

L'utilisation de tests rapides dans la surveillance de la grippe : l'expérience Suisse et les recommandations de EISS

Y. Thomas, L. Kaiser, W. Wunderli, au nom du Groupe de travail EISS* sur les tests rapides

National Centre of Influenza, Central Laboratory of Virology, University Hospital of Geneva, Genève, Suisse

La surveillance nécessite du temps pour l'analyse des données et la communication auprès des médecins. Afin de réduire ce délai, un nouveau système de surveillance basé sur l'utilisation d'un test rapide a été évalué. La spécificité élevée de ce test et la rapidité d'obtention des résultats en font un outil attractif pour la surveillance des épidémies de grippe en médecine de ville. Une surveillance de ce type a été réalisée dans plusieurs pays dont la Suisse. Les données obtenues en Suisse sur quatre saisons différentes – entre 1999 et 2003 – ont été analysées. L'hétérogénéité en termes d'intensité et de types de souches détectées au cours de ces saisons ont permis une évaluation efficace. Comparé à la culture cellulaire, le gain moyen de temps avec un test rapide était de neuf jours. Par ailleurs, la formation des participants à l'utilisation du test s'est avérée essentielle pour assurer la qualité d'un tel système de surveillance. A l'issue de cette évaluation, une déclaration sur l'utilisation des tests rapides dans la surveillance de la grippe a été soumise et acceptée par les membres de EISS. Parmi les recommandations formulées, celle d'utiliser les données de tests rapides, fournissant des informations complémentaires à celles des réseaux de surveillance classiques, comme système « d'alerte précoce » d'un changement de l'activité grippale.

L'impact des épidémies de grippe sur la santé publique est important et souvent sous estimé (1). La surveillance de cette maladie est essentielle et comporte généralement deux approches différentes. En premier lieu, la surveillance clinique basée sur les déclarations hebdomadaires des médecins sentinelle des consultations pour syndrome grippal (SG). Ces données fournissent des informations sur l'intensité des épidémies. Ensuite, la surveillance virologique basée sur les données obtenues par une sélection des médecins qui prélèvent des échantillons naso-pharyngés pour recherche du virus chez les patients présentant des SG. La présence du virus de la grippe est détectée par culture cellulaire combinée à un test d'immunofluorescence ou une PCR. La détection du virus révèle les caractéristiques antigéniques des souches en circulation. Ces informations contribuent au choix de la composition du vaccin anti-grippal et permettent une détection précoce des nouveaux variants. Pour souligner l'importance d'une telle surveillance, l'OMS a poussé les états membres à renforcer la surveillance nationale et les capacités des laboratoires afin d'être mieux préparés aux épidémies et aux pandémies (2). En réponse à ces recommandations, le Programme européen de surveillance de la grippe (European Influenza Surveillance Scheme - EISS, <http://www.eiss.org>) a été créé pour augmenter la sensibilité des systèmes d'alerte précoce existants et faciliter la communication entre les réseaux européens, partager et échanger les données épidémiologiques, virologiques et cliniques de la grippe (3-6).

Un autre aspect de la surveillance est la transmission aux médecins généralistes d'informations sur les épidémies ainsi que l'aide au diagnostic et à la décision thérapeutique. Dès lors que l'épidé-

The use of near patient tests in influenza surveillance: Swiss experience and EISS recommendations

Y. Thomas, L. Kaiser, W. Wunderli, on behalf of EISS Task Group* on Near Patient Test

National Centre of Influenza, Central Laboratory of Virology, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland

Surveillance requires time for analysis and for the communication to physicians. In order to reduce this delay, a new surveillance system based on the use of a near patient test (NPT) has been evaluated. The high specificity of NPT together with the rapidity in obtaining the results, make these tests attractive for surveillance of influenza epidemic in community practice. Such surveillance has been used in several countries including Switzerland. Four different seasons - between 1999 and 2003 - of this type of surveillance experienced in Switzerland have been analysed. The heterogeneity in terms of intensity and type of strains detected during these four epidemics seasons allowed an efficient evaluation. The average gain of time with NPT compared to cell culture was nine days. Furthermore, training of participants appeared to be essential to assure the quality of the surveillance system. A statement on the use of NPTs for influenza surveillance has finally been endorsed by EISS members. Included are recommendations that the network should use the NPTs data, which provides additional information to the classical surveillance systems, as an "early warning" system of a change in influenza activity.

The impact of influenza epidemics on public health is important, and in general, underestimated (1). Surveillance of this illness is essential and is usually composed of two different approaches. First, clinical surveillance is based on weekly reports of consultations for influenza-like illness (ILI) by sentinel practitioners. These data provide information on the intensity of the epidemics. Second, virological surveillance is based on a selection of practitioners who take nasopharyngeal swabs from patients presenting with ILI for virus isolation. The presence of influenza virus is detected by cell culture combined with immunofluorescence reaction or polymerase chain reaction (PCR). Virus detection reveals the antigenic characteristics of the circulating strains. This information contributes to the choice of influenza vaccine composition, and allows early detection of new variants. To stress the importance of such surveillance, WHO has urged member states to contribute to Europe-wide heightened preparedness for epidemics and pandemics by strengthening national surveillance and laboratory capacity (2). In response to this, the European Influenza Surveillance Scheme (EISS, <http://www.eiss.org/>) was set up to increase the sensitivity of existing early warning systems and facilitate communication between European Networks, by sharing and exchanging epidemiological, virological, and clinical information on influenza (3-6).

