



Rx Only

cobas[®] ADV/hMPV/EV-RV UC

**Test qualitatif sur acides nucléiques
à utiliser avec les cobas[®] 6800/8800 Systems**

Pour une utilisation en diagnostic *in vitro*

cobas[®] ADV/hMPV/EV-RV UC	P/N: 09555625190
cobas[®] ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit	P/N: 09555595190
cobas omni Utility Channel Reagent Kit	P/N: 09052011190
cobas[®] Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190

Table des matières

Usage prévu	4
Résumé et explication du test.....	4
Réactifs et matériel	7
Réactifs et contrôles cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC.....	7
Réactifs cobas omni pour préparation des échantillons.....	9
Conditions de manipulation et de stockage des réactifs	10
Matériel supplémentaire nécessaire.....	11
Instruments et logiciels nécessaires	11
Précautions et conditions de manipulation	12
Avertissements et précautions.....	12
Manipulation des réactifs.....	13
Bonnes pratiques de laboratoire.....	13
Prélèvement, transport et conservation des échantillons	14
Prélèvement d'échantillons	14
Transport et conservation	14
Instructions d'utilisation	14
Notes de procédure	14
Exécution du test cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC.....	15
Préparation de la cassette de réactifs.....	16
Préparation des échantillons et des contrôles	17
Définition de demandes de tests.....	18
Résultats	18
Contrôle qualité et validité du run et des résultats	18
Interprétation des résultats	19
Limites du test.....	20

Évaluation des performances non cliniques 21

Caractéristiques clés des performances	21
Limite de détection (LoD)	21
Précision intra-laboratoire	22
Reproductibilité	22
Inclusivité.....	23
Spécificité analytique (réactivité croisée et interférence microbienne)	24
Substances interférentes.....	25
Co-infection (interférence compétitive).....	25

Évaluation des performances cliniques 26**Informations supplémentaires 27**

Caractéristiques clés du test	27
Symboles.....	28
Assistance technique.....	29
Fabricant et importateur	29
Marques commerciales et brevets	29
Copyright.....	29
Références.....	30
Révision du document.....	31

Usage prévu

Le test qualitatif sur acides nucléiques **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC à utiliser avec le **cobas omni** Utility Channel sur les **cobas**® 6800/8800 Systems est un test multiplex de réaction en chaîne par polymérase (PCR) après transcription inverse en temps réel automatisé pour la détection qualitative et la discrimination *in vitro* rapides de l'adénovirus (ADV), du métapneumovirus (MPVH) et de l'entérovirus/rhinovirus (EV-RV) humains dans des échantillons nasopharyngés prélevés sur écouvillons chez des patients présentant des signes et symptômes d'infection respiratoire.

Les résultats du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC doivent être interprétés en tenant compte de toutes les données cliniques, épidémiologiques et de laboratoire pertinentes. Les résultats négatifs n'excluent pas définitivement une infection virale et ne devraient pas constituer le seul critère sur lequel fonder une décision de traitement ou de prise en charge du patient. Inversement, les résultats positifs n'écartent pas une infection bactérienne ni une co-infection par d'autres virus. Il est possible que l'agent détecté ne soit pas la cause précise de la maladie.

Le test qualitatif sur acides nucléiques **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC à utiliser avec le **cobas omni** Utility Channel sur les **cobas**® 6800/8800 Systems est destiné à être utilisé par des professionnels de santé dans le contexte d'un laboratoire clinique.

Résumé et explication du test

Contexte

L'infection des voies respiratoires aiguë est l'affection la plus courante dans le monde, tous âges ou sexes confondus¹ et il s'agit de la deuxième cause de décès chez les enfants âgés de moins de 5 ans.² L'identification rapide des virus respiratoires communs autres que le virus Influenza et le virus SARS-CoV-2 permet de prévenir les mesures de surveillance, d'isolation, de traitement et d'hospitalisation coûteuses.

Les adénovirus humains sont des virus non-enveloppés à nucléocapside icosaédrique comportant un génome d'ADN bicaténaire. Actuellement, huit sous-groupes ont été identifiés (A-G).³ Les adénovirus sont anormalement stables en présence d'agents chimiques ou physiques et dans des conditions de pH indésirables, permettant leur survie prolongée en dehors de l'organisme et de l'eau. Les adénovirus se répandent principalement par l'intermédiaire des gouttelettes de salive. Ils sont présents dans le monde entier et sont généralement associés à des pathologies telles que la conjonctivite, la gastroentérite, l'éruption cutanée, les pathologies neurologiques et les infections respiratoires.⁴ Les symptômes de la maladie dépendent du tropisme tissulaire privilégié du virus. Par exemple, les adénovirus 40 et 41 appartenant au sous-groupe F sont à l'origine de la gastroentérite, généralement chez l'enfant.⁴ La kératoconjonctivite épidémique est associée aux sous-groupes D et E et les affections respiratoires généralement associées aux espèces B, C ou E.⁵ L'infection par les adénovirus est généralement contractée au cours de l'enfance et le virus peut rester latent dans le tissu lymphoïde humain pendant plusieurs années.³

Le métapneumovirus humain (MPVH) est un virus à ARN de la famille des paramyxovirus pouvant entraîner une affection des voies respiratoires supérieures et inférieures chez les personnes de tout âge, en particulier chez les enfants en bas âge, les personnes âgées et les personnes présentant un système immunitaire affaibli.⁶ Le MPVH est l'agent étiologique primaire responsable d'approximativement 5 à 10 % des hospitalisations d'enfants souffrant d'infections aiguës des voies respiratoires. L'infection initiale par le MPVH a généralement lieu au cours de la petite enfance, pouvant entraîner des bronchiolites et pneumonies, mais les réinfections sont communes tout au long de la vie. En raison de la croissance lente

du virus dans la culture de cellules, les méthodes moléculaires telles que le test RT-PCR sont les modalités diagnostiques privilégiées pour la détection du MPVH.⁶

Les rhinovirus (RV) et les entérovirus (EV) humains sont les premières causes d'infection chez l'humain. Ces deux picornavirus partagent la même organisation du génome, présentent des structures secondaires d'ARN fonctionnel similaires et sont classés dans le même genre en raison de leur forte homologie de séquence.⁷ Cependant, malgré leurs caractéristiques génomiques communes, ces deux groupes de virus présentent des caractéristiques phénotypiques différentes. *In vivo*, les rhinovirus se limitent aux voies respiratoires, sont à l'origine de plus de la moitié des infections des voies respiratoires supérieures et sont donc considérées comme faisant partie des agents infectieux les plus fréquents chez l'humain dans le monde.⁸ La plupart des cas d'infections aux RV sont des affections bénignes ne nécessitant aucun traitement dont les symptômes s'apparentent à ceux du rhume. Cependant, ces virus peuvent également entraîner une pneumonie sévère chez les patients âgés et immunodéprimés ainsi qu'aggraver tout cas de maladie pulmonaire obstructive chronique et d'asthme.⁸ Les entérovirus infectent principalement le tube digestif et peuvent se propager dans d'autres zones telles que le système nerveux central. Toutefois, certains entérovirus, tels que D68, affichent un tropisme respiratoire spécifique et présentent ainsi des propriétés similaires aux rhinovirus.⁹⁻¹¹

Pourquoi avoir recours aux tests PCR ?

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) en temps réel est une méthode d'amplification des acides nucléiques utilisée pour détecter des séquences d'ADN spécifiques obtenues après extraction et par transcription inverse de l'ARN. La technologie de PCR en temps réel permet une mesure rapide et spécifique de la présence de gènes issus de micro-organismes associés à des maladies infectieuses. L'un des principaux avantages de cette technologie est la combinaison de vitesse et de sensibilité inégalée par la détection d'antigène ou la culture virale.^{12, 13}

Explication du test

Le test cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC à utiliser avec le cobas omni Utility Channel sur les cobas® 6800/8800 Systems est un test multiplex de réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse en temps réel (RT-PCR) automatisé pour la détection qualitative et la discrimination *in vitro* rapides de l'ADV, du MPVH et de l'EV-RV humains dans des échantillons nasopharyngés prélevés sur écouvillons dans le système de milieu de transport universel (UTM-RT) Copan, le système de transport viral universel (UVT) BD™ ou équivalent. Le contrôle interne d'ARN, utilisé pour surveiller l'ensemble du processus de préparation et d'amplification des échantillons par PCR, est introduit dans chaque échantillon lors du traitement des échantillons. En outre, le test utilise des contrôles externes (un contrôle positif de titre faible et un contrôle négatif).

