfants n'ont subi qu'une ANP.	L'ANP est plus sensible que le PG (l'ANP a détecté l'influenza chez 65/469 (13 %) patients testés; le PG a détecté l'influenza chez 26/260 (10 %) patients testés).	Pour la population adulte, on a combiné le PG et le PN à des fins de comparaison, mais on ne présente pas les données comparatives. Le gros de l'analyse est axée sur la comparaison du PG et de l'ANP, lesquels ont été recueillis auprès de populations différentes; il ne s'agit donc pas d'une véritable comparaison.

**Directives provisoires sur la détection et la caractérisation  
du virus H1N1 pandémique (2009) en laboratoire**

Référence	Population	Méthode de détection	Comparaison	Résultats	Commentaires
(Herrmann, Larsson et Wirgart, 2001)	Tous les âges (de 2 mois à 83 ans)	Culture, IFD, RT-PCR et test au PDS (FLU OIA)	Jumelage ANP vs PNP (rayonne) chez un sous-ensemble de patients (79/268)	L'influenza A/B a été détecté pour 52/105 (51 %) des ANP contre 40/79 (49,5 %) des PNP	On n'est pas certain si le PNP et l'ANP ont été comparés directement. Il y a plus d'ANP que de PNP.
(Heikkinen, Salmi et Ruuskanen, 2002)	230 enfants; âge médian de 10 mois	Culture de tissu	Jumelage ANP et PN (embout de coton)	Le PN a permis de détecter 11/12 (92 %) des positifs détectés par l'ANP	Le seul virus significativement réduit dans le PN était le virus respiratoire syncytial.
(Frayha, Castriciano, Mahony et Chernesky, 1989)	125 enfants hospitalisés	Culture de tissu IFI	Jumelage ANP et PNP (tige métallique avec embout de coton)	Le PNP en culture a permis d'identifier 50/59 cas (sensibilité de 84,7 %) comparativement à 55/59 cas pour l'ANP (sensibilité de 93,2 %).	Véritable infection considérée si le virus a été isolé par culture à l'aide d'un des deux échantillons ou si les deux échantillons ont donné un résultat positif par IFI.
(Robinson et coll., 2008)	137 enfants ≤ 17 ans évalués en salle d'urgence ou à l'hôpital	IFD TAN (temps réel)	Jumelage ANP (test de référence), PG et salive	5/7 PG ont permis d'identifier l'influenza par IFD; les 2 autres PG ont permis d'identifier l'influenza par TAN.	Bien qu'une équivalence soit observée entre le PG et le PNP, seules 7 infections grippales ont été identifiées.
(Lambert, 2008)	295 enfants qui se sont présentés à l'hôpital pour une infection respiratoire aiguë (IRA).	TAN en temps réel	Jumelage de la combinaison PN/PG et de l'ANP	L'ANP a permis d'identifier 37/37 infections par le virus de la grippe A.  La combinaison PN/PG a permis d'identifier 34/37 infections par le virus de la grippe A.	Certains des PG/PN n'ont pas été faits par des travailleurs de la santé (membres de la famille). La concordance des résultats du PG/PN entre les deux était la même.  Avec une probabilité de 8 % de faux négatifs chez les enfants qui se présentent à l'hôpital pour un SG lorsqu'un nouveau virus était dans le diagnostic différentiel, les auteurs étaient d'avis que le PN/PG n'était pas adéquat, mais que durant une pandémie, l'auto-prélèvement (ou le prélèvement par un proche) pourrait être raisonnable et réduire l'exposition des trav. de la santé.