Another aspect of the surveillance is to provide general practitioners with information on epidemics and thus assist their diagnostic and therapeutic decisions. Clinical diagnosis

mie est confirmée dans la population, le diagnostic clinique de la grippe est correct dans 65-85 % des cas (7).

La surveillance nécessite du temps pour analyser les données et les communiquer aux médecins. Il peut s'écouler plusieurs jours entre la détection d'une augmentation significative de l'activité grippale et le moment où l'information est transmise aux médecins. Afin de réduire ce délai, une nouvelle approche a été étudiée au cours des quatre dernières années. Ce nouveau système est basé sur l'utilisation d'un test rapide, couplé à la déclaration des consultations médicales pour SG.

Plusieurs tests pour détection de l'antigène du virus de la grippe en moins de 30 minutes sans recours à un matériel sophistiqué sont disponibles sur le marché. La meilleure sensibilité de ces tests a été évaluée à environ 80-85 % (8-12) comparé à la culture cellulaire, et toute utilisation pour un diagnostic individuel doit donc être réalisé avec prudence. En revanche, leur spécificité est élevée (environ 95 %) (8-12). Cette spécificité, de même que la rapidité d'obtention des résultats font de ces tests un outil attractif pour la surveillance des épidémies de grippe en médecine de ville. Ces techniques ont été utilisées dans plusieurs pays, notamment, en France, Allemagne, Italie, Pologne, Hawaii et Suisse (13-15).

Cet article présente les résultats de quatre années de ce type de surveillance en Suisse. Une amélioration de la surveillance a été obtenue grâce à une formation, également décrite dans cet article. Sur la base de cette expérience, la Suisse a été chargée au nom de EISS de mettre en place un groupe de travail composé d'experts des autres pays européens. L'objectif du groupe était d'évaluer ce nouveau système de surveillance comme système d'alerte précoce. Une déclaration sur l'utilisation des tests rapides dans la surveillance de la grippe a été émise et est communiquée dans cet article.

Matériel et méthodes

Surveillance clinique

Entre 1999 et 2003, 150 à 250 médecins ont déclaré chaque semaine la morbidité due au syndrome grippal (SG) au Bureau fédéral de santé publique. Le taux des consultations pour SG a été calculé d'après ces déclarations.

La surveillance avec les tests rapides

Le test rapide de la grippe A/B (Roche Diagnostics) non commercialisé a été utilisé. Il permet la détection rapide du virus de la grippe. Il consiste en une analyse immunochromatographique qui détecte sans les distinguer la présence des virus A et B. Comparé à la culture cellulaire, ce test a une sensibilité de 77,4 % et une spécificité de 93 % (16).

Cent cinquante à 200 participants sentinelle ont reçu, par saison, un kit du test rapide de la grippe A/B. Les participants étaient en majorité des médecins généralistes et quelques-uns étaient pédiatres. Une recherche des antigènes de la grippe à partir de prélèvements pharyngés a été réalisée chez tous les patients présentant des SG. Bien que les critères de sélection étaient identiques pour les deux méthodes, aucun prélèvement n'a été soumis aux deux tests (test rapide et culture de cellules) simultanément pour détecter le virus de la grippe. Le nombre de tests et les résultats étaient communiqués chaque jour par les médecins à notre laboratoire, le Centre national de la grippe. Les informations ainsi recueillies étaient alors communiquées deux fois par semaine aux participants sentinelle via un site internet (<http://www.influenza.ch>). ➤

of influenza is correct in 65-85% of the cases when the epidemic is confirmed in the community (7).

Surveillance requires time for data analysis and communication to physicians. It can take several days from the detection of a significant increase of influenza activity to the day the information is communicated. In order to reduce this delay, a new approach has been tested in the past four years. This new system is based on the use of a near patient test (NPT), together with the declaration of medical consultation for ILI.

Several commercial products are available for the detection of influenza virus antigen in less than 30 minutes and do not require any sophisticated materials. The highest sensitivity of these tests was evaluated around 80-85% (8-12) of the cell culture sensitivity and so their use for individual diagnosis should be considered with caution. In contrast, the highest specificity of these tests was quite high (around 95%) (8-12). This specificity, together with the speed with which the result is obtained, make NPT an attractive tool for the surveillance of influenza epidemic in community practice. Such techniques have been used in several countries as in France, Germany, Italy, Poland, the United States (Hawaii) and Switzerland (13-15).

Results of this type of surveillance in Switzerland obtained over four years are reported here. An enhancement of the surveillance was obtained through training which is explained in this article too. Because of this, on behalf of EISS, Switzerland was put in charge of organising an expert task group made up of members from other European countries. The objective of the group was an evaluation of this new surveillance network as an early warning system. A statement on the use of NPTs for influenza surveillance was produced and is communicated in the present article.

Material and methods

Clinical surveillance

On a weekly basis between 1999 and 2003, 150 to 250 physicians notified the Federal Office of Public Health of morbidity due to influenza-like illness (ILI). Based on these reports, the rate of consultations for ILI was calculated.

NPTs surveillance

The influenza A/B Rapid Test NPT (Roche Diagnostics) was used, which is not a commercial test. It enables rapid detection of the influenza virus. The test consists of an immunochromatographic assay that will detect the presence of both Influenza A and influenza B viruses without distinguishing between them. This test has 77.4% sensitivity and 93% specificity of cell culture (16).

