



# Repères pour la pratique des tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe

Ce document rassemble les principales informations relatives aux tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe, en vue de guider les professionnels de santé dans les indications, le choix, les conditions d'utilisation et d'interprétation d'un test. Ces informations sont issues des études de performance menées par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le centre national de référence (CNR) de la grippe.

## Place des tests rapides dans le diagnostic de la grippe

La grippe touche chaque année 2 à 8 millions de personnes en France. Les structures du réseau OSCOUR ont rapporté 15 503 passages urgences pour grippe durant la saison hivernale 2013-2014, dont 1 202 hospitalisations. 661 cas graves ont été admis en réanimation. Le nombre de décès attribuables chaque saison à la grippe est estimé chez les seules personnes âgées de 65 ans et plus à 9 000.

Le diagnostic moléculaire (RT-PCR) est devenu la référence pour le diagnostic biologique de la grippe mais cet examen est coûteux et ne peut être réalisé en dehors d'un laboratoire de biologie médicale. Les tests rapides dits tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe (TROD) peuvent aider à réduire l'incertitude clinique « au lit du patient », orienter la prise en charge immédiate, la décision d'utiliser ou non des antibiotiques ou des antiviraux, de poursuivre ou non des investigations para cliniques.

Trop de patients présentant un syndrome grippal reçoivent des antibiotiques alors que la grippe ne justifie pas de traitement antibiotique sauf en cas de surinfection bactérienne. Par contre, un traitement curatif antiviral précoce, ainsi qu'un traitement préemptif ou prophylactique, est recommandé chez les personnes à risque de complications : personnes âgées de 65 ans et plus, sujets atteints de certaines affections, femmes enceintes, personnes en situation d'obésité morbide. Le diagnostic biologique, avec le recours possible aux TROD, est recommandé dans les collectivités

de personnes âgées où l'identification de l'agent infectieux est déterminante dans le contrôle des épidémies et où la répétition des tests rapides sur plusieurs cas renforce la probabilité d'établir le diagnostic étiologique.

## Principe des tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe

Les tests rapides dépistent les virus grippaux A et B en moins de 30 minutes. Ils détectent par immunochromatographie les nucléoprotéines virales internes grâce à des anticorps spécifiques fixés sur une ou des bandelettes (ou membranes). Ces bandelettes sont présentées soit isolément pour être immergées directement avec l'échantillon soit placées dans des « cassettes ». De nouveaux tests avec analyseurs permettent par ailleurs une lecture automatisée améliorant la sensibilité de détection et évitant les erreurs de lecture.

Ces tests permettent d'identifier les types viraux (influenza A et B), mais ne permettent pas la discrimination entre les sous-types grippaux. Ils ne sont pas adaptés à la détection des virus grippaux A émergents. Si une infection grippale par un nouveau virus (A(H5N1), A(H7N9)) est suspectée, les prélèvements sont effectués en milieu hospitalier selon des conditions de précaution spécifiques et adressés au CNR après avis de l'InVS.





## Cadre réglementaire

- Ces tests ont le statut de DMDIV (dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) au titre de la directive européenne 98/79/CE et présentent un marquage CE.
- La pratique de ces tests ne constitue pas un examen de biologie médicale. Ils peuvent être réalisés par des médecins ou sous leur responsabilité par un autre professionnel (arrêté du 11 juin 2013).

L'ANSM a réalisé en 2013 un contrôle du marché des tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe, qui a permis le cas échéant une mise en conformité des notices des différents tests recensés.

## Performances des tests

### Performances analytiques

- Le diagnostic virologique moléculaire (RT-PCR) constitue la méthode de référence pour l'étude de la performance analytique de ces tests.
- Ces tests doivent permettre de détecter les souches grippales circulantes.
- Le choix d'un test doit reposer en priorité sur ses performances analytiques.

D'après l'étude de l'ANSM, les notices des différents tests ne permettent pas de comparer les dispositifs entre eux compte tenu du fait que les antigènes viraux ciblés par les tests sont variables et que les seuils de détection sont déterminés à partir de méthodes différentes. Par ailleurs, les performances n'apparaissent pas régulièrement actualisées au vu des souches circulantes.

L'étude du CNR rapporte des données de performance comparées, permettant d'orienter le choix d'un test. Les tableaux 1 et 2 du rapport du CNR présentent les données comparées de sensibilité analytique sous forme de score. Elles concernent les 22 tests identifiés sur le marché français.

Les tests indiquant ne cibler que les virus de type A ont été exclus de cette étude.

### Performances pratiques

- A performances analytiques équivalentes, la praticabilité peut aider au choix du test : composition des kits, clarté des explications, sécurité et facilité des manipulations, temps nécessaire pour réaliser le test.

Les points incontournables :

- Le test doit comporter un contrôle de validité qui permet de vérifier que la migration de l'échantillon s'est bien déroulée et que le dispositif a fonctionné correctement.
- Idéalement, les dispositifs doivent être fournis avec au minimum un contrôle positif et éventuellement un contrôle négatif. Ils sont utiles pour confirmer les performances d'un nouveau lot, pour valider la formation d'un nouvel opérateur. Ces contrôles positif et négatif ne sont pas toujours fournis dans les kits.

L'ensemble des tests fournit un résultat dans un délai maximal de 30 minutes.

Le tableau 4 du rapport du CNR rassemble les scores analytiques et les scores de praticabilité obtenus par le CNR. Les fiches d'évaluation de praticabilité établies par le CNR sont consultables en cliquant sur le nom de chaque test à partir du tableau récapitulatif de l'annexe 2. Il convient de noter que les données de praticabilité reposent en partie sur des critères subjectifs et ont donc une valeur indicative.

Les aspects de praticabilité sont dépendants des conditions d'utilisation. Ainsi, les tests avec automates de lecture semblent plus adaptés au contexte hospitalier.

## Réalisation des tests

### Indications

La sensibilité de ces tests est limitée. D'après une méta analyse de 2012, la sensibilité est modérée (sensibilité poolée de 62.3% [57.9%-66.6%] et très variable selon les études avec une étendue de 4.4% à 100%<sup>1</sup>. La sensibilité dépend notamment de l'âge (la sensibilité est meilleure chez les enfants, en correspondance avec des charges virales élevées et une excrétion virale prolongée), du type viral (la sensibilité est meilleure pour les types A), du délai de réalisation du test après le début des signes. La spécificité de ces tests est par contre élevée (proche de 100%). En période de circulation virale faible (début et fin d'épidémie), des faux positifs sont possibles. Par contre, lorsque la circulation virale est intense, la valeur prédictive positive est excellente.

- L'utilisation des TROD grippe n'est pas recommandée en dehors des périodes de circulation virale intense.
- L'Institut de veille sanitaire assure en métropole une veille continue dès le début du mois d'octobre et produit un « bulletin hebdomadaire grippe », permettant aux cliniciens de suivre l'actualité épidémiologique (pour les départements d'outre-mer, il convient de se référer aux bulletins épidémiologiques des cellules interrégionales d'épidémiologie).

### Prélèvements

- Les résultats des TROD grippe sont conditionnés par la qualité du prélèvement. L'opérateur doit suivre les consignes de prélèvement recommandés par les professionnels de santé (consulter la vidéo publiée par le NEJM<sup>2</sup>, accessible avec le lien suivant : <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMe0903992/DC1>).
- Une réalisation précoce dans les 48 à 72 heures suivant le début des signes est indispensable pour optimiser la sensibilité du test.
- Le préleveur doit porter un masque et des gants à usage unique.

### Interprétation des résultats et décisions

- Les résultats du test doivent être interprétés avec prudence, en tenant compte notamment de la possibilité de faux négatifs et en s'appuyant sur le contexte clinique.
- Un test négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic de grippe. Un résultat négatif peut en effet résulter d'un niveau d'antigènes inférieur au seuil de détection du test (du fait par exemple d'une procédure incorrecte de prélèvement ou d'un prélèvement trop tardif par rapport au début de la maladie).
- Si une certitude diagnostique est nécessaire, un résultat négatif doit conduire à poursuivre les investigations avec des examens en laboratoire (PCR).
- Un résultat négatif chez un patient présentant des signes évocateurs de grippe ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement antiviral s'il est indiqué (patients à risque).
- L'usage des TROD grippe est intéressant dans les collectivités, où la réalisation de plusieurs tests sur plusieurs personnes permet d'améliorer la sensibilité du dépistage et de détecter une épidémie grippale débutante. Dans les collectivités de personnes âgées, ces tests doivent être effectués sur au moins 3 cas.

1 - Accuracy of rapid influenza diagnostic tests. A meta-analysis. Caroline Chartrand et coll. Annals of Internal Medicine 2012

2 - H1N1 Influenza A Disease — Information for Health Professionals Lindsey R et coll. NEJM, 2009; 360:2666-2667

## EN BREF

Le CNR recommande de choisir un test au regard de

- ses performances analytiques (score analytique élevé)
- sa capacité à détecter les 4 virus grippaux circulant

à performances analytiques équivalentes

- sa praticabilité (score pratique élevé)

## Sources/références du document

### Données de surveillance de l'InVS

Surveillance épidémiologique, clinique et virologique de la grippe en France métropolitaine : saison 2013-2014

Données de surveillance de la grippe en France

### Textes de référence

Instruction N°DGS/RI1/DGCS/2012/433 du 21 décembre 2012 relative aux conduites à tenir devant des infections respiratoires aiguës ou des gastroentérites aiguës dans les collectivités de personnes âgées

Arrêté du 11 juin 2013 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques

### Avis et rapports du HCSP

Rapport du 3 juillet 2012 sur la conduite à tenir devant une ou plusieurs infections respiratoires aiguës dans les collectivités de personnes âgées

Avis du 9 novembre 2012 sur l'utilisation des antiviraux en extra-hospitalier en période de grippe saisonnière

### Rapport de l'ANSM

Rapport du contrôle du marché des tests rapides de diagnostic de la grippe (avril 2013)

### Rapport du CNR

Rapport d'évaluation des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) des virus influenza A et B. Octobre 2014

Ce document a été élaboré par la Direction générale de la santé avec l'appui des contributeurs suivants : Maude Bouscambert (CNR Lyon) ; Emmanuel Debost (médecin généraliste) ; Marianne Deschênes (ANSM) ; Nicolas Emeyriat (CHU Bichat) ; Gaëlle Le Brun (ANSM) ; Bruno Lina (CNR Lyon) ; Eric Melkebeke (pédiatre, URPS Bretagne) ; Geneviève Motyka (CNAMTS) ; Céline Pulcini (infectiologue, CHU Nancy - SPILF)