Principes de la procédure

Le test cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC à utiliser avec le cobas omni Utility Channel repose sur la préparation entièrement automatisée des échantillons (extraction et purification des acides nucléiques) suivie de l'amplification et de la détection par PCR. Les cobas® 6800/8800 Systems sont composés du module de chargement des échantillons, du module de transfert, du module de traitement et du module analytique. La gestion automatisée des données est réalisée par le logiciel cobas® 6800/8800 Systems, lequel attribue des résultats de test à l'ensemble des tests. Les résultats peuvent être consultés directement sur l'écran du système et imprimés sous forme de rapports.

Les acides nucléiques des échantillons de patient et des molécules de contrôle interne d'ARN (RNA IC) ajoutées sont extraits simultanément. L'acide nucléique est libéré par l'ajout de protéinase et de réactif de lyse à l'échantillon. L'acide nucléique libéré se lie à la surface des particules magnétiques de verre (silice) ajoutées. Les substances non liées et les

impuretés, telles que les protéines dénaturées, les débris cellulaires et les inhibiteurs potentiels de PCR sont éliminées lors des étapes de lavage suivantes, et l'acide nucléique purifié est séparé des particules magnétiques de verre à l'aide d'un tampon d'élution à température élevée. Les contrôles externes (positif et négatif) sont traités de la même manière pour chaque exécution du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC.

Le test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC contient les amorces et les sondes de virus ADV, MPVH et EV-RV utilisées conjointement avec le **cobas omni** Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2) et la cassette de 192 tests incluse dans le **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit. La cassette de 192 tests contient un contrôle interne reconnu par les amorces et les sondes spécifiques incluses dans le **cobas omni** Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2).

L'amplification sélective de l'acide nucléique cible dans l'échantillon et le contrôle positif est réalisée à l'aide d'amorces sens et antisens spécifiques au virus cible sélectionnées dans des régions conservées des gènes de l'ADV (précurseur de la protéine de capsid pVI et précurseur de la protéine terminale pTP), du MPVH (protéine de matrice) et de l'EV-RV (polyprotéine). L'amplification sélective du contrôle interne d'ARN s'effectue au moyen d'amorces sens et antisens non compétitives spécifiques à la séquence ne présentant aucune homologie avec le génome de l'ADV, du MPVH et de l'EV-RV. La cible amplifiée est détectée à travers le clivage de sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence spécifiques. Une enzyme ADN polymérase est utilisée pour l'amplification.

Le master mix préparé du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC contient des sondes de détection spécifiques à l'adénovirus, au métapneumovirus et à l'entérovirus/rhinovirus humains et à l'acide nucléique du contrôle interne d'ARN. Les sondes de détection spécifiques à l'ADV, au MPVH, à l'EV-RV et au contrôle interne d'ARN sont chacune marquées de fluorophores uniques servant de rapporteur. Les sondes possèdent également un autre fluorophore qui sert de quencher. Les signaux fluorescents des sondes intactes non liées à la séquence cible sont supprimés par un fluorophore quencher. Lors de l'étape d'amplification par PCR, l'hybridation des sondes à la matrice d'ADN monocaténaire spécifique entraîne un clivage de la sonde par l'activité exonucléase 5' à 3' de l'ADN polymérase, ce qui conduit à une séparation du fluorophore rapporteur et du fluorophore quencher et à la génération d'un signal fluorescent. À chaque cycle PCR, des quantités croissantes de sondes clivées sont générées et le signal cumulatif du fluorophore rapporteur augmente simultanément. Chaque fluorophore rapporteur est mesuré à des longueurs d'onde définies, permettant ainsi la détection et la discrimination simultanées de la cible amplifiée et du contrôle interne d'ARN. Le master mix comprend de la désoxyuridine triphosphate (dUTP) à la place de la désoxythymidine triphosphate (dTTP), incorporée dans l'ADN nouvellement synthétisé (amplicon). Tous les amplicons contaminants provenant de runs de PCR précédents sont détruits par l'enzyme AmpErase [uracil-N-glycosylase], laquelle est incluse dans le mélange PCR, lorsqu'il est chauffé au cours de la première étape de thermocyclage. Toutefois, les amplicons nouvellement formés ne sont pas détruits car l'enzyme AmpErase est désactivée une fois exposée à une température supérieure à 55 °C.

Réactifs et matériel

Le matériel fourni pour le test cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC est décrit dans le Tableau 1. Le matériel nécessaire mais non fourni est décrit dans les tableaux suivants : Tableau 2, Tableau 3, Tableau 4, Tableau 5 et Tableau 9.

Réactifs et contrôles cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC

Tout réactif ou contrôle non ouvert doit être stocké conformément aux recommandations décrites du Tableau 1 au Tableau 5.

Tableau 1 cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC (amorces et sondes)

Conserver à 2-8 °C

(P/N 09555625190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit 192 tests
ADV/hMPV/EV-RV UC PP	10 mM Tris, 0,1 mM EDTA, 0,09 % d'azoture de sodium, amorces en amont et en aval pour l'ADV, le MPVH, l'EV-RV, sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence spécifiques à l'ADV, au MPVH, à l'EV-RV	1 × 0,65 mL

Tableau 2 cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit

Conserver à 2-8 °C

(P/N 09555595190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit
ADV/hMPV/EV-RV UC (+) C	0,005 % v/v d'ADN d'ADV, de MPV et d'EV/RV synthétique dans 99,9 % m/v de diluent composé de 0,05 % m/v d'azoture de sodium, 20 µg/mL de Poly rA, 0,10 mM EDTA, 10 mM Tris, pH 8,0	16 mL (10 × 1,6 mL)

Tableau 3 cobas omni Utility Channel Reagent Kit (UC)

Conserver à 2-8 °C
(P/N 09052011190)

Réactifs	Ingrédients du réactif	Quantité par kit 192 tests
Cassette de 192 tests		
Solution de protéinase (PASE)	Tampon Tris, < 0,05 % EDTA, chlorure de calcium, acétate de calcium, 8 % de protéinase, glycérol EUH210 : Fiche de données de sécurité disponible sur demande. EUH208 : Contient de la subtilisine de <i>Bacillus subtilis</i> . Peut produire une réaction allergique.	22,3 mL
Contrôle interne d'ARN (RNA-QS)	Tampon Tris, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % de construction d'ARN encapsulé contenant des régions de séquence spécifiques aux amorces et à la sonde (ARN non infectieux dans le MS2 bactériophage), < 0,1 % d'azoture de sodium	21,2 mL
Tampon d'élution (EB)	Tampon Tris, 0,2 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle	21,2 mL
Réactif 1 de master mix (MMX-R1)	Acétate de manganèse, hydroxyde de potassium, < 0,1 % d'azoture de sodium	7,5 mL
Récipient vide R2 (EV R2)	Non applicable	1
Flacon de réactif 2 de master mix		
cobas omni Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2)	Tampon de tricine, acétate de potassium, < 18 % de sulfoxyde de diméthyle, glycérol, < 0,1 % de Tween 20, EDTA, < 0,12 % de dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % d'amorces sens et antisens de contrôle interne, < 0,01 % de sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence spécifiques au CI-ARN, < 0,01 % d'aptamère d'oligonucléotide, < 0,01 % d'ADN polymérase Z05D, < 0,1% d'enzyme (microbienne) AmpErase (uracil-N-glycosylase), < 0,1 % d'azoture de sodium	19,6 mL (2 × 9,8 mL)

Tableau 4 cobas® Buffer Negative Control Kit

Conserver à 2-8 °C
(P/N 09051953190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tampon Tris, < 0,1 % d'azoture de sodium, EDTA, < 0,002 % d'ARN Poly rA (synthétique)	16 mL (16 × 1 mL)

Réactifs cobas omni pour préparation des échantillons

Tableau 5 Réactifs **cobas omni** pour préparation des échantillons*

Réactifs	Ingrédients du réactif	Quantité par kit	Symboles de sécurité et avertissements**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Conserver à 2-8 °C (P/N 06997546190)	Particules magnétiques de verre, tampon Tris, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle, < 0,1 % d'azoture de sodium	480 tests	Non applicable
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Conserver à 2-8 °C (P/N 06997511190)	Tampon Tris, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle, < 0,1 % d'azoture de sodium	4 × 875 mL	Non applicable
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Conserver à 2-8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (m/m) de thiocyanate de guanidinium***, 5 % (m/v) de polidocanol***, 2 % (m/v) de dithiothréitol***, citrate de sodium dihydraté	4 × 875 mL	 DANGER H302 + H332 : Nocif en cas d'ingestion ou par inhalation. H314 : Provoque des brûlures de la peau et des graves lésions des yeux. H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. EUH032 : Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique. P273 : Éviter le rejet dans l'environnement. P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage/ un équipement de protection auditive. P303 + P361 + P353 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) : enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau. P304 + P340 + P310 : EN CAS D'INHALATION : transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer. Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. P305 + P351 + P338 + P310 : EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. P391 : Recueillir le produit déversé. 593-84-0 Thiocyanate de guanidinium 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol
cobas omni Wash Reagent (WASH) Conserver à 15-30 °C (P/N 06997503190)	Citrate de sodium dihydraté, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle	4,2 L	Non applicable

* Ces réactifs ne sont pas inclus dans le kit de test **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC. Voir la liste du matériel supplémentaire nécessaire (Tableau 8).

** Les mentions de sécurité du produit sont conformes en premier lieu au SGH de l'UE.

*** Substance dangereuse.

Conditions de manipulation et de stockage des réactifs

Les réactifs doivent être stockés et manipulés comme spécifié dans le Tableau 6 et le Tableau 7.

Lorsque les réactifs ne sont pas chargés sur les **cobas**® 6800/8800 Systems, ils doivent être stockés à la température spécifiée dans le Tableau 6.

Tableau 6 Stockage des réactifs (lorsque le réactif n'est pas sur le système)

Réactif	Température de stockage
cobas ® ADV/hMPV/EV-RV UC ^a	2-8 °C
cobas ® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit	2-8 °C
cobas omni Utility Channel Reagent Kit	2-8 °C
cobas ® Buffer Negative Control Kit	2-8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas omni Wash Reagent	15-30 °C

^a La cassette de réactifs préparée peut être conservée jusqu'à 7 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C avant sa première utilisation. Après sa première utilisation, merci de vous référer aux conditions de péremption du **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit dans le Tableau 7.

Les réactifs chargés sur les **cobas**® 6800/8800 Systems sont stockés à des températures appropriées et leur date de péremption est surveillée par le système. Les **cobas**® 6800/8800 Systems ne permettent l'utilisation des réactifs que si toutes les conditions indiquées dans le Tableau 7 sont remplies. Le système empêche automatiquement l'utilisation de réactifs périmés. Tableau 7 permet à l'utilisateur de comprendre les conditions de manipulation des réactifs appliquées par les **cobas**® 6800/8800 Systems.

Tableau 7 Conditions de péremption des réactifs appliquées par les **cobas**® 6800/8800 Systems

Réactif	Date de péremption du kit	Stabilité de kit ouvert	Nombre de runs possibles avec ce kit	Stabilité à bord (cumul du temps à bord, en dehors du réfrigérateur)
cobas omni Utility Channel Reagent Kit	Date non passée	90 jours à partir de la première utilisation	40 runs max.	40 heures max.
cobas ® Buffer Negative Control Kit	Date non passée	Non applicable ^a	Non applicable	10 heures max.
cobas omni Lysis Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement ^b	Non applicable	Non applicable
cobas omni MGP Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement ^b	Non applicable	Non applicable
cobas omni Sample Diluent	Date non passée	30 jours à partir du chargement ^b	Non applicable	Non applicable
cobas omni Wash Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement ^b	Non applicable	Non applicable

^a Réactifs à usage unique

^b Durée mesurée à partir du premier chargement du réactif sur les **cobas**® 6800/8800 Systems

Matériel supplémentaire nécessaire

Tableau 8 Matériel et consommables à utiliser sur les **cobas®** 6800/8800 Systems

Matériel	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Sac à déchets solides et réservoir à déchets solides ou Sac à déchets solides avec insert et kit tiroir à déchets solides	07435967001 et 07094361001 ou 08030073001 et 08387281001
Tubes secondaires cobas omni 13 × 75 (en option)	06438776001

Instruments et logiciels nécessaires

Le logiciel **cobas®** 6800/8800 et les fichiers d'analyse **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC doivent être installés sur le ou les instruments. Le serveur IG (Instrument Gateway) est livré avec le système.

Tableau 9 Instrumentation

Équipement	P/N
cobas® 6800 System (version mobile)	05524245001 et 06379672001
cobas® 6800 System (fixe)	05524245001 et 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Module de chargement des échantillons	06301037001
Instrument Gateway	06349595001
TWN3 Legic NFC USB (lecteur/enregistreur RFID)	07450460001
PC externe avec connexion à distance fourni par le client	N/A
Imprimante de codes à barres	N/A

Pour obtenir plus d'informations, veuillez consulter l'Assistance Utilisateur et/ou le guide de l'utilisateur des **cobas®** 6800/8800 Systems.

Remarque : contacter le représentant Roche local pour obtenir une liste détaillée de références de racks échantillons, racks pour embouts à filtre et plateaux de racks acceptés sur les instruments.

Précautions et conditions de manipulation

Avertissements et précautions

Comme pour le déroulement de tout test, de bonnes pratiques de laboratoire sont indispensables pour assurer la qualité de cette analyse. Du fait de la sensibilité élevée de ce test, il est indispensable d'éviter toute contamination des réactifs et des mélanges d'amplification.

- Destiné uniquement au diagnostic *in vitro*.
- L'utilisation de **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC en tant que test de dépistage de l'ADV, du MPVH et de l'EV-RV dans d'autres échantillons que les échantillons nasopharyngés sur écouvillons appariés n'a pas été évaluée.
- Tous les échantillons de patient doivent être manipulés comme s'ils étaient infectieux, conformément aux bonnes pratiques de laboratoire, telles que celles mentionnées dans Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories ainsi que dans le document M29-A4 du CLSI.^{14, 15} Seul le personnel expert dans la manipulation du matériel présentant un risque biologique et l'utilisation du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC et des **cobas**® 6800/8800 Systems doit effectuer cette procédure.
- Tout produit d'origine humaine doit être considéré comme potentiellement infectieux et doit être manipulé selon les précautions universelles. En cas d'éclaboussures, désinfecter immédiatement avec une solution fraîchement préparée contenant 0,5 % d'hypochlorite de sodium dans de l'eau distillée ou déionisée (eau de javel ménagère diluée à 1:10) ou suivre les procédures locales appropriées.
- Il est recommandé d'utiliser des pipettes stériles jetables et des embouts de pipetage sans nucléase. Utiliser uniquement les consommables nécessaires fournis ou indiqués afin d'assurer des performances de test optimales.
- Les fiches de sécurité (ou SDS pour Safety Data Sheets) sont disponibles sur demande auprès de votre représentant Roche local.
- Suivre rigoureusement les procédures et les directives fournies pour assurer le bon déroulement du test. Toute déviation des procédures et directives peut affecter les performances du test.
- Il existe un risque de faux positifs si la contamination croisée des échantillons n'est pas correctement contrôlée lors de la manipulation et du traitement des échantillons.
- Informez votre autorité locale compétente au sujet de tout incident grave pouvant survenir lors de l'utilisation de ce test.

Manipulation des réactifs

- Manipuler tous les réactifs, contrôles et échantillons selon les bonnes pratiques de laboratoire afin d'éviter une contamination croisée des échantillons ou des contrôles.
- Avant utilisation, inspecter visuellement la cassette de réactifs et les flacons, diluant, réactif de lyse et réactif de lavage pour détecter tout signe de fuite. En présence de fuite, ne pas utiliser ce matériel pour le test.
- Le **cobas omni** Lysis Reagent contient du thiocyanate de guanidine, un produit chimique dangereux. Éviter tout contact des réactifs avec la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas de contact, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Il existe sinon un risque de brûlure.
- Le test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC, le **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit, le **cobas**® Buffer Negative Control Kit, le **cobas omni** MGP Reagent et le **cobas omni** Specimen Diluent contiennent de l'azoture de sodium en tant que conservateur. Éviter tout contact des réactifs avec la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas de contact, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Il existe sinon un risque de brûlure. Si ces réactifs sont renversés, diluer avec de l'eau avant d'essuyer.
- Éviter tout contact entre le **cobas omni** Lysis Reagent, qui contient du thiocyanate de guanidine, et la solution d'hypochlorite de sodium (eau de javel). Le mélange peut produire un gaz extrêmement toxique.
- Jeter tout le matériel qui a été en contact avec les échantillons et réactifs conformément à la réglementation nationale, fédérale, régionale et locale.

Bonnes pratiques de laboratoire

- Ne pas pipeter à la bouche.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans les zones de travail désignées.
- Porter des gants de laboratoire, une blouse de laboratoire et des lunettes de protection lors de la manipulation d'échantillons et de réactifs. Afin d'éviter toute contamination des réactifs, il convient de changer de gants entre la manipulation d'échantillons et la manipulation de **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC kits, de **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kits, de **cobas omni** Utility Channel Reagent kits, de **cobas**® Buffer Negative Control kits et de réactifs **cobas omni**. Éviter la contamination des gants lors de la manipulation des échantillons et des contrôles.
- Bien se laver les mains après la manipulation d'échantillons et de réactifs de test, et après le retrait des gants.
- Nettoyer et désinfecter soigneusement tous les plans de travail du laboratoire avec une solution fraîchement préparée d'hypochlorite de sodium à 0,5 % dans de l'eau distillée ou déionisée (eau de javel ménagère diluée à 1:10). puis essuyer les surfaces avec de l'éthanol à 70 %.
- En cas d'éclaboussures sur le **cobas**® 6800/8800 Instrument, suivre les instructions de l'Assistance Utilisateur et/ou du guide de l'utilisateur des **cobas**® 6800/8800 Systems afin de nettoyer et de décontaminer correctement les surfaces du ou des instruments.

Prélèvement, transport et conservation des échantillons

Remarque : manipuler tous les échantillons et contrôles comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des agents infectieux.

Conserver tous les échantillons aux températures indiquées.

La stabilité des échantillons est affectée par les températures élevées.

S'assurer que les échantillons sont portés à température ambiante avant tout transfert dans un tube secondaire **cobas omni**.

Prélèvement d'échantillons

- Les échantillons nasopharyngés doivent être prélevés conformément à la technique de prélèvement standard avec des écouvillons floqués et placés immédiatement dans 3 mL d'UTM-RT, UVT ou équivalent.
- Consulter les instructions d'utilisation des dispositifs de prélèvement pour obtenir des informations sur les dangers.

Transport et conservation

- Le transport des échantillons collectés doit respecter toute réglementation en vigueur sur le transport d'agents étiologiques.
- Suite au prélèvement, les échantillons peuvent être stockés dans des tubes primaires jusqu'à 4 heures entre 15 et 25 °C, jusqu'à 3 jours entre 2 et 8 °C ou jusqu'à 30 jours entre -20 et -80 °C comprenant 3 cycles de congélation et décongélation maximum.

Instructions d'utilisation

Notes de procédure

- Le test est destiné à être utilisé exclusivement avec le **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC USAP de Roche.
- Ne pas utiliser **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit, **cobas®** Buffer Negative Control kit, **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC, **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit ou les réactifs **cobas omni** après leurs dates de péremption.
- Utiliser exclusivement les flacons UC MMX-R2 fournis avec la cassette de réactifs.
- Ne pas réutiliser les consommables. Ils sont destinés à un usage unique.
- S'assurer que les étiquettes à codes-barres des échantillons figurant sur les tubes échantillon sont visibles à travers les ouvertures latérales des racks d'échantillons. Se reporter au guide de l'utilisateur des **cobas®** 6800/8800 Systems pour consulter les spécifications relatives aux codes-barres appropriés et obtenir des informations supplémentaires sur le chargement des tubes échantillon.
- Se reporter à l'Assistance Utilisateur et/ou au guide de l'utilisateur des **cobas®** 6800/8800 Systems pour obtenir des informations sur la bonne maintenance des instruments.

Exécution du test cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC

Le test cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC peut être exécuté avec un volume d'échantillon requis minimal de 0,6 mL dans le tube secondaire **cobas omni** pour les échantillons prélevés dans de l'UTM-RT, UVT ou équivalent.

Figure 1 cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC : procédure de test

1	Se connecter au système Appuyer sur « Démarrer » pour préparer le système Demander des tests
2	Charger les réactifs et les consommables comme indiqué par le système : • Charger la cassette de réactifs spécifique au test • Charger les cassettes de contrôles • Charger les embouts de pipette • Charger les plaques de traitement • Charger le réactif MGP • Charger les plaques d'amplification • Recharger le diluant d'échantillons • Recharger le réactif de lyse • Recharger le réactif de lavage
3	Charger les échantillons sur le système : • Charger les racks d'échantillons et les racks pour embouts bouchés dans le module de chargement des échantillons • Confirmer que les échantillons ont été acceptés dans le module de transfert
4	Démarrer le run en sélectionnant le bouton « Démarrer manuellement » sur l'interface utilisateur ou le faire démarrer automatiquement après 120 minutes ou si la série est pleine
5	Consulter et exporter les résultats
6	Retirer et boucher tous les tubes d'échantillon présentant le volume minimum requis s'ils doivent être réutilisés ultérieurement Nettoyer l'instrument : • Décharger les cassettes de contrôles vides • Vider le tiroir de plaques d'amplification • Vider les déchets liquides • Vider les déchets solides

Préparation de la cassette de réactifs

Le PCR MMX R2 est préparé à partir du mélange Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2) et des sondes et amorces de **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC chargées dans la cassette de 192 tests du **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit.

- Retirer le Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2, voir image 1) du **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit et des sondes et amorces de **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC depuis leur emplacement de stockage à 2-8 °C.
- Mélanger le UC MMX-R2 dans l'agitateur à rouleaux pendant 5 minutes à température ambiante.

Remarque : si aucun agitateur à rouleaux n'est disponible, retourner le flacon 20 fois.

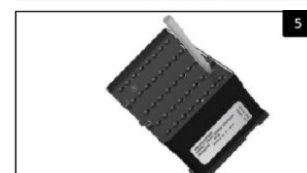
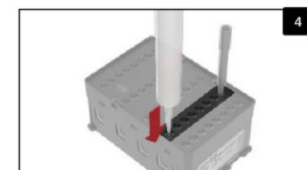
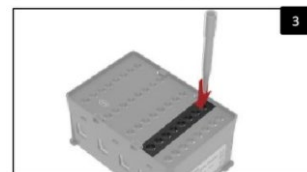
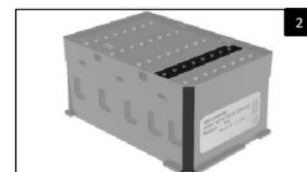
- Transférer 10 mL de réactif UC-MMX-R2 dans un tube en polypropylène opaque.
Remarque : se référer à l'Assistance Utilisateur de **cobas omni** Utility Channel pour obtenir des détails sur les étapes de l'option de transfert.
- Mélanger et centrifuger les sondes et amorces de **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC.
- Ajouter 0,600 mL d'amorces et de sondes de **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC (se référer au Tableau 1) au tube en polypropylène opaque.
- Mélanger le tube en polypropylène pendant 5 minutes dans l'agitateur à rouleaux.
Remarque : si aucun agitateur à rouleaux n'est disponible, retourner le flacon 20 fois.



La cassette de réactifs est préparée en chargeant le mix de PCR dans la cassette de réactifs depuis le **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit.

- Positionner la cassette de réactifs en plaçant le bord incliné au niveau du coin inférieur droit (voir image 2).
Remarque : la deuxième rangée à partir du côté droit contient le récipient de MMX.
- Placer un embout de pipette d'1 mL dans le trou septal supérieur de la deuxième rangée (voir image 3).
Remarque : l'embout de pipette permet d'adapter la pression d'air dans le récipient pendant l'ajout du mix de PCR préparé.
- Se munir d'une pipette à répétition avec embout de pipette de 10 mL. Charger l'embout de pipette de 9,7 mL de mix de PCR préparé.
- Insérer la pipette chargée dans le trou septal inférieur de la cassette de réactifs. Percer le trou septal à une profondeur suffisante pour éviter tout déversement dans la deuxième rangée (voir image 4).
- Incliner la cassette de réactifs à un angle de 45 ° dans le sens de la longueur à partir du bas. S'assurer que la cassette est inclinée le long du bord où la pipette à embout de 10 mL est insérée (voir image 5).
- Pipeter lentement et avec soin 9,7 mL du mix de PCR préparé par le trou septal inférieur dans le récipient vide dans la deuxième rangée (voir image 5). Si possible, rejeter le mix de PCR préparé en un seul mouvement. S'assurer de pipeter le volume adéquat de mix de PCR préparé.
- S'assurer que l'embout de pipette d'1 mL soit exempt de tout liquide et le retirer du trou septal.

Remarque : en cas de présence de liquide dans l'embout, faire tourner doucement l'embout afin de rejeter le liquide de l'embout dans la cassette. S'il reste encore du liquide dans l'embout d'1 mL, procéder comme suit : À l'aide de la pipette à répétition avec embout de 10 mL, retirer une partie du mix de PCR pipeté du récipient de la cassette jusqu'à ce qu'aucun liquide ne reste dans l'embout d'1 mL. Pipeter lentement et avec soin tout liquide dans l'embout de pipette de 10 mL dans le récipient. Une fois les deux embouts vides, ils peuvent être retirés de la cassette.



- Incliner doucement la cassette de réactifs 20 fois pour retirer toute bulle d'air éventuelle du récipient nouvellement rempli (voir image 6).
- Sur l'étiquette du **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit de 192 tests, relever le nom d'analyse (**cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC), la date de préparation de la cassette, le numéro de lot des amorces et sondes de kits d'analyse utilisés (P&P Mix Lot) et cocher la case « P&P Added » (amorces et sondes ajoutées) pour confirmer que le mélange d'amorces et de sondes a été ajouté.

Une étiquette RFID de la cassette de réactifs préparée du **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit est élaborée comme suit :

- Ouvrir l'outil **cobas omni** Utility Channel Tool à l'aide de l'icône de lancement de Roche Utility Channel Tool sur votre bureau.
- Cliquer sur le bouton « Open UC analysis package » (Ouvrir le fichier d'analyse UC) et sélectionner le fichier USAP.zip dans la section des fichiers d'analyse UC spécifiques récemment utilisés ou charger l'UC_AMER USAP via l'option « Open published UC analysis package to write on reagent cassette RFID tag » (Ouvrir le fichier d'analyse UC publié pour l'enregistrer sur l'étiquette RFID). L'écran de fichier d'analyse UC dans l'onglet UCAP s'ouvre.
- Dans le panneau de fichier d'analyse UC, cliquer sur le bouton « Reagent cassette » (cassette de réactifs).
- Saisir le numéro de lot de **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit dans le champ correspondant à l'ID de lot de cassette de réactifs.
- Placer le lecteur/enregistreur RFID à côté de l'étiquette RFID de la cassette de réactifs Utility Channel sur lequel l'enregistrement doit avoir lieu.
- Cliquer sur le bouton « Write data on the RFID tag » (Enregistrer les données sur l'étiquette RFID) pour élaborer l'étiquette RFID.
- Charger la cassette de réactifs préparée sur les **cobas**® 6800/8800 Systems.
- La cassette de réactifs préparée peut être conservée jusqu'à 7 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C avant sa première utilisation. Après sa première utilisation, merci de vous référer aux conditions de péremption du **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit dans le Tableau 7.

Préparation des échantillons et des contrôles

Un contrôle positif doit être exécuté en tant qu'échantillon pour chaque run et pour chaque nouvelle cassette de réactifs. Afin de garantir que chaque série de contrôle contient un contrôle positif, il est recommandé d'utiliser l'intégralité de la cassette de réactifs de **cobas omni** Utility Channel avant de charger une nouvelle cassette de réactifs de **cobas omni** Utility Channel.

Les échantillons prélevés dans de l'UTM-RT, UVT ou équivalent et le contrôle positif doivent être agités au vortex et transférés dans des tubes secondaires **cobas omni** (0,6 mL) distincts avant leur traitement sur les **cobas**® 6800/8800 Systems. Les échantillons transférés dans des tubes secondaires **cobas omni** doivent être traités en sélectionnant le type d'échantillon « VTM ».

Remarque : si des échantillons nasopharyngés sur écouvillons appariés congelés sont utilisés, les mettre à température ambiante jusqu'à ce qu'ils soient complètement décongelés, puis les mélanger au vortex pendant 3 à 5 secondes avant de les utiliser.

Toujours faire preuve de précaution lors du transfert d'échantillons d'un tube de prélèvement primaire vers un tube secondaire.

Utiliser des pipettes avec embouts à barrière aérosol ou à déplacement positif pour manipuler les échantillons.

Toujours utiliser un embout de pipette neuf pour chaque échantillon.

S'assurer que les échantillons sont portés à température ambiante avant tout transfert dans un tube secondaire cobas omni.

Définition de demandes de tests

Créer une demande de test tel que décrit dans le guide de l'utilisateur des **cobas**® 6800/8800 Systems.

- Dans le champ de type d'échantillon, sélectionner « VTM » dans le menu déroulant.
- Dans la zone Test, sélectionner l'option de test « UC_AMER » dans le menu déroulant.
- Dans la zone Volume, s'assurer que le volume est égal à 400 µL.
- Enregistrer et effectuer le test tel que décrit dans le guide de l'utilisateur des **cobas**® 6800/8800 Systems.

Se référer au guide de l'utilisateur des **cobas**® 6800/8800 Systems pour obtenir des instructions détaillées.

Résultats

Les **cobas**® 6800/8800 Systems détectent automatiquement l'ADV, le MPVH et l'EV-RV pour chaque échantillon et contrôle traité individuellement, affichant les résultats des cibles individuelles pour les échantillons et le contrôle positif, ainsi que la validité des tests et les résultats généraux pour le contrôle négatif.

Contrôle qualité et validité du run et des résultats

- Un tampon de contrôle négatif **cobas**® [BUF (-) C] et un contrôle **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC [ADV/hMPV/EV-RV UC (+) C] doivent être analysés avec chaque série.
- Dans le logiciel **cobas**® 6800/8800 et/ou dans le rapport, consulter les alertes et les résultats associés pour s'assurer de la validité de la série.
- Tous les messages sont décrits dans le guide de l'utilisateur des **cobas**® 6800/8800 Systems.
- La série est valide si aucune alerte ne s'affiche pour le contrôle négatif et si le contrôle positif est positif pour toutes les cibles. Si la série est invalide, retester la série complète.

La validation des résultats est effectuée automatiquement par le logiciel **cobas**® 6800/8800 en fonction des performances des contrôles négatifs.

La validation du contrôle positif doit être réalisée par l'opérateur sur la base des performances du contrôle positif.

Pour déterminer cette validité, interpréter les résultats des contrôles et du CI comme décrit dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 Interprétation de validité de run et de résultat

Validité	Contrôle	Valide	Invalide	Validation
Run	(-) Ctrl	Mention « Valide » dans la colonne de résultat de test	Mention « Invalide » dans la colonne de résultat de test (Tous les échantillons du run doivent être retestés)	cobas® 6800/8800 Systems
	(+) Ctrl	Valeur Ct indiquée dans chaque colonne de cible	Mention « Invalide » ou « Négative » dans l'une des colonnes de cible (2, 3 OU 4) (Tous les échantillons du run doivent être retestés)	Opérateur
Échantillon	IC	Mention « Oui » dans la colonne « Valide »	Mention « Non » dans la colonne « Valide » ET Cible 2, 3 et 4 : Invalide (Un échantillon invalidé doit être retesté)	cobas® 6800/8800 Systems

Interprétation des résultats

Si le run et l'échantillon sont valides, l'interprétation des résultats pour chaque cible se base sur les résultats fournis par les **cobas®** 6800/8800 Systems et décrits dans le Tableau 11. Des résultats invalides pour une ou plusieurs combinaisons cibles sont possibles et sont signalés de manière spécifique pour chaque canal sur les **cobas®** 6800/8800 Systems. Dans ces situations, l'échantillon initial doit être retesté pour obtenir un résultat cible valide. Si le résultat cible est toujours « invalide », un nouvel échantillon doit être obtenu.

Les résultats et l'interprétation correspondante pour détecter l'ADV, le MPVH et l'EV-RV sont indiqués ci-dessous (Tableau 11).

Tableau 11 cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC : interprétation des résultats

Cible 1 (MPV)	Cible 2 (ADV)	Cible 3 (EVRV)	Interprétation
MPV Négatif	Quelconque	Quelconque	Le résultat cible pour le MPV est valide. Le résultat pour l'ARN de MPV est Non détecté.
MPV Valeur Ct	Quelconque	Quelconque	Le résultat cible pour le MPV est valide. Le résultat pour l'ARN de MPV est Détecté.
Invalide	Quelconque	Quelconque	Le résultat cible pour le MPV est invalide. L'échantillon doit être retesté. Si le résultat est toujours invalide, un nouvel échantillon doit être obtenu.
Quelconque	ADV Négatif	Quelconque	Le résultat cible pour l'ADV est valide. Le résultat pour l'ADN d'ADV est Non détecté.
Quelconque	ADV Valeur Ct	Quelconque	Les résultats cibles pour l'ADV sont valides. Le résultat pour l'ADN d'ADV est Détecté.
Quelconque	Invalide	Quelconque	Le résultat cible pour l'ADV est invalide. L'échantillon doit être retesté. Si le résultat est toujours invalide, un nouvel échantillon doit être obtenu.
Quelconque	Quelconque	EVRV Négatif	Le résultat cible pour l'EVRV est valide. Le résultat pour l'ARN d'EVRV est Non détecté.
Quelconque	Quelconque	EVRV Valeur Ct	Les résultats cibles pour l'EVRV sont valides. Le résultat pour l'ARN d'EVRV est Détecté.
Quelconque	Quelconque	Invalide	Le résultat cible pour l'EVRV est invalide. L'échantillon doit être retesté. Si le résultat est toujours invalide, un nouvel échantillon doit être obtenu.
Invalide	Invalide	Invalide	Aucun des résultats cible n'est valide. L'échantillon doit être retesté. Si le résultat est toujours invalide, un nouvel échantillon doit être obtenu.

Limites du test

- Le test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC a été évalué uniquement pour être utilisé conjointement avec le **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit, le **cobas** **omni** Utility Channel Reagent kit, le **cobas**® Buffer Negative Control Kit, le **cobas** **omni** MGP Reagent, le **cobas** **omni** Lysis Reagent, le **cobas** **omni** Specimen Diluent et le **cobas** **omni** Wash Reagent à utiliser sur les **cobas**® 6800/8800 Systems.
- Le test est destiné à être utilisé exclusivement avec l'UC_AMER USAP de Roche.
- La fiabilité des résultats dépend du suivi correct des procédures de prélèvement, stockage et manipulation des échantillons.
- Ce test est destiné à être utilisé pour la détection de l'ADV, du MPVH et de l'EV-RV (sérotypes/espèces mentionnés dans l'étude d'évaluation des performances non cliniques, Inclusivité) dans des échantillons nasopharyngés sur écouvillons prélevés sur UTM-RT, UVT ou équivalent. L'analyse d'autres types d'échantillons avec le test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC peut aboutir à des résultats inexacts.
- La détection de l'acide nucléique de l'ADV, du MPVH et de l'EV-RV peut être affectée par les méthodes de collecte d'échantillons, les facteurs relatifs aux patients (c'est-à-dire la présence de symptômes) et/ou le stade de l'infection.
- Comme pour tout test moléculaire, des mutations aux niveaux des régions cibles du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC peuvent affecter la liaison des amorces et/ou des sondes et entraîner l'échec de la détection du virus.
- Des problèmes d'interférence peuvent être à l'origine de faux négatifs ou de résultats invalides. Le contrôle interne est inclus dans le test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC (dans le **cobas** **omni** Utility Channel Reagent kit) afin d'aider à identifier les substances pouvant interférer avec l'isolement des acides nucléiques et l'amplification par PCR.
- L'ajout de l'enzyme AmpErase au réactif du master mix de **cobas** **omni** Utility Channel permet une amplification sélective de l'acide nucléique cible. Cependant, il est nécessaire de respecter les bonnes pratiques de laboratoire et les procédures présentées dans ces instructions d'utilisation afin d'éviter une contamination des réactifs.

Évaluation des performances non cliniques

Caractéristiques clés des performances

Limite de détection (LoD)

Les limites de détection du test **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC ont été déterminées par l'analyse de dilutions sérielles des souches MPVH A1_9, ADV C2 et Cox A21 fournies et quantifiées en DICT₅₀/mL (ZeptoMetrix), dans un pool d'échantillons nasopharyngés sur écouvillons appariés négatifs aux virus ADV-MPVH-EV-RV. Des panels à six niveaux de concentration, dont un membre de panel négatif, ont été testés avec trois lots de réactifs de **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC (Tableau 12). L'étude prouve que le test **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC détecte MPVH A1_9, ADV C2 et Cox A21 à des concentrations respectives de 0,81, 3,29 et 2,05 DICT₅₀/mL (Tableau 13).

Tableau 12 Détermination de la LoD

Souche virale	Lot du kit	LoD _{95 %} [DICT ₅₀ /mL]	IC à 95 % de la LoD [DICT ₅₀ /mL]	Taux de succès ≥ 95 % [DICT ₅₀ /mL]	Ct moyenne à un taux de succès ≥ 95 %
MPVH A1_9	Lot n° 1	0,27	0,27-0,27	0,67	42,40
	Lot n° 2	0,81	0,45-1,17	2,00	38,80
	Lot n° 3	0,23	0,23-0,23	0,67	41,43
	Lot 1-3	0,57	0,43-0,72	0,67	42,21
ADV C2	Lot n° 1	2,23	1,57-2,90	5,00	34,68
	Lot n° 2	3,29	1,57-5,00	5,00	34,37
	Lot n° 3	2,39	1,58-3,19	5,00	34,02
	Lot 1-3	2,61	1,58-3,64	5,00	34,36
Cox A21	Lot n° 1	1,48	0,17-2,78	1,67	36,60
	Lot n° 2	2,05	0-7,03	5,00	34,28
	Lot n° 3	1,62	0,34-2,89	1,67	35,86
	Lot 1-3	0,65	0-1,93	1,67	36,23

Tableau 13 Résumé de LoD du lot de réactifs le moins sensible

Souche virale	Matrice	LoD _{95 %}	LoD _{95 %} inférieure - supérieure
MPVH A1_9	Échantillons nasopharyngés sur écouvillons	0,81 DICT ₅₀ /mL	0,45-1,17
ADV C2	Échantillons nasopharyngés sur écouvillons	3,29 DICT ₅₀ /mL	1,57-5,00
Cox A21	Échantillons nasopharyngés sur écouvillons	2,05 DICT ₅₀ /mL	0-7,03

Précision intra-laboratoire

La précision du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC a été déterminée en analysant deux concentrations ($3 \times$ et $5 \times \text{LoD}_{95\%}$) des isolats d'ADV C2, MPVH A1_9 et Cox A21 dopés individuellement dans un UTM complété par des concentrations cohérentes d'ADN génomique et de mucine afin de reproduire un échantillon nasopharyngé sur écouvillon apparié (matrice en UTM). Les échantillons ont été testés pendant cinq jours, à l'aide de trois lots de réactifs **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC et de trois opérateurs sur un instrument. Chaque échantillon a subi la procédure entière du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC sur un **cobas**® 6800/8800 System entièrement automatisé. Les résultats sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14 Résumé de précision

Cible	Niveau d'ajout	Variabilité entre opérateurs			Variabilité entre lots de réactifs cobas ® ADV/hMPV/EV-RV UC			Variabilité entre jours/runs		
		Ct moyenne	DS	CV (%)	Ct moyenne	DS	CV (%)	Ct moyenne	DS	CV (%)
ADV C2	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	31,91	0,09	0,28	32,07	0,21	0,65	31,90	0,27	0,85
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	30,18	0,11	0,38	30,11	0,26	0,88	30,12	0,21	0,69
MPVH A1_9	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	37,88	0,17	0,46	36,97	0,44	1,20	37,26	1,03	2,76
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	33,59	0,27	0,81	33,70	0,09	0,26	33,35	1,06	3,18
Cox A21	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	34,74	0,15	0,44	34,47	0,20	0,58	34,39	0,14	0,40
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	32,68	0,21	0,65	32,89	0,13	0,41	32,73	0,49	1,49

Reproductibilité

La reproductibilité du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC a été déterminée en testant des membres du panel positif à deux concentrations ($3 \times$ et $5 \times \text{LoD}_{95\%}$) des souches d'ADV, de MPVH et de Cox A21 dopées séparément dans une matrice en UTM. Les échantillons ont été testés sur deux instruments/sites. Chaque échantillon a subi la procédure entière du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC sur un **cobas**® 6800/8800 System entièrement automatisé. Les résultats sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15 Résumé de reproductibilité

Cible	Niveau d'ajout	Reproductibilité		
		Ct moyenne	DS	CV (%)
ADV	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	32,14	0,45	1,40
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	30,54	0,33	1,08
MPVH	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	37,91	0,17	0,46
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	34,18	0,61	1,78
Cox A21	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	35,07	0,29	0,82
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	33,01	0,14	0,42

Inclusivité

Dix souches d'ADV (espèces B, C et E), huit souches de MPVH (sérotypes A1, A2, B1 et B2), sept souches de RV (espèces de RV A et B) et dix souches d'EV (espèces d'EV A, B, C et D) ont été testées à $3 \times \text{LoD}_{95\%}$ dans une matrice en UTM. Les résultats montrent que le test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC détecte les souches répertoriées dans le Tableau 16.

Tableau 16 Résumé d'inclusivité

Agent pathogène cible	Isolat
ADV	ADV B3
	ADV B7
	ADV B11
	ADV B14
	ADV B21
	ADV C1
	ADV C2
	ADV C5
	ADV C6
	ADV E4
MPVH	MPVH9 A1
	MPVH16 A1
	MPVH27 A2
	MPVH 3 B1
	MPVH 5 B1
	MPVH 4 B2
	MPVH 8 B2
	MPVH 18 B2
EV-RV	Rhinovirus B14
	Rhinovirus A16
	Rhinovirus B42
	Rhinovirus B70
	Rhinovirus A80
	Rhinovirus A2
	Rhinovirus 1A
	Virus Coxsackie A21
	Virus Coxsackie A10
	Entérovirus 68
	Échovirus 6
	Échovirus 9
	Échovirus 11
	Entérovirus 71
	Virus Coxsackie B3
	Virus Coxsackie B4
	Virus Coxsackie A9

Spécificité analytique (réactivité croisée et interférence microbienne)

La spécificité analytique du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC a été évaluée par dilution des virus, bactéries, champignons ou levures (répertoriés dans le Tableau 17) avec et sans souches d'ADV C2, de MPVH A1_9 et de Cox A21 (co-formulées à $3 \times \text{LoD}_{95\%}$) dans une matrice en UTM. Les virus ont été testés à $1,00\text{E}+04$ ou $1,00\text{E}+05$ DICT₅₀/mL ou cp/mL. Les bactéries, levures et champignons ont été testés à $1,00\text{E}+06$ UFC/mL, IFU/mL ou UCC/mL. Aucun de ces agents pathogènes non ciblés n'a interféré avec les performances du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC. Au total, 100 % de résultats négatifs ont été obtenus avec le test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC pour tous les échantillons négatifs aux virus ADV/MPVH/EV-RV et 100 % de résultats positifs ont été obtenus pour tous les échantillons positifs aux virus ADV/MPVH/EV-RV.

Tableau 17 Micro-organismes testés pour la spécificité analytique/réactivité croisée

Nom du micro-organisme	Concentration testée
<i>Aspergillus fumigatus</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
<i>Candida albicans</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ IFU/mL
Coronavirus SARS-Cov-2	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
Cytomégalo virus (CMV)	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
Virus d'Epstein Barr (EBV)	$1,00\text{E}+05$ c/mL
<i>Escherichia coli</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
Virus de l'herpès simplex 1 (HSV-1)	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
Virus de l'herpès simplex 2 (HSV-2)	$1,00\text{E}+04$ DICT ₅₀ /mL
Virus Influenza A H1N1	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
Virus influenza B	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
<i>Legionella pneumophila</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
Virus de la rougeole	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
Virus des oreillons	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
<i>Mycobacterium avium</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ UCC/mL
<i>Neisseria elongata</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
<i>Neisseria meningitidis</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
Parainfluenza 1	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
Parainfluenza 2	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
Parainfluenza 3	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
Parainfluenza 4 b	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
Virus respiratoire syncytial A (VRS-A)	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
Virus respiratoire syncytial B (VRS-B)	$1,00\text{E}+05$ DICT ₅₀ /mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i>	$1,00\text{E}+06$ UFC/mL

Nom du micro-organisme	Concentration testée
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+06 UFC/mL
Virus varicelle-zona (VZV)	1,00E+05 c/mL

Substances interférentes

L'impact de substances potentiellement interférentes sur les performances du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC a été évaluée en testant dix substances exogènes et deux substances endogènes, avec et sans souches d'ADV, de MPVH et d'EV-RV dans une matrice en UTM (co-formulées à $3 \times \text{LoD}_{95\%}$). Les substances exogènes tout comme les substances endogènes ont été testées à des concentrations cliniquement pertinentes (Tableau 18). Aucune de ces substances n'a interféré avec les performances du test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC aux concentrations testées. Au total, 100 % de résultats négatifs ont été obtenus avec le test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC pour tous les échantillons négatifs aux virus ADV, MPVH et EV-RV et 100 % de résultats positifs ont été obtenus pour tous les échantillons positifs aux virus ADV, MPVH et EV-RV.

Tableau 18 Substances exogènes et endogènes dont l'interférence a été testée

Substance	Concentration finale
Zanamivir	5 mg/mL
Fluticasone (Flixotide Nebules)	5 % (v/v)
Budésonide	0,039 mg/mL
Mupirocine	5 mg/mL
Oxymétazoline (Nasivin)	5 % (v/v)
Phosphate d'oseltamivir	8 mg/mL
Tobramycine	4 µg/mL
Lidocaïne	2,68 mg/mL
Benzocaïne	5 mg/mL
<i>Galphimia glauca</i> , <i>Histaminum hydrochloricum</i> , <i>Luffa operculata</i> , soufre (Luffeel)	5 % (v/v)
Mucine	0,5 % (v/v)
Sang total	1,5 % (v/v)

Co-infection (interférence compétitive)

Le taux de co-infection parmi les patients présentant des symptômes respiratoires peut être élevé, en particulier concernant les co-infections par rhinovirus/entérovirus, tel que décrit dans la littérature.^{16, 17} Une cible à faible concentration ($3 \times \text{LoD}_{95\%}$) co-infectée par deux cibles à concentration élevée ($1\,000 \times \text{LoD}_{95\%}$) a été testée. La référence avec une cible dopée individuellement ($3 \times \text{LoD}_{95\%}$) et les échantillons nasopharyngés sur écouvillons appariés négatifs ont également été testés. Les résultats montrent que le test **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC est en mesure de détecter les cibles d'ADV, de MPVH et d'EV-RV dopées individuellement ou co-dopées.

Évaluation des performances cliniques

Les performances du test cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC ont été évaluées en comparaison avec trois kits CE-IVD pour la détection de l'ADV (Diagenode R-DiaADV), du MPVH (Diagenode R-DiaRes) et de l'EV-RV (Altona RealStar Enterovirus PCR Kit 1.0) en interne à l'aide d'échantillons nasopharyngés sur écouvillons archivés.

L'étude d'évaluation clinique comprenait 188 échantillons, dont 96 échantillons nasopharyngés sur écouvillons appariés cliniques présélectionnés avec un statut connu et 92 échantillons nasopharyngés sur écouvillons appariés cliniques avec un statut inconnu.

Comme indiqué au Tableau 19, le test cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC a démontré un pourcentage de corrélation élevé avec les tests comparatifs pour la détection des virus ADV, MPVH et EV-RV.

Tableau 19 Résumé des performances cliniques du test cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC

Virus	Nombre d'échantillons	Résultats du test				Statistiques de corrélation		
		Positif concordant (N)	Positif discordant (N)	Négatif concordant (N)	Négatif discordant (N)	Paramètre de corrélation	Pourcentage de corrélation (%)	IC à 95 % (limites sup. et inf. de contrôle)*
ADV	186	22	4	159	1	PCP	95,7 %	(79,0 %, 99,2 %)
						PCN	97,5 %	(93,9 %, 99,0 %)
MPVH	188	22	2	164	0	PCP	100,0 %	(85,1 %, 100,0 %)
						PCN	98,8 %	(95,7 %, 99,7 %)
EV-RV	188	40	7	139	2	PCP	95,2 %	(84,2 %, 98,7 %)
						PCN	95,2 %	(90,4 %, 97,7 %)

* Deux échantillons ayant été confirmés comme appartenant aux espèces d'ADV D et F ont été exclus de l'analyse.

Des résultats discordants entre le test cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC et les tests comparatifs ont été observés pour 16 échantillons. En ce qui concerne l'ADV, 4 résultats positifs discordants présentaient un séquençage ne permettant pas de déduire une interprétation à partir des résultats mais un résultat sur les quatre a été confirmé positif à l'ADV par le fournisseur. L'échantillon d'ADV négatif discordant a été séquençé mais les résultats n'ont pas pu être interprétés. En ce qui concerne le MPVH, les 2 échantillons positifs discordants ont été séquençés mais leurs résultats n'ont pas pu être interprétés ; l'un de ces deux résultats positifs a été confirmé positif au MPVH par le fournisseur. En ce qui concerne l'EV-RV, parmi les 7 échantillons positifs discordants séquençés, trois présentaient des résultats pouvant être interprétés confirmant la positivité au RV. Les résultats de séquençage n'ont pas pu être interprétés pour quatre échantillons mais le fournisseur a confirmé trois de ces résultats comme étant positifs à l'EV-RV. Les 2 résultats négatifs discordants ont été confirmés positifs à l'ER/RV par le fournisseur.

Informations supplémentaires

Caractéristiques clés du test

Type d'échantillon	Échantillons nasopharyngés sur écouvillons prélevés sur le système UTM-RT ou le système UVT ou équivalent
Quantité d'échantillon minimale requise	0,6 mL *
Volume de prise d'essai d'échantillon	0,4 mL
Durée du test	Les résultats sont disponibles moins de 3,5 heures après le chargement de l'échantillon sur le système.

* Volume mort de 0,2 mL identifié pour les tubes secondaires **cobas omni**. D'autres tubes compatibles avec les **cobas**® 6800/8800 Systems (voir guide utilisateur ou Assistance Utilisateur) peuvent contenir un volume mort différent et nécessiter un volume minimum plus ou moins élevé.

Symboles

Les symboles suivants sont utilisés dans toute la documentation accompagnant les produits de diagnostic par PCR de Roche.

Tableau 20 Symboles utilisés dans l'étiquetage des produits de diagnostic par PCR de Roche

Age/DOB	Âge ou date de naissance		Dispositif non adapté aux tests à proximité du patient	QS IU/PCR	UI QS par réaction de PCR, utiliser les unités internationales (UI) QS par réaction de PCR pour le calcul des résultats.
	Logiciel auxiliaire		Dispositif non adapté à l'auto-test	SN	Numéro de série
Assigned Range [copies/mL]	Plage assignée (copies/mL)		Distributeur (Remarque : le pays/la région applicable peut être indiqué(e) sous le symbole.)	Site	Site
Assigned Range [IU/mL]	Plage assignée (UI/mL)		Ne pas réutiliser	Procedure Standard	Procédure standard
EC REP	Mandataire dans la Communauté européenne		Femme	STERILE EO	Stérilisé à l'aide d'oxyde d'éthylène
	Fiche technique à code-barres		Pour évaluation des performances DIV uniquement		Conserver dans un endroit sombre
LOT	Code du lot	GTIN	Code article international		Limites de température
	Risques biologiques		Importateur		Fichier de définition de tests
REF	Référence du catalogue	IVD	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>		Orienté vers le haut
	Marquage CE de conformité ; ce dispositif est conforme aux exigences en vigueur concernant le marquage CE d'un dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>	LLR	Limite inférieure de la plage assignée	Procedure UltraSensitive	Procédure ultrasensible
Collect Date	Date de collecte		Homme	UDI	Identification de dispositif unique
	Consulter les instructions d'utilisation		Fabricant	ULR	Limite supérieure de la plage assignée
	Suffisant pour <n> tests	CONTROL -	Contrôle négatif	Urine Fill Line	Ligne de remplissage d'urine
CONTENT	Contenu du kit		Non stérile	Rx Only	États-Unis uniquement : la législation fédérale américaine limite la vente de ce dispositif aux professionnels de santé autorisés à exercer.
CONTROL	Contrôle		Nom du patient		Date limite d'utilisation
	Date de fabrication		Numéro patient		
	Dispositif pour tests à proximité du patient		Retirer ici		
	Dispositif pour auto-test	CONTROL +	Contrôle positif		
		QS copies / PCR	Copies QS par réaction de PCR, utiliser les copies QS par réaction de PCR pour le calcul des résultats.		

Assistance technique

Pour bénéficier d'une assistance technique, merci de vous adresser à votre filiale locale :
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricant et importateur

Tableau 21 Fabricant et importateur



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Fabriqué aux États-Unis



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marques commerciales et brevets

Voir <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Références

1. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*. 2002;112 Suppl 6A:4s-12s. PMID: 11955454.
2. Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 Project: Aims, Methods and Data Sources. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 36. Rev. November 2001. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/healthinfo/paper36.pdf>. Accessed: 05-MAR-2022.
3. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:441-62. PMID: 24982316.
4. World Health Organization. Chapter 6 – Viruses. In: *Water Recreation and Disease. Plausibility of Associated Infections: Acute Effects, Sequelae and Mortality* by Kathy Pond. IWA Publishing, London, UK. Available at: https://www.who.int/water_sanitation_health/bathing/recreadischap6.pdf. Accessed 05-MAR-2022.
5. Ghebremedhin B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2014;4:26-33. PMID: 24678403.
6. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: Review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis*. 2014;25:45-52. PMID: 24841931.
7. Tapparel C, Junier T, Gerlach D, et al. New complete genome sequences of human rhinoviruses shed light on their phylogeny and genomic features. *BMC Genomics*. 2007;8:224. PMID: 17623054.
8. Royston L, Tapparel C. Rhinoviruses and respiratory enteroviruses: Not as simple as ABC. *Viruses*. 2016;8. PMID: 26761027.
9. Dufresne AT, Gromeier M. A nonpolio enterovirus with respiratory tropism causes poliomyelitis in intercellular adhesion molecule 1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:13636-41. PMID: 15353596.
10. Kujawski SA, Midgley CM, Rha B, et al. Enterovirus D68-Associated Acute Respiratory Illness – New Vaccine Surveillance Network, United States, July-October, 2017 and 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:277-80. PMID: 30921299.
11. Oberste MS, Maher K, Schnurr D, et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *J Gen Virol*. 2004;85:2577-84. PMID: 15302951.
12. Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2382-8. PMID: 16825353.
13. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:716-47. PMID: 18854489.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline, 4th ed. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI, 2014.
16. Lee J. Mixed respiratory viral infections in children with adenoviral infections. *Infect Chemother*. 2016;48:347-9. PMID: 28032489.
17. Al-Turab M, Chehadeh W, Al-Mulla F, Al-Nakib W. Human metapneumovirus in patients with respiratory tract infection in Kuwait. *J Med Virol*. 2011;83:1811-7. PMID: 21837799.

Révision du document

Informations sur la révision du document	
Doc Rev. 1.0 03/2022	Première publication.