Between 150 and 200 sentinel participants per season were provided with an influenza A/B Rapid Test kit. Most participants were general practitioners, and some were paediatricians. Patients with ILI were screened for influenza antigens by obtaining a throat swab. Although selection criteria were the same for both methods, no patient simultaneously underwent NPT and cell culture for the detection of influenza virus. Practitioners communicated numbers and test results daily by fax to our laboratory, the National Influenza Centre. This information was collected and communicated twice a week to sentinel participants via a webpage (<http://www.influenza.ch>). ➤

Surveillance virologique

Un nombre restreint de participants sentinelle (fourchette 55-65) ont procédé à des prélèvements naso-pharyngés. Les échantillons étaient envoyés dans un milieu de transport à notre laboratoire où les virus de la grippe étaient détectés par culture cellulaire couplée à l'immunofluorescence. Le sous-typage était réalisé à l'aide du test d'inhibition par hémagglutination en utilisant des antiséras standards.

Les résultats étaient publiés sur la page d'accueil de notre site (<http://www.influenza.ch>) une fois par semaine pour la surveillance clinique et virologique, et deux fois par semaine pour la surveillance des tests rapides. Les critères utilisés par les médecins sentinelle pour identifier les patients présentant des symptômes grippaux étaient identiques pour les trois systèmes de surveillance.

Résultats

Surveillance avec le test rapide

La surveillance avec le test rapide a été menée pendant quatre saisons entre 1999 et 2003. Les caractéristiques des épidémies observées au cours de cette période sont résumées dans le tableau 1. Les saisons 2001 à 2003 étaient comparables. Le pourcentage des consultations médicales pour SG et le nombre de virus de la grippe détectés étaient associés. La nature des souches virales en circulation était la même, et était couverte par le vaccin anti-grippal. Les saisons 1999-2000 et 2000-2001 (quatre saisons) différaient cependant en termes d'intensité et de types de souches détectées, une hétérogénéité qui a permis une évaluation efficace du système.

Les résultats de surveillance des années 1999-2003 sont résumés dans le tableau 2. Comme indiqué, le nombre de participants a baissé au cours des quatre années. Le nombre de résultats positifs variait considérablement au cours des différentes saisons, de même que le pourcentage des résultats positifs. Ces observations font l'objet d'une discussion plus loin. Les données cliniques, microbiologiques et les données des tests rapides sont présentées dans la figure. Au cours des deux saisons 1999-2001, les profils de détection des virus et l'incidence clinique étaient similaires pour les deux systèmes (14). L'augmentation significative de la circulation du virus, le taux maximal de détection, et la baisse du nombre de virus détectés par les deux systèmes étaient observés systématiquement au cours de la même semaine, ou avec un décalage d'une semaine.

La date de disponibilité des résultats a été analysée. Pour la culture cellulaire, les résultats étaient disponibles au bout de 11 jours (± 3 jours). Cela comprend sept jours de culture cellulaire plus quatre jours pour l'immunofluorescence et la

Virological surveillance

A restricted number of sentinel participants (range 55-65) took nasopharyngeal swabs. Samples were sent in transport medium to our laboratory where influenza viruses were detected by cell culture combined with immunofluorescence. Sub-typing was done by a haemagglutination inhibition test using standard antisera.

Results were published on our webpage (<http://www.influenza.ch>) once a week from the clinical and virological surveillance and twice per week from the NPTs surveillance. Criteria used by the sentinel practitioners to detect patients with influenza-like illness were the same for the three different surveillance systems.

Results

Surveillance with near patient test

Surveillance using the near patient test was conducted during four seasons between 1999 and 2003. Characteristics of the epidemics observed during that period are summarised in Table 1. Seasons between 2001 and 2003 were comparable.

The percentage of medical consultations for ILI and the number of influenza viruses detected were found to be related. The nature of viral strains that circulated were the same and were covered by influenza vaccine. However, the 1999-2000 and 2000-2001 seasons were rather different as concerns the intensity and types of strains detected. The heterogeneity of the different epidemics (four seasons) allows an efficient evaluation of the system.

Results of the surveillance between 1999 and 2003 are summarised in Table 2. As shown, the number of participants has decreased over the four years. The number of positive results also varied considerably during the different seasons, as did the percentage of positive results which will be discussed later.

Clinical, laboratory, and NPT data are shown in figure 1. The two seasons from 1999 to 2001 showed similar patterns for the two virus detection systems and the clinical incidence (14). The significant increase of the virus circulation, the maximal rate of detection, and the decrease in the quantity of viruses detected by the two systems were systematically observed in the same week, or with a difference of one week.

The time when test results were made available was analysed. For cell culture, results were available after 11 days (± 3 days). This includes seven days needed for cell culture and four additional days needed for

Tableau 1 / Table 1				
Caractéristiques de la saison grippale, 1999-2003, Suisse / Characteristics of the influenza season, 1999 - 2003, Switzerland				
	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003
Souches / Strains	A (H3N2)	A (H1N1)	A (H3N2), B	A (H3N2), B
SG max. / ILI max. (%)	7.5	3.3	3.2	4.34
Durée (semaines) / Duration (weeks)	8	5	8	8
Intensité / Intensity	Elevé / High	Modéré / Moderate	Modéré / Moderate	Modéré / Moderate

Tableau 2 / Table 2				
Nombre de participants, de tests rapides et de résultats pour les quatre dernières saisons grippales, 1999-2003, Suisse / Number of participants, NPT tests done and results for the four last influenza seasons, 1999-2003, Switzerland				
	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003
Participants	184	145	111	114
Prélèvements / Samples	2423	1659	1597	2463
Prélèvements positifs / Positive samples (%)	663 (27.4)	197 (11.9)	303 (19)	352 (14.3)

communication hebdomadaire (14). Les résultats des taux de consultations pour SG de la semaine précédente étaient généralement disponibles le mardi (délai de 4-5 jours). Pour le test rapide, 95 % des résultats arrivaient au bout de deux jours. Avec deux mises à jour hebdomadaires du site Internet, les résultats des tests rapides étaient obtenus en moyenne neuf jours plus tôt que ceux de la culture cellulaire.

Formation

Pour améliorer la qualité des résultats obtenus par les médecins généralistes avec les tests rapides, une formation a été organisée pendant deux jours consécutifs au début de chaque saison. Cette formation consistait à envoyer trois prélèvements témoins anonymes aux participants : un négatif, deux positifs (un faible et un fort). Une protéine virale était utilisée comme témoin positif. Les résultats sont présentés dans le tableau 3. En 2001-2002, seuls 45 % des médecins avaient trouvé la bonne combinaison de résultats avec les trois témoins, 37 % n'avaient détecté que le témoin positif élevé, et 18 % n'avaient détecté aucun des prélèvements positifs. Les participants qui n'avaient pas trouvé la bonne combinaison ont reçu de nouveaux échantillons pour refaire le test. En 2003, le taux de participants ayant trouvé la bonne combinaison a augmenté, atteignant 92 %. Six pour cent n'avaient pas détecté le témoin faible positif, et 2 % n'avaient détecté aucun témoin positif. L'utilisation des tests rapides a donc été mieux maîtrisée la seconde année. Cette formation est visiblement nécessaire, et hautement recommandée pour chaque nouveau participant afin d'assurer la qualité du système de surveillance.

immunofluorescence and for the weekly communication (14). Results of the ratio of consultations for ILI from the previous week were in general available on Tuesdays (4-5

days delay). Using the NPT, 95% of the results arrived within two days. With two weekly updates of our website, results using the NPT were obtained an average of nine days faster than those obtained by cell culture.

Training

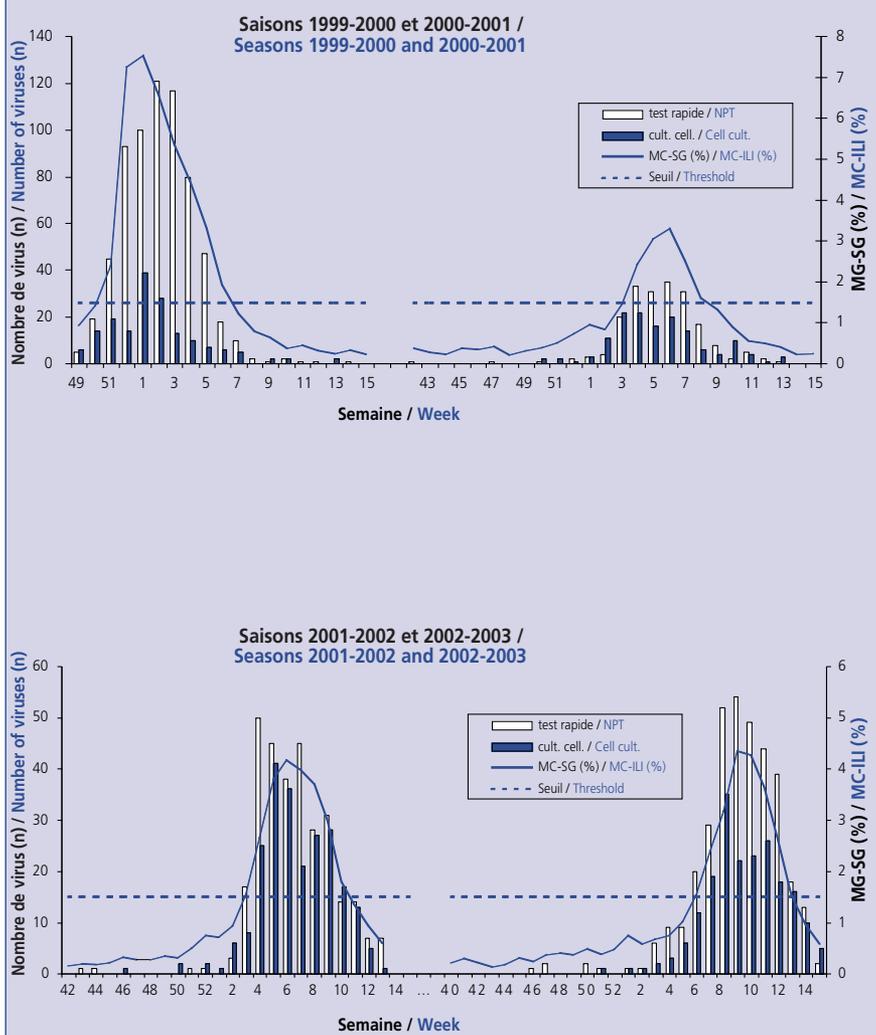
To enhance the quality of results obtained with the NPT by the general practitioners, training was organised in two consecutive years at the beginning of the season. This training consisted of sending three anonymised control samples to the participants: one negative, one weak and one strongly positive. A viral protein was used as the positive control. Results are presented in Table 3. In 2001-2002, only 45% of physicians found the correct combination of results with the three controls. Thirty seven per cent detected only the strong positive control and 18% did not detect any of the positive samples. Every participant who did not find the correct combination received new samples to repeat the test. In 2002-03, the rate of participants who found the correct combination increased to 92%. Six per

cent did not detect the low positive and 2% did not detect any positive control. The NPT was therefore used much more correctly the second year. This training is obviously essential and is highly recommended for every new participant in order to assure the quality of the surveillance system.

Tableau 3 / Table 3
Résultats des formations réalisées pour les saisons 2001/02 et 2002/03 / Results of the training made for the 2001/02 and 2002/03 seasons.
N: nombre de participants à la formation / number of participants to the training; 1/3: pas de témoin positif détecté / no positive control detected; 2/3: témoin négatif et très positif détecté / negative and strong positive control detected; 3/3: combinaison exacte de témoins retrouvée / correct combination of controls found

		Résultats obtenus / Results obtained		
		3/3	2/3	1/3
2001/02	Nombre (n) / Number (n)	51	42	21
N=114	Ratio (%)	44.7	36.8	18.4
2002/03	Nombre (n) / Number (n)	109	7	2
N=118	Ratio (%)	92.4	5.9	1.7

Figure
Nombre de virus de la grippe détectés par semaine et taux de consultations pour SG (MC-SG %) /
Number of influenza viruses detected per week and ratio of consultations for ILI (MC-ILI %)



Déclaration élaborée et agréée par EISS

Un objectif majeur de EISS est d'augmenter la sensibilité et l'efficacité d'un système d'alerte précoce pour la surveillance des épidémies de grippe. A ces fins, le centre coordinateur EISS a désigné sept membres*, d'après leur expertise en virologie, en médecine clinique et en épidémiologie, pour former un groupe de travail dirigé par Yves Thomas. Ce groupe était chargé d'évaluer l'utilisation des tests rapides dans la surveillance de la grippe et son intégration dans le réseau EISS. De plus, un membre du Comité de pilotage de EISS était représenté dans le groupe de travail (John Watson). Une déclaration a été produite par le groupe après la réunion tenue le 29 novembre 2002 à Genève. Le texte final a été soumis et approuvé par tous les membres de EISS au cours d'une session plénière à Upsala, le 25 avril 2003 (tableau 4).

Discussion

La sensibilité du test rapide est plus faible que celle de la culture cellulaire et de la PCR. L'utilisation de ce test pour un diagnostic individuel présente donc peu d'avantages du fait de la difficulté d'interprétation en cas de résultat négatif. Cependant, la spécificité élevée de certains de ces tests (8,12,17) en fait un outil utile pour la surveillance de la grippe. Le point d'intérêt majeur de cette surveillance est la rapidité des informations sur les virus de la grippe en circulation, informations confirmées en moyenne neuf jours plus tard avec les systèmes de surveillance classiques (14). Ce gain de temps a été observé en Suisse au cours des quatre saisons, ainsi qu'en France (13) et à Hawaï (15). Cette détection rapide et la déclaration des virus de la grippe permettent aux autorités de santé publique de prendre les précautions nécessaires pour faire face à une épidémie et aider les médecins à confirmer leurs diagnostics de grippe (7). En conséquence, ces informations leur permettent un bon usage des antiviraux contre la grippe seulement au cours de la phase épidémique. L'utilisation de la PCR réduirait également les délais. Deux jours pour le transport et quelques heures pour la PCR sont nécessaires pour obtenir des résultats sur la présence d'agents viraux dans un prélèvement.

Au nom de EISS, un groupe de travail composé d'experts était chargé de l'évaluation de ce nouveau système de surveillance. Ils ont conclu que les tests rapides représentaient un outil précieux pour une alerte précoce lors d'un changement dans l'activité grippale. La déclaration produite devrait aider les pays désireux d'utiliser un tel système pour la surveillance des épidémies de grippe. Un point très important est qu'une surveillance avec les tests rapides ne doit pas affecter les systèmes de surveillance existants, utilisant les méthodes de détection classiques. La surveillance clinique et virologique basée sur la culture cellulaire est essentielle pour des raisons déjà mentionnées. La surveillance avec les tests rapides fournit des informations supplémentaires par rapport aux systèmes de surveillance classiques, et l'interprétation des résultats d'une telle surveillance devrait être réalisée en combinaison avec les résultats obtenus par les systèmes classiques.

L'avantage que représente la surveillance avec les tests rapides est qu'ils ne nécessitent pas d'équipement onéreux, ni d'infrastructure de laboratoire compliquée. Ces tests sont faciles à utiliser, et peuvent être réalisés chez n'importe quel médecin. De plus, les participants à ce nouveau réseau de surveillance ont déclaré être satisfaits d'avoir ces tests rapides dans leur cabinet, leur permettant une confirmation rapide de la présence du virus de la grippe en pratique de ville. L'utilisation des tests rapides permet également de confirmer un diagnostic. L'organisation d'un tel système ➤

Statement elaborated and approved by EISS

One major objective of EISS is to increase the sensitivity and efficiency of early warning system for the surveillance of influenza epidemic. To achieve this, the EISS coordination centre selected seven members* based on their virological, clinical, and epidemiological expertise to form a task group under the leadership of Yves Thomas. They were in charge of the evaluation of use of the NPTs in influenza surveillance and the subsequent integration into the EISS network. Additionally, one member of the EISS Steering Committee was represented in the Task Group (John Watson). A statement was produced by the task group after a meeting that occurred 29 November 2002 in Geneva. The final text has been submitted and endorsed by all the EISS members during a plenary lecture in Upsala on 25 April 2003 (Table 4).

Discussion

Sensitivity of the near patient test is lower than that of cell culture and PCR. So, the use of NPT for individual diagnosis is of limited benefit because in case of a negative result, interpretation is difficult. However, the high specificity of some of these tests (8,12,17) make them a valuable tool for the surveillance of influenza. The major point of interest of this surveillance is the speed with which information about circulation of influenza viruses can be obtained, information which is usually confirmed an average of nine days later using the classical surveillance systems (14). This time gain was observed in Switzerland during all four seasons, in France (13) and in Hawaii (15). This rapid detection and reporting of influenza viruses allows the public health services to take the necessary precautions for an epidemic and helps physicians to confirm their diagnoses of influenza (7). As a consequence, this information allows appropriate use of antiviral drugs against influenza only during the epidemic phase. The use of PCR would also reduce time in the surveillance of influenza. Two days for transport and several hours for the PCR analysis are necessary to obtain results about the presence of viral agent in a sample.

On behalf of EISS, a task group of experts was in charge of the evaluation of this new surveillance system. Their conclusions were that surveillance using the NPTs is a valuable tool for an early warning of a change in influenza activity. The statement produced should be helpful to countries that would like to use such a system for surveillance of influenza epidemics. A crucial point is that an existing surveillance system using classical detection methods should not be negatively affected by the surveillance with the NPTs. Clinical and virological surveillance based on cell culture are essential for the reasons already mentioned. Surveillance with the NPTs provides additional information. However, interpretation of the results of such surveillance should be made in combination with the results obtained with the classical systems.

One advantage is that surveillance with NPT requires neither expensive equipment nor the complicated infrastructure of a laboratory. Because these tests are easy to use, they can be performed in any physician's office. In addition, participants in this new surveillance network reported that they were very pleased to have the NPTs available in their offices, offering them the possibility of a rapid confirmation of the presence of influenza virus in their community practice. The use of the NPT could also enhance the accuracy of their diagnosis. Such ➤

Table 4/ Tableau 4

Déclaration de EISS sur l'utilisation des tests rapides dans la surveillance de la grippe / EISS statement on the use of Near Patient Tests (NPTs) for influenza surveillance

Remarques générales / General Remarks

Les tests rapides ne doivent pas affecter les systèmes de surveillance existants / NPTs should not negatively affect the existing surveillance systems
Les tests rapides ne doivent pas remplacer la surveillance virologique par l'isolement du virus / NPTs should not replace virological surveillance by virus isolation

1. Les tests rapides sont-ils un outil précieux pour la surveillance de la grippe ? /

Are NPTs a valuable tool for influenza surveillance?

Oui / Yes

Malgré leur sensibilité limitée / Despite its limited sensitivity

En dépit du fait qu'ils prennent plus de temps aux médecins généralistes / Despite the fact that it is more time-consuming for the general practitioners (GPs)

En dépit du fait qu'ils peuvent être sources de désagréments et de temps pour le patient / Despite the fact that it means additional discomfort and time for the patient

Les expériences précédentes ont montré la faisabilité d'une surveillance avec les tests rapides en médecine générale / Previous experience has demonstrated the feasibility of the NPTs for surveillance in general practice

La spécificité relativement élevée rend cet outil précieux dans la surveillance de la grippe / Relatively high specificity makes this tool valuable for influenza surveillance

Aucune infrastructure de laboratoire supplémentaire n'est nécessaire / No additional laboratory infrastructure is needed

Les résultats sont disponibles rapidement / The result is rapidly available

2. Valeur ajoutée potentielle des tests rapides dans la surveillance ? / Potential added value of the NPTs to surveillance?

'Alerte rapide' plus précoce lors d'un changement de l'activité grippale / Improved timeliness in the "early warning" of a change in influenza activity

Augmentation potentielle de la représentativité du réseau de surveillance / Potential increase of the representativeness of the surveillance network

Augmentation potentielle des informations virologiques sans surcharger le laboratoire de virologie / Potential increase in virological information without overloading the virological laboratory

En ciblant l'échantillonnage classique, les tests rapides peuvent améliorer l'efficacité de la surveillance virologique et le délai de détection de nouveaux variants /

By targeting classical sampling, it has the potential to enhance the efficiency of the virological surveillance and improve the timeliness of the detection of new variants

3. Comment recommander aux pays d'adopter les tests rapides comme partie intégrante d'un système national de surveillance ? /

How do we recommend that countries consider the adoption of NPTs as part of a national surveillance system?

L'utilisation des tests rapides dans la surveillance de la grippe est facultative et les coûts d'intégration au système de surveillance doivent être soigneusement évalués / The use of NPTs for influenza surveillance is optional and the cost of integrating these tests into the surveillance system must be carefully assessed

Ils ne doivent pas affecter le système de surveillance classique en réduisant le nombre de prélèvements recueillis pour détecter et isoler les virus respiratoires / It should not negatively affect the classical surveillance system by reducing the number of swabs collected for the detection or isolation of respiratory viruses

Ils ne doivent pas être les seuls outils de surveillance virologique / It should not be the only virological surveillance tool

Le médecin qui réalise les tests rapides doit également fournir les données cliniques / The practitioner carrying out the NPTs should also supply the clinical data

En début et en fin de saison, le médecin doit prélever des échantillons chez les patients positifs aux tests rapides pour culture cellulaire et/ou PCR /

At the beginning and end of the season, the practitioner should take swabs from patients who are positive by NPTs for cell culture and/or PCR testing

Les résultats des tests rapides ne doivent être interprétés qu'en combinaison avec les données virologiques cliniques et conventionnelles (culture et/ou PCR) / The results of NPTs should only be interpreted in combination with clinical and conventional (culture and/or PCR) virological data

L'expérience montre que des informations appropriées (informations générales sur la surveillance, critères pour les prélèvements, délais entre le début des symptômes et le prélèvement...) et une formation pratique (échantillonnage et maniement des tests) des médecins sont essentielles / Previous experience shows that appropriate information (general information on surveillance, swabbing criteria, delay between onset of symptoms and swabbing...) and practical training (swabbing and test handling) of the GPs are essential

Le contrôle qualité est un outil pour améliorer les performances des médecins généralistes / Quality control is a tool for improving the performance of the GPs

Un système distinct de surveillance par tests rapides doit être évité et les données de ces tests doivent être intégrées au système national de surveillance / A separate NPT surveillance system should be avoided and the NPT data should be integrated into the national surveillance system

4. Recommandations destinées à EISS sur l'utilisation des données des tests rapides comme système 'd'alerte précoce' lors d'un changement d'activité grippale / Recommendations on how EISS should use the NPTs data as an "early warning" system for a change in influenza activity

Les résultats des tests rapides ne doivent être interprétés qu'en combinaison avec les données virologiques cliniques et conventionnelles (culture et/ou PCR) / The results of NPTs should only be interpreted in combination with clinical and conventional (culture and/or PCR) virological data

Les résultats des tests rapides disponibles actuellement doivent être étudiés par les experts en charge du Bulletin électronique hebdomadaire /

The currently available results from NPTs should be considered by the experts in charge of the Weekly Electronic Bulletin

Le site internet de EISS doit être modifié pour recueillir les données des tests rapides / The EISS website should be modified in order to collect NPTs data

A l'heure actuelle, les données des tests ne doivent pas être mises à la disposition du public / For the moment, NPTs data should not be available in the public domain

Des études complémentaires sont nécessaires pour compléter l'évaluation de l'interprétation des données des tests rapides dans la surveillance /

Additional studies are needed to complete the evaluation of the interpretation of data from NPTs in surveillance:

- Etudes comparatives des tests rapides en médecine générale / Comparative studies of NPTs in general practice

- Comparaison de la sensibilité et de la spécificité des divers tests rapides / Comparison of the sensitivity and specificity of different NPTs

- Plus de résultats sur l'utilisation des tests rapides dans la surveillance de la grippe doivent être publiés / More results about the use of NPTs for influenza surveillance should be published

Genève, 29 novembre 2002 / Geneva, 29 November 2002

► de surveillance peut donc être facilement réalisée. En revanche, organiser un système de surveillance avec les tests rapides en parallèle aux systèmes existants requiert un supplément de coûts et d'énergie. Cet aspect ne devrait pas être négligé, et à cet égard, une analyse coût-bénéfice devrait être réalisée. Dans tous les cas, l'introduction de ce nouveau système de surveillance devrait rester facultative. La formation des médecins sentinelle à l'utilisation des tests rapides a été efficace. S'il faut mettre en place une telle surveillance, cette formation est hautement recommandée.

L'augmentation des informations virologiques est une autre valeur ajoutée potentielle de ce système. Un double prélèvement pourrait bien sûr être envisagé chez les patients dont les résultats des tests rapides sont positifs. Le second prélèvement pourrait être envoyé au laboratoire pour culture cellulaire. Des études supplémentaires sur le virus fourniraient des informations sur l'évolution des souches en circulation. Les périodes précédant et suivant la saison pourraient donner des indications prédictives sur les souches susceptibles de circuler la saison suivante.

Au cours des différentes saisons, le nombre de prélèvements positifs détectés par culture cellulaire et par tests rapides par semaine pourrait être comparé. Le pourcentage de prélèvements positifs détectés par les tests rapides est considérablement plus faible que celui obtenu par culture cellulaire. Cela indique qu'en utilisant les tests rapides, certains prélèvements positifs ne seront pas détectés en raison de la sensibilité globale plus faible de ces tests. L'hétérogénéité du réseau et de la participation des médecins pourrait expliquer ces différences. Ces résultats montrent que des études sont nécessaires pour compléter l'évaluation de l'utilité d'une surveillance avec des tests rapides. ■

► a surveillance scheme is easy to organise. However, organising a surveillance scheme with the NPTs on parallel with existing surveillance system requires additional expense of money and effort. This aspect should not be ignored and cost-benefit must be evaluated. In any case, the introduction of this new surveillance system should remain optional for the surveillance of influenza epidemic. Training the sentinel practitioners to use the NPTs improved their use of these tests. This training is highly recommended for the installation of such surveillance.

Another potential added value of this system is that it increases virological information. Indeed, a double swab could be planned for patients with a positive result detected with NPT. The second sample could then be sent to the laboratory for cell culture. Further studies on the virus would give information on the evolution of the strains circulating. The periods before and after the season could give predictive indications about the strain that might circulate during the following season.

During the different seasons, the number of positive samples detected with cell culture and with NPTs per week could be compared. However, the percentage of positive samples detected with the NPTs are considerably lower than the one observed with cell culture. This indicates that some positive samples will be missed because of the general lower sensitivity of such NPTs. The heterogeneity of the network and of the participation of physicians could contribute to such differences. These results show that additional studies are needed to complete the evaluation of the usefulness of surveillance with the NPTs. ■

Cet article a été rédigé au nom du Groupe de travail* EISS sur 'l'utilisation des tests rapides dans la surveillance de la grippe' / This paper was written on behalf of the EISS Task Group* on 'The use of NPTs for influenza surveillance'.

* **Membres du groupe de travail / Members of the Task group:** Aad Bartelds, Isabel Burckhardt¹, Anne Mosnier, Yves Thomas, John Watson, Sylvie van der Werf, Werner Wunderli (National Centre of Influenza, Switzerland).

¹ A participé à la réunion du groupe de travail mais non à la rédaction de la déclaration de EISS / Participated in the Task Group meeting but not in the writing of the EISS Statement

Remerciements / Acknowledgements

Ce travail résulte d'une collaboration entre le Réseau suisse de surveillance sentinelle, le Centre national pour la grippe et Roche-Pharma AG. Nous tenons à remercier tous les médecins sentinelle / This work was a collaboration between the Swiss Sentinel Surveillance Network, the National Centre of Influenza and Roche-Pharma AG. We would like to thank all the sentinel practitioners.

References

1. Akazawa M, Sindelar JL, Paltiel AD. Economic costs of influenza-related work absenteeism. *Value Health* 2003; **6**(2): 107-15.
2. WHO. Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. Fifty sixth world health assembly, 28 May 2003. Agenda item 14.14.
3. Uphoff H, Cohen JM, Fleming D, Noone A. Harmonisation of national influenza surveillance morbidity data from EISS: a simple index. *Euro Surveill* 2003; **8**: 158-164.
4. Paget WJ, Meerhoff TJ, Goddard NL. Mild to moderate influenza activity in Europe and the detection of novel A (H1N2) and B viruses during the winter of 2001-02. *Euro Surveill* 2002; **7**: 147-157.
5. Manuguera JC, Mosnier A on behalf of EISS. Surveillance of influenza in Europe from October 1999 to February 2000. *Euro Surveill* 2000; **5**: 63-68.
6. Zambon M. Sentinel surveillance of influenza in Europe 1997/98. *Euro Surveill* 1998; **3**: 29-31.
7. Cram P, Blitz SG, Monto A, Fendrick AM. Diagnostic testing for influenza: review of current status and implications of newer treatment options. *Am J Manag Care* 1999; **5**(12): 1555-61.
8. Hamilton MS, Abel DM, Ballam YJ, Otto MK, Nickell AF, Pence LM, Appleman JR, Shimasaki CD, Achyuthan KE. Clinical evaluation of the ZstatFlu-II test: a chemiluminescent rapid diagnostic test for influenza virus. *J Clin Microbiol* 2002; **40**: 2331-4.
9. Schultze D, Thomas Y, Wunderli W. Evaluation of an optical immunoassay for the rapid detection of influenza A and B viral antigens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; **20**: 280-3.
10. Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods. *J Clin Microbiol*. 1999; **37**: 3971-4.
11. Kaiser L, Briones MS, Hayden FG. Performance of virus isolation and Directigen Flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. *J. Clin. Virology* 1999; **14**: 199-197.
12. Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM. Evaluation of diagnostic tests for influenza in a pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 2002; **21**: 193-6.
13. Mosnier A, Sauvage-Belleau A, Burckardt/Batista I, Luciani J, Valette M, Cohen JM, Grog I. Influenza surveillance with classic and rapid tests, the experiment of French GROG network in Rhône-Alpes. Abstract P-W1-14, p 56, The first European influenza conference, St Julians, Malta, 20-23 October 2002.
14. Wunderli W, Thomas Y, Mueller DA, Dick M, Kaiser L. Rapid antigen testing for the surveillance of influenza epidemics. *Clin Microbiol Infect* 2003; **9**: 295-300.
15. Effer PV, Ieong MC, Tom T, Nakata M. Enhancing public health surveillance for influenza virus by incorporating newly available rapid diagnostic tests. *Emerg Infect Dis*. 2002; **8**: 23-8.
16. Kraft M, R. Heckler, J. Klepp, C. Metzger, J. Steinbiss, W. Wunderli. Multicenter evaluation of a new influenza A/B rapid test. Program and abstracts of the third annual meeting of ESCV, Budapest, Hungary. Budapest: *European Society for Clinical Virology*, **199**: 85.
17. Harnden A, Brueggemann A, Shepperd S, White J, Hayward AC, Zambon M, Crook D, Mant D. Near patient testing for influenza in children in primary care: comparison with laboratory test. *BMJ*. 2003; **326**: 480.