

# **Les tests de diagnostic rapide (TDR) et tests moléculaires rapides**

JRPI - 09.10.2018

# Liens d'intérêt

# De quoi on parle ?

Test de diagnostic rapide (TDR)

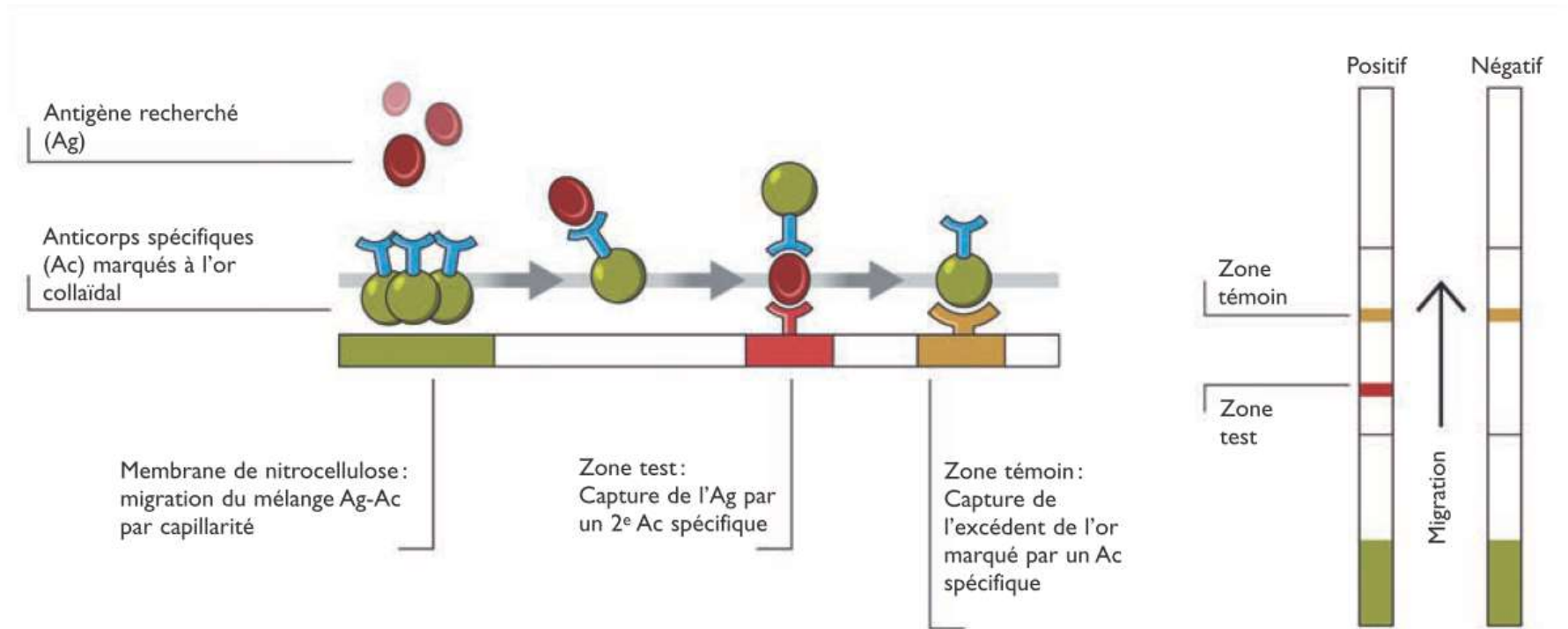
Test rapide d'orientation diagnostique (TROD)

Un test qui permet de réaliser

- dans des délais très **rapides**
- un **diagnostic au lit** du malade
- et d'obtenir un **résultat presque immédiat**  
(moins de 30 minutes)
- En général pas d'automate nécessaire
- Très simple

# Principe TDR : Détection (d'anticorps)/d'antigènes

- **Détection d'antigène viral** (ex. influenza nucléoprotéine virale)



# De quoi on parle ?

## Tests moléculaires rapides

Tests basé sur

- la détection de l'ARN/ADN viral après **amplification (Se↑)**
- délais **rapides (< 2h)**
- Nécessite un automate
- Relativement simple

# Quels TDRs pour virus existent?

- Virus respiratoires: Grippe, VRS
- Gastroentérites: Rotavirus, Adénovirus, Norovirus
- VIH
- VHC
- Autres ...EBV, VHE,...Ebola

# Quels tests moléculaires rapides pour virus existent?

Marché en pleine expansion

## Tests pour un ou deux virus :

- Grippe, VRS
- HSV
- Enterovirus

« diagnostics first » - approche syndromique

## Panels :

- Infections respiratoires
- Gastroentérites
- Méningites
- ...