**Directives provisoires sur la détection et la caractérisation  
du virus H1N1 pandémique (2009) en laboratoire**

Référence	Population	Méthode de détection	Comparaison	Résultats	Commentaires
(Hindiye, et coll., 2001)	Non précisée	Test par culture/IFD comparé à un test au PDS (FLUOIA)	Expectorations, PN, PG	Sensibilité du PN pour le test au PDS (comparativement à la culture) = 46 %  Sensibilité du PG pour le test au PDS (comparativement à la culture) = 25 %	Les échantillons n'ont pas été appariés pour une comparaison directe et le nombre est donc différent dans chaque groupe.  Taux global de positivité pour l'influenza selon le type d'échantillon : PN = 26/79 (33 %) PG = 12/18 (67 %)
(Pregliasco, 2004)	Enfants	RT-PCR/culture PDS (Quickvue)	PG et PN	Aucune donnée fournie sur la différence, mais dans l'analyse on suggère que la sensibilité réduite pourrait être liée au type d'échantillon (très vague).	Seuls des PN et des PG appariés ont été recueillis au cours de la première saison de l'étude.
(Chan, Peiris, Lim, Nicholls et Chiu, 2008)	196 enfants hospitalisés pour une IRA	Culture / IFD / RT-PCR en temps réel	Jumelage ANP et PNP (écouvillon floqué)	À l'aide de la PCR, le PNP et l'ANP ont tous deux permis de détecter la totalité des 41 cas positifs pour le virus de la grippe.  Sensibilité du PNP pour l'IFD = 82,9 %  Sensibilité de l'ANP pour l'IFD = 90,2 %	La charge virale de la grippe A était légèrement supérieure dans les ANP que dans les PNP, mais la différence n'était pas statistiquement significative.
(Abu-Diab et coll., 2008)	455 enfants hospitalisés pour une IRA	IFD	Jumelage prélèvement « pernasal » (PP) avec écouvillon floqué et ANP	À l'aide de l'IFD, les PP ont permis de détecter la totalité des 48 cas de grippe.	On décrit le PP comme un prélèvement à mi-chemin vers le nasopharynx (semble s'agir d'un écouvillonnage nasal profond)
(Kaiser, Briones et Hayden, 1999)	14 adultes infectés par le A/Texas/36/91 (H1N1) dans le cadre d'une expérience	Culture et test au PDS (Directogen)	Lavage naso-pharyngé (LNP), PNP, PG, gargarisme recueillis pour chaque participant tous les jours pendant 8 jours (embout de coton)	Positivité globale : Naso-pharyngé – 64 % des échantillons positifs par culture PNP / gargarisme – 46 % positifs par culture PG – 24 % positifs par culture	Le risque relatif d'obtenir une culture positive avec le LNP comparativement au PG était de 2,25.  La charge virale moyenne était supérieure dans le LNP > TG/PNP > PG  Le virus était détecté par culture dans un délai allant jusqu'à 6 jours pour le PNP, mais de seulement 3 jours pour le PG.

**Directives provisoires sur la détection et la caractérisation  
du virus H1N1 pandémique (2009) en laboratoire**

<b>Référence</b>	<b>Population</b>	<b>Méthode de détection</b>	<b>Comparaison</b>	<b>Résultats</b>	<b>Commentaires</b>
(Smieja, 2009)	270 enfants et adultes	PCR	PNP (écouvillon floqué), auto-prélèvement nasal	Le PN a une sensibilité de 85 % comparativement au PNP (40 des 47 cas de grippe).	Les PN recueillis en série ont permis de détecter un peu plus de cas (52/60) que le PNP unique (48/60).

## Références

Abu-Diab, A., Azxzeh, M., Ghneim, R., Zoughbi, M., Turkuman, S., Rishmawi, N., et al., (2008). Comparison between prenasal flocked swab and nasopharyngeal aspirates for detection of common respiratory viruses in samples from children. *Journal of Clinical Microbiology*, 46, 2414-2417.

Chan, K.H., Peiris, J.S.M., Lim, W., Nicholls, J.M., Chiu, S.S., (2008). Comparison of nasopharyngeal flocked swabs and aspirates for rapid diagnosis of respiratory viruses in children. *Journal of Clinical Virology*, 42, 65-69.

Covalciuc, K.A., Webb, K.H., Carlson, C.A., (1999). Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA) and cell culture methods. *Journal of Clinical Microbiology*, 37, 397-3974.

Frayha, H., Castriciano, S., Mahony, J., Chernesky, M., (1989). Nasopharyngeal swabs and nasopharyngeal aspirates equally effective in the diagnosis of viral respiratory disease in hospitalized children. *Journal of Clinical Microbiology*, 27, 1387-9.

Heikkinen, T., Salmi, A.A., Ruuskanen, (2001). Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for detection of influenza. *British Medical Journal*, 322, 138.

Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O., (2002) Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol*. 40(11):4337-9.

Herrmann, B., Larsson, C., Wirgart Zwegberg, B., (2001). Simultaneous detection and typing of influenza A and B by a nested reverse transcription-PCR: Comparison to virus isolation and antigen detection by immunofluorescence and optical immunoassay (FLU OIA). *Journal of Clinical Microbiology*, 39, 134-138.

Hindiyeh, M., Goulding, C., Morgan, H., Kenyon, B., Langer, J., Fox, L., et al., (2000). Evaluation of BioStar FLU OIA assay for rapid detection of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *Journal of Clinical Virology*, 17(2), 119-26.

Ipp, M., Carson, S., Petric, M., & Parkin, P.C., (2002). Rapid painless diagnosis of viral respiratory infection. *Archives of Disease in Childhood*, 86, 372-373.

Kaiser, L., Briones, M.S., Hayden, F.G., (1999). Performance of virus isolation and Directogen Flu A to detect influenza A infection in experimental human infection. *Journal of Clinical Virology*, 14, 191-197.

Lambert SB, Whiley DM, O'Neill NT, Andrews EC, Canavan FM, Bletchly C, Siebert DJ, Sloots TP, Nissen MD., (2008). Comparing nose-throat swabs and nasopharyngeal aspirates collected from children with symptoms for respiratory virus identification using real-time polymerase chain reaction. *Pediatrics*. 122(3):e615-20.

Luinstra K, Castriciano S, Ackerman M, Petrich A, Chong S, Mahony JB, Smieja M. Improving Pre-Analytic Collection Systems: Inactivation and Preservation of Influenza A for Rapid Testing [poster]. *Clinical Virology Symposium*, Daytona FL. 19-22 avril 2009.

Pregliasco F, Puzelli S, Mensi C, Anselmi G, Marinello R, Tanzi ML, Affinito C, Zambon MC, Donatelli I., (2004). Collaborative Group Influchild. Influenza virological surveillance in children: the use of the QuickVue rapid diagnostic test. *J Med Virol*. Jun;73(2):269-73.

Rawlinson, W.D., Waliuzzaman, Z.M., Fennell, M., Appleman, J.R., Shimasaki, C.D., Carter, I.W., (2004). New point of care test is highly specific but less sensitive for influenza virus A and B in children and adults. *Medical Journal of Virology*, 74, 127-131.

Robinson, J.L., Lee, B.E., Kothapalli, S., Craig, W.R., & Fox, J.D., (2008). Use of throat swab or saliva specimens for detection of respiratory viruses in children. *Clinical Infectious Disease*, 46, e61-64.

Schmid, M.L., Kudesia, G., Wake, S., Read, R.C., (1998). Prospective comparative study of culture specimens and methods in diagnosing influenza in adults. *British Medical Journal*, 316, 275.

Smieja M, Petrich A, Mahony J, Chong S, Luinstra K, Buracond S. Defining a Reference Standard and Optimizing Sampling Strategy for Influenza Molecular Diagnostics [oral]. *AMMI-CACMID annual meeting*, Vancouver (C.-B.), 27 février-2 mars 2008.

Smieja M, Singh P, Moss L, Pabbaraju K, Wong S, Fox J, Loeb M. Self- or Parent-Collected Nasal Mid-Turbinate Flocked Swabs versus Nasopharyngeal Swabs for Influenza Diagnosis in a Community-Based Study [poster]. *26th International Congress of Chemotherapy and Infection/AMMI Canada*, Toronto, 18-21 juin 2009.

Le **Réseau des laboratoires de la santé publique du Canada** (RLSPC) est un forum proactif à vocation nationale qui regroupe les laboratoires de santé publique.

FIER D'ÊTRE SITUÉ AU LABORATOIRE NATIONAL  
DE MICROBIOLOGIE

1015, RUE ARLINGTON  
WINNIPEG (MANITOBA) R3E 3R2

**INFO@CPHLN.CA**



**CPHLN RLSPC**

CANADIAN PUBLIC HEALTH LABORATORY NETWORK ♦ RÉSEAU DES LABORATOIRES DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA