Directives sur la détection et la caractérisation du virus de la grippe humaine durant la saison des virus respiratoires 2010 – 2011

CPHLN RLSPC

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

Sommaire

La présente saison de la grippe est la première depuis la pandémie de la grippe H1N1 (pH1N1). On prévoit que le virus pH1N1 s'adaptera à l'humain et qu'il se comportera comme une souche « saisonnière » de la grippe. Cependant, comme on ne sait pas encore si cette adaptation a eu lieu ou non, il est possible que la grippe touche des groupes d'âge inhabituels cette saison, comme ce fut le cas pendant la pandémie de 2009. Par ailleurs, on n'a pas non plus établi quelle sera la souche prédominante cette saison (souche H3N2, pH1N1 ou de type B). Par conséquent, la distinction des souches saisonnières et pandémiques continuera d'être essentielle pour la surveillance, le diagnostic, le traitement et la lutte contre l'infection.

Tout comme durant une saison de la grippe « normale », il faut surveiller les virus en circulation pour suivre l'évolution des variations antigéniques et de la résistance aux antiviraux. Il est aussi important de souligner le besoin de surveiller les autres agents viraux communs qui co-circulent pendant la saison de la grippe.

Le Réseau des laboratoires de santé publique du Canada (RLSPC) a mis au point le présent document pour servir de *guide de pratiques exemplaires* pour la détection et la caractérisation du virus de la grippe humaine durant la saison 2010-2011. 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 la grippe 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. Pour plus de détails, veuillez consulter l'annexe 1.

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 de la grippe A et B. 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.

4. Les tests de détection rapide de la grippe (TDRG), qui font appel à des méthodes de détection d'antigènes, peuvent être considérés dans les régions éloignées. En raison de la sensibilité limitée des TDRG, particulièrement en ce qui a trait aux souches pH1N1 et de type B, un résultat négatif ne permet pas d'écarter la possibilité d'une grippe. De plus, bien que certains tests permettent de distinguer les souches grippales de type A et B, les TDRG actuels ne permettent pas de différencier les souches H1N1 et H3N2. Par conséquent, le recours aux TDRG 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 au Laboratoire national de microbiologie (LNM) de manière continue pour surveiller la résistance aux antiviraux et les variations antigéniques.

7. 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.

8. On devrait promouvoir la décentralisation du TAN pour la détection du virus grippal au profit des laboratoires hospitaliers et des laboratoires régionaux de santé publique 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.

La présente saison de la grippe est la première depuis la pandémie de la grippe H1N1 (pH1N1). On prévoit que le virus pH1N1 s'adaptera à l'humain et qu'il se comportera comme une souche « saisonnière » de la grippe. Cependant, comme on ne sait pas encore si cette adaptation a eu lieu ou non, il est possible que la grippe touche des groupes d'âge inhabituels cette saison, comme ce fut le cas pendant la pandémie de 2009. Par ailleurs, on n'a pas non plus établi quelle sera la souche prédominante cette saison (souche H3N2, pH1N1 ou de type B). Par conséquent, la distinction des souches saisonnières et pandémiques continuera d'être essentielle pour la surveillance, le diagnostic, le traitement et la lutte contre l'infection chez les personnes qui présentent un SG. Le Réseau de préparation des laboratoires à une pandémie d'influenza (RPLPI) du RLSPC a mis au point le présent document pour servir de *guide de pratiques exemplaires* pour la détection et la caractérisation du virus de la grippe humaine durant la saison 2010-2011.

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 grippe 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 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, le métapneumovirus humain, les coronavirus, 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 du virus H3N2, 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. Bien que les données de surveillance d'autres régions du monde semblent indiquer que la dernière souche saisonnière H1N1 a disparu, les laboratoires devraient rester en mesure d'identifier cette souche, car les sous-types pH1N1 et H3N2 n'ont pas le même profil de résistance aux

antiviraux. 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 une fois que la grippe est répandue dans la communauté :

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. résidants/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.
4. Patients visés par le système provincial de surveillance sentinelle.

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 la grippe est en circulation.

Types d'échantillons et collecte

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

- Maladie clinique
- 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[1]. Les patients admis à l'hôpital que l'on soupçonne atteint de la grippe 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 : http://www.youtube.com/watch?v=TFwSefezIHU	Écouvillonnage nasal profond avec prélèvement de gorge[a]
MRS	PNP ET aspiration endotrachéale (AET) ou lavage broncho-alvéolaire (LBA)[b] si l'état clinique du patient permet le LBA[b,c]	
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.	

[a] 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.
[b] 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.
[c] 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 nasopharyngés 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.

Il faut porter l'équipement de protection individuelle (EPI) approprié pour la collecte (masque chirurgical, gants et dispositif de protection des yeux). 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 pandémie. À cette époque, on ne disposait d'aucune donnée à analyser à ce chapitre. Bien que le port d'un masque facial N95 ne soit généralement pas nécessaire pour un PNP, les directives en matière de prévention des infections/santé au travail peuvent varier d'une province à l'autre. Les laboratoires devraient consulter leur établissement de santé publique local à ce sujet.

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.

Veuillez 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 la grippe, 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.

Test	Méthode	Délai d'exécution[a]	Sensibilité pour le virus pH1N1[b]	Différenciation du virus pH1N1
TAN (RT-PCR[c])	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[d]
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

[a] 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.
[b] Comparativement aux test rRT-PCR; les tests rRT-PCR sont comparés à d'autres méthodes moléculaires.
[c] Transcription inverse-amplification en chaîne par polymérase (incluant multiplex TAN).
[d] 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 de la grippe en raison de sa sensibilité élevée. De nombreuses trousses et méthodes commerciales mises au point « à l'interne » sont utilisées actuellement pour diagnostiquer et différencier les types et sous-types du virus de la grippe. Elles ont toutes une sensibilité élevée, mais celle-ci peut varier d'une épreuve à l'autre[5]. Des efforts continus devraient être déployés pour 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 de la grippe, y compris le 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[6] 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 %[3], 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[7]. De plus, un test additionnel est nécessaire pour identifier la souche. Pour ces méthodes, on a suggéré qu'un échantillon adéquat doit contenir ≥ 60 cellules épithéliales prismatiques par cupule d'analyse[6].

4. Tests de détection rapide de la grippe (TDRG) : Un certain nombre de TDRG 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 très variable, allant de 10 à 100 %[3,5,8-11] . Ainsi, un résultat négatif à un TDRG ne permet pas d'écarter la possibilité d'une grippe, en particulier la grippe pH1N1. De plus, des faux positifs sont aussi possibles, particulièrement dans les périodes où la prévalence de la maladie est faible. Par conséquent, les TDRG ne devraient jamais être utilisés pour prendre des décisions cliniques quant au diagnostic et au traitement de patients individuels. Toutefois, un TDRG 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 d'un TDRG au moyen d'un TAN.

Si le TDRG 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[11]. Le LSP local devrait offrir son aide pour le choix et la validation des TDRG. Si ces tests sont utilisés, les communautés concernées doivent s'assurer d'avoir des réserves suffisantes des trousses 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 de la grippe 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 grippe 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

Bien que les souches pH1N1 et H3N2 du virus de la grippe A soient toutes deux résistantes à l'amantadine, elles sont rarement résistantes aux inhibiteurs de la neuraminidase à l'heure actuelle. En date du 18 août 2010, des dizaines de milliers d'échantillons du virus pH1N1 analysés dans le monde entier, seulement 304 se sont avérés résistants à l'oseltamivir. À la fin de la saison 2008-2009, aucun virus H3N2 résistant à l'oseltamivir n'avait été observé au Canada. 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. L'analyse des isolats pour déceler 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 des mutations liées à la résistance aux antiviraux dans tous les virus saisonniers en vue de leur distribution aux laboratoires de santé publique quand il le faut.

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**
Surveillance	• 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[a]	• Représentation temporelle et géographique. Les LSP doivent soumettre chaque semaine au LNM deux isolats positifs issus de la communauté[a] • Éclosion de grippe A dans une nouvelle région ou un nouvel établissement

[a]Les critères de surveillance comprennent l'envoi régulier d'un sous-ensemble d'isolats au LNM.

Application cliniques/critères	• Échec du traitement – patient de l'USI, 10 jours après le traitement[a] • Test positif avec SG pendant ou après une prophylaxie • Test positif pour la grippe A chez un voyageur qui revient d'une région où la résistance est endémique • Infection persistante chez un hôte immunodéprimé • Transmission en milieu de soins dans des aires cliniques comptant des hôtes immunodéprimés • Résultats positifs auprès d'un cas en contact avec un cas immunodéprimé

[a] 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 de la grippe. 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[13].

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[14]. 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 est toujours en circulation, les virus H3N2 et de type B co-circulent dans de nombreuses régions (http://www.who.int/csr/disease/influenza/2010_10_08_GIP_surveillance/en/index.html).

L'expérience canadienne au cours de la pandémie et des saisons de la grippe antérieures 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 uniquement à la grippe, la prise de mesures visant à déceler les autres virus respiratoires est justifiée. Étant donné les contraintes de nombreux laboratoires sur le plan des ressources, le dépistage systématique à grande échelle des autres virus ne sera pas possible. 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.

À l'heure actuelle, la Direction de la réglementation des agents pathogènes (DRAP) recommande aux laboratoires de virologie clinique d'utiliser 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. On recommande aussi la vaccination des employés de laboratoire et l'adoption des restrictions qui s'imposent dans le cas des employées enceintes. On prévoit que le DRAP révisera ses recommandations en matière de biosécurité.

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, September 29, 2009

3. Ginocchio, C.C., Zhang, F., Manji, R., Arora, S., Bornfreund, M., Falk, L., et al. 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. 2009; Aug 28. [Epub ahead of print]

8. Balish, et al. 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 Caeseele 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.

12. WHO Weekly Update (Virological Surveillance Data) http://www.who.int/csr/disease/swineflu/oseltamivirresistant20100820.pdf

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 Oct 2009. Available from: http://www.promedmail.org <last accessed November 23, 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 nasopharyngé 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 - 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.
(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.

Référence	Population	Méthode de détection	Comparaison	Résultats	Commentaires
(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.
(Hindiyeh, 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.

Référence	Population	Méthode de détection	Comparaison	Résultats	Commentaires
(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.
(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 form children. *Journal of Clinical Microbiolgy, 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 specimentypes 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 Zweygberg, 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. *Archive 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 April 19-22, 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 BC, February 27-March 2, 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 June 18-21, 2009.

Le **Réseau des laboratoires de la santé publique du Canada** 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
www.RLSPC.ca

CPHLN RLSPC

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