**Vu la saison  
deux exemples:**

**Grippe  
VRS**



# Pourquoi utiliser un TDR / Test moléculaire rapide?

## Intérêt individuel

- Impact sur la prise en charge du patient
- Traitement antiviral
- Pas de traitement antibiotique
- Moins d'examens complémentaires
- Durée d'hospitalisation plus courte

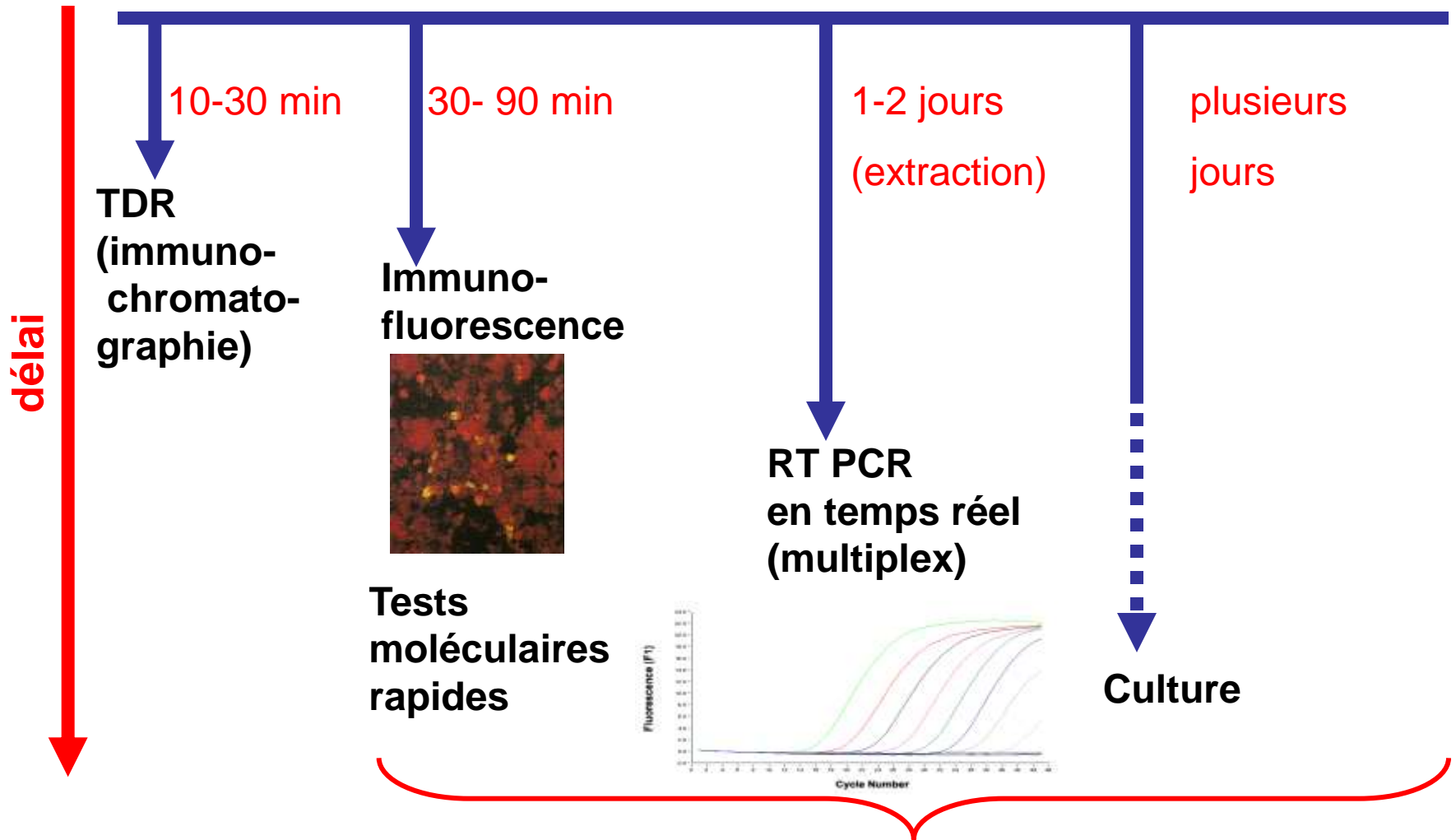
## Intérêt collectif

- Prévention de transmission
- Prophylaxie post exposition
- Cas groupés, recherches étiologiques

# Techniques diagnostiques pour la grippe

(et autres virus respiratoires)

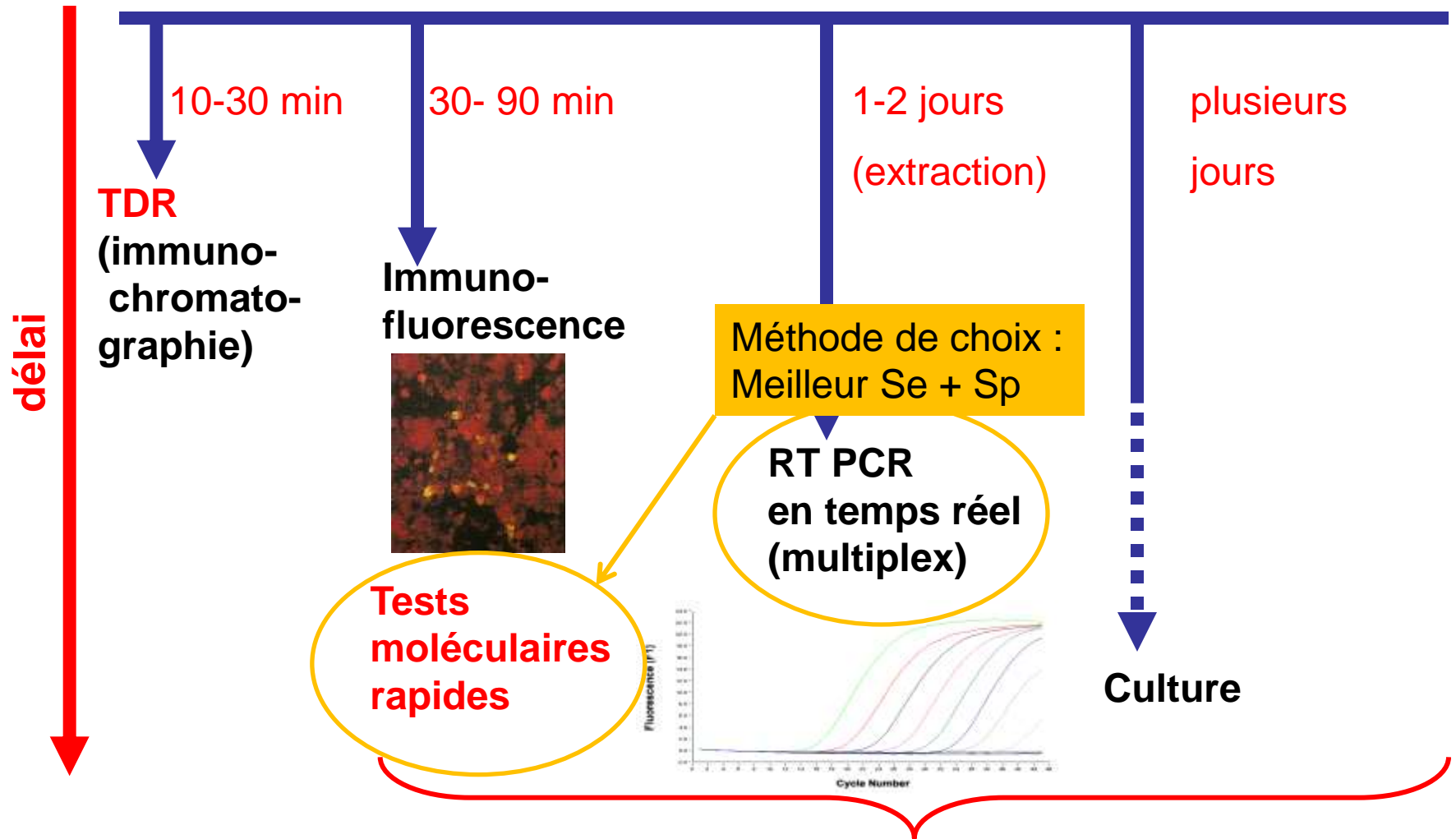
## Prélèvement respiratoire



# Techniques diagnostiques pour la grippe

(et autres virus respiratoires)

## Prélèvement respiratoire



# Performance diagnostique **grippe**

**Sensibilité** : probabilité que le test soit positif si la maladie est présente

**Spécificité** : probabilité d'obtenir un test négatif chez les non-malades

Comparaison avec un gold-standard (RT PCR) :

	<b>TDR</b>	<b>Tests moléculaires rapides</b>
<b>Sensibilité</b> *	<b>4 - 100%</b> <b>(60%)</b>	<b>92 - 100%</b>
<b>Spécificité</b>	<b>90 - 99%</b> <b>(98%)</b>	<b>98 - 100%</b>

**\*Attention : pour un prélèvement qui contient du virus !**

CDC. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus—United States, 2009. MMWR 2009;58: 826–9  
MMWR / November 2, 2012 / Vol. 61 / No. 43; IDSA guidelines, CID 2009;48:1003–32; Ann Intern Med. 2012;156:500–511.

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

# Performance diagnostique **VRS**

Comparaison avec un gold-standard (RT PCR) :

	<b>TDR</b>	<b>Tests moléculaires rapides</b>
<b>Sensibilité</b>	<b>63 - 97% (74%)</b>	<b>92 - 100%</b>
<b>Spécificité</b>	<b>89 - 100% (98%)</b>	<b>98 - 100%</b>

# Facteurs affectant la sensibilité

Sensibilité dépend non seulement du test mais aussi de :

- La **qualité du prélèvement** (cellules)
- Du **type de prélèvement** (notice du TDR)
- Le **temps** entre début de symptômes et prélèvement (optimal dans les 48 h après début des symptômes)
- Du **transport** (milieu de transport)
- **Enfant** vs adulte

# Importance de la formation

Même si c'est simple...

**Table 2**

Comparison of POCT performance based on operator training or on-site vs. laboratory.

	Number of specimens tested	Number of positives vs. gold standard <sup>a</sup>	Sensitivity (%)	Number of negatives vs. gold standard <sup>a</sup>	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Trained operator	59	18/30	60	28/29	96.6	94.7	70
Untrained operator	65	9 <sup>b</sup> /25	34.6	35/39	89.7	69.2	67.3

POCT, point-of-care test; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

<sup>a</sup> Gold standard: detection of influenza virus by culture and/or nucleic acid test.

<sup>b</sup> Includes one influenza B isolate incorrectly typed as influenza A by POCT.

# Au lit du malade vs Laboratoire

**Table 1** Study 1. The performance characteristics of SOFIA<sup>®</sup> RSV, RSV DFA, and cell culture (MRC5)

	Sensitivity (%) (95% CI)			Specificity (%) (95% CI)		
	SOFIA RSV	DFA RSV	MRC5 RSV	SOFIA RSV	DFA RSV	MRC5 RSV
Infant group (n = 199)	95.0 (86.8–98.1)	81.0 (71.2–88.8)	54.0 (43.0–65.0)	99.0 (95.2–100.0)	100.0 (97.4–100.0)	100.0 (95.2–100.0)

**Table 2** Study 2. SOFIA<sup>®</sup> RSV performance characteristics compared to PCR in infants at point-of-care

	SOFIA RSV +	SOFIA RSV-	Total	SOFIA <sup>®</sup> RSV test performances compared to PCR (95% CI)
PCR RSV +	140	47	187	Sensitivity: 74.8% (68.0–80.9) Specificity: 99.6% (97.8–100.0)
PCR RSV -	1	250	251	PPV: 99.3% (96.1–100.0) NPV: 84.2% (79.5–88.1)
Total	141 <sup>a</sup>	297	438	Positive LR: 187 (26.4–1324.8) Negative LR: 0.253 (0.195–0.320)

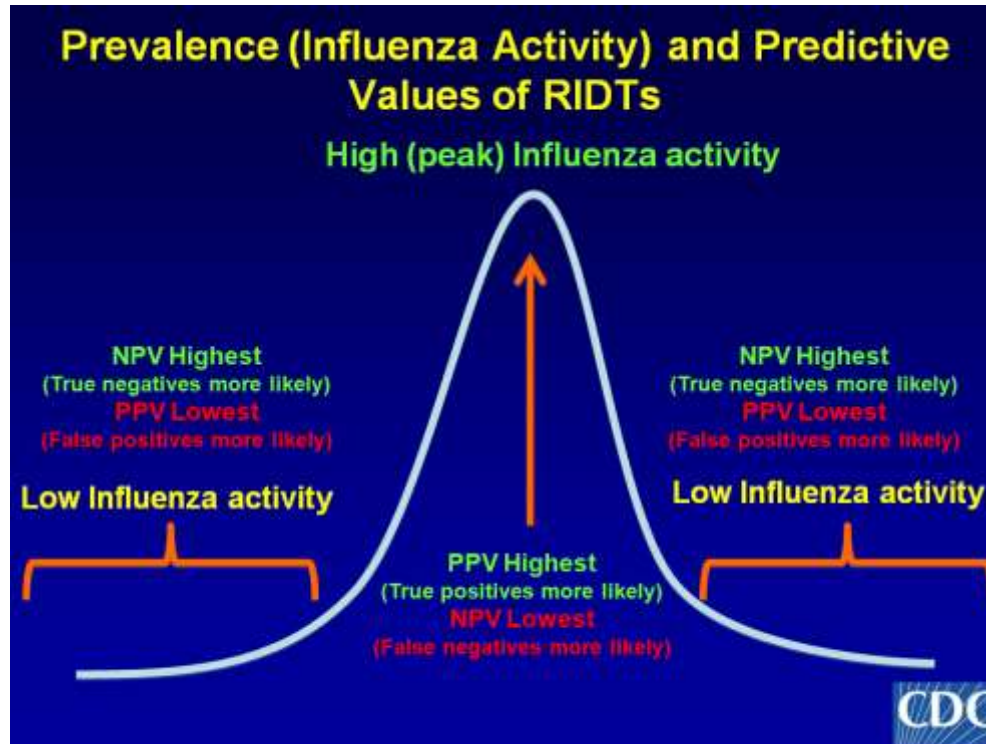
Sensitivity, specificity, positive and negative predicted values (PPV and NPV), positive and negative likelihood ratios (LR) of SOFIA<sup>®</sup> RSV tested among infants, in the pediatric ED

CI Confidence Intervals

<sup>a</sup>19 SOFIA<sup>®</sup> RSV tests have been excluded since confirmation by RT-PCR has not been done for technical reasons



# Valeurs prédictives dépendent de la prévalence



**Valeur prédictive positive (VPP)** : probabilité d'avoir la maladie si le test est positif

**Valeur prédictive négative (VPN)** : probabilité de ne pas souffrir de la maladie en cas de test négatif

# Interprétation du TDR grippe

Tenir compte :

- des performances du test
- de la situation épidémiologique
- de la suspicion clinique

Un résultat positif confirme l'influenza, en tout cas en période épidémique (bonne spécificité, faux positifs rare)

Un résultat négatif n'exclue pas l'influenza !

(sensibilité limitée des TDR, faux négatifs fréquents)

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).

➔ **Confirmer le diagnostic** et recherche étiologique élargie par tests moléculaires (plus sensibles, multiplex)

# Quel TDR choisir?



## Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis

Caroline Chartrand,<sup>a</sup> Nicolas Tremblay,<sup>b</sup> Christian Renaud,<sup>a,c</sup> Jesse Papenburg<sup>d,e</sup>



Journal of Hospital Infection 89 (2015) 314e318

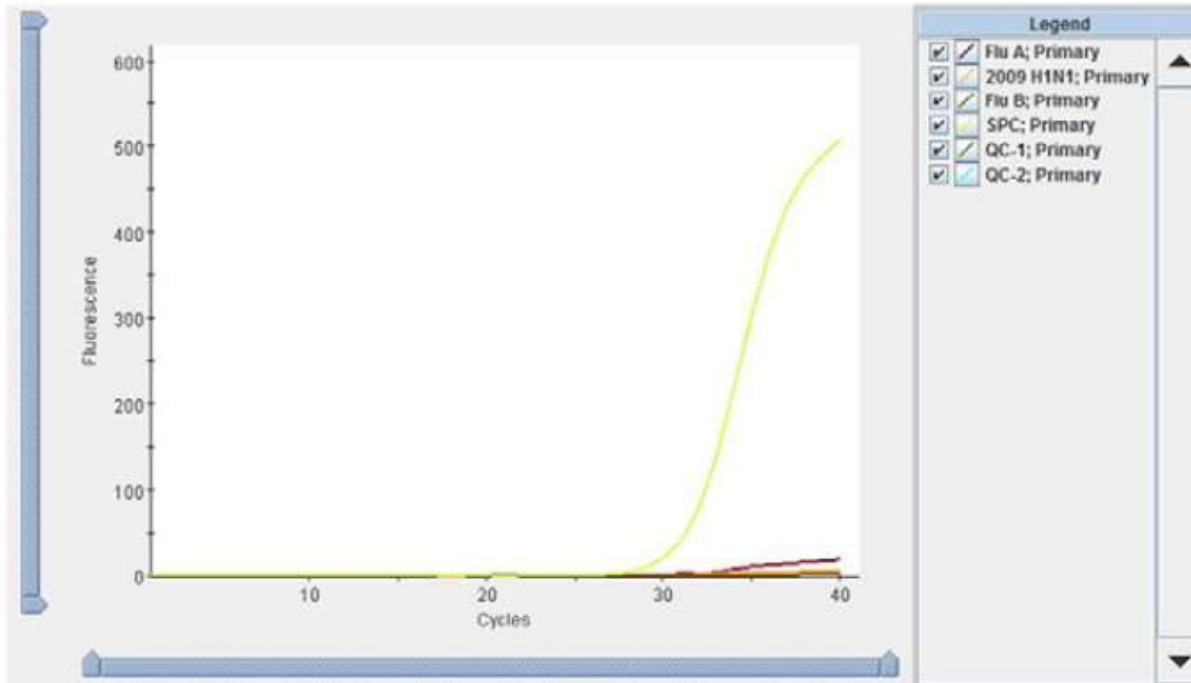
[https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique\\_pro\\_sante\\_publicque/les\\_cnr/trod-grippe-france-2017-21-09-2017.pdf](https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_pro_sante_publicque/les_cnr/trod-grippe-france-2017-21-09-2017.pdf)

# Caractéristiques

	<b>TDR</b>	<b>Test moléculaire rapide</b>
<b>Sensibilité</b>	Moyen	Très bonne
<b>Spécificité</b>	Bonne	Un peu meilleur
<b>Temps</b>	min	<2h
<b>Cout</b>	€	€€ - €€€€
<b>Particularité</b>		Multiplex (approche syndromique)
<b>Equipement</b>	Souvent non	Oui
<b>Manipulation</b>	Très simple	Relativement simple
<b>Au lit du malade</b>	Oui	Possible +/- Attention : formation, pré-analytique

# Interprétation automatique

N'est pas sans problèmes ...rester critique



Résultat automate:  
**Négative**

Résultat autre  
technique:  
**Positive**

Necessity to critically review the automatic results of the Xpert Flu assay

Ilka Engelmann\*, Enagnon Kazali Alidjinou, Mouna Lazrek, Anny Dewilde, Didier Hober

*Univ Lille, Faculté de Médecine, CHU Lille, Laboratoire de Virologie EA3610, F-59000 Lille, France*

# Conclusions

- Pourquoi un diagnostic virologique?  
Intérêt individuel ou collectif
- Quel diagnostic ? (Performance du test, urgence, etc.)
  - TDR (au lit du malade)
  - Test moléculaire rapide
  - (RT) PCR multiplex
- Interprétation : tenir compte des limites du test  
(sensibilité limitée des TDRs, beaucoup de faux négatifs)
- Confirmer le diagnostic par une autre technique plus performante

# Perspectives

- Approche syndromique et tests moléculaires rapides multiplex vont changer le diagnostic virologique (microbiologique)
- Impact maximal sur la prise en charge du patient si fait 7j/7 et 24h/24
- Où et qui : Au lit du malade vs au laboratoire ?
- Algorithme (période épidémique) :  
TDR puis test moléculaire multiplex ?