

cobas[®] Respiratory flex

Test qualitatif des acides nucléiques à utiliser avec les systèmes cobas[®] 5800/6800/8800

Pour une utilisation en diagnostic *in vitro*

cobas[®] Respiratory flex

P/N: 09623701190

À utiliser avec le système cobas[®] 5800

cobas[®] Respiratory flex Control Kit

P/N: 09623728190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

À utiliser avec les systèmes cobas[®] 6800/8800

cobas[®] Respiratory flex Control Kit

P/N: 09623728190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190 ou

P/N: 07002238190

Table des matières

Usage prévu	4
Résumé et explication du test.....	4
Réactifs et matériel	8
Réactifs et contrôles cobas® Respiratory flex	8
Réactifs cobas® omni pour préparation des échantillons.....	10
Conditions de conservation des réactifs.....	11
Conditions de manipulation des réactifs pour le système cobas® 5800	11
Conditions de manipulation des réactifs pour les systèmes cobas® 6800/8800	12
Matériel supplémentaire nécessaire pour le système cobas® 5800.....	13
Matériel supplémentaire nécessaire pour les systèmes cobas® 6800/8800.....	14
Instruments et logiciels nécessaires	15
Précautions et conditions de manipulation	16
Avertissements et précautions	16
Manipulation des réactifs.....	16
Bonnes pratiques de laboratoire.....	17
Prélèvement, transport et conservation des échantillons	17
Prélèvement d'échantillons	17
Transport et conservation	18
Instructions d'utilisation	19
Notes de procédure	19
Traitement des échantillons nasopharyngés.....	19
Exécution du test cobas® Respiratory flex.....	20
Exécution du test cobas® Respiratory flex sur le système cobas® 5800	20
Exécution du test cobas® Respiratory flex sur les systèmes cobas® 6800/8800	22
Résultats	23
Contrôle qualité et validité des résultats sur le système cobas® 5800	23
Interprétation des résultats du système cobas® 5800	23

Contrôle qualité et validité des résultats sur les systèmes cobas® 6800/8800	24
Interprétation des résultats sur les systèmes cobas® 6800/8800	24
Interprétation des résultats.....	25
Limitations procédurales.....	26
Évaluation des performances non cliniques	27
Caractéristiques clés des performances	27
Sensibilité analytique (Limite de détection).....	27
Précision intra-laboratoire	28
Inclusivité.....	30
Équivalence des matrices.....	34
Spécificité analytique (réactivité croisée et interférence microbienne).....	34
Spécificité analytique - substances interférentes	36
Co-infection (interférence compétitive).....	38
Échec complet du système.....	39
Contamination croisée.....	39
Évaluation des performances cliniques	40
Informations supplémentaires	43
Caractéristiques clés du test	43
Symboles.....	44
Assistance technique.....	45
Fabricant et importateur	45
Marques commerciales et brevets	45
Droit d'auteur.....	45
Références.....	46
Révision du document.....	48

Usage prévu

Le test **cobas**® Respiratory flex à utiliser sur les systèmes **cobas**® 5800/6800/8800 (**cobas**® Respiratory flex) est un test multiplex automatisé sur acides nucléiques qui utilise la technologie de réaction en chaîne par polymérase (PCR) en temps réel pour la détection qualitative et la différenciation *in vitro* simultanées de l'adénovirus (espèces B, C et E), des coronavirus humains courants (229E, HKU1, NL63, OC43), du métapneumovirus humain, du rhinovirus/entérovirus humain, du virus Influenza A, du virus Influenza B, des virus parainfluenza de types 1, 2, 3 et 4, du virus respiratoire syncytial (VRS) et du SARS-CoV-2 sur des échantillons nasopharyngés sur écouvillon prélevés chez des individus présentant des signes et symptômes d'infection des voies respiratoires associés à des facteurs de risque épidémiologiques et cliniques.

La détection et l'identification des acides nucléiques viraux spécifiques des individus présentant les signes et symptômes d'une infection respiratoire contribuent au diagnostic des infections respiratoires à condition de les associer à d'autres informations cliniques et épidémiologiques. Les résultats négatifs n'excluent pas définitivement une infection respiratoire 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'excluent pas une co-infection avec d'autres organismes et il est possible que l'agent détecté ne soit pas la cause précise de la maladie.

En raison de similarités génétiques entre le rhinovirus et l'entérovirus humains, le test **cobas**® Respiratory flex ne peut pas les différencier de manière fiable.

Résumé et explication du test

Contexte

Les infections aiguës des voies respiratoires entraînent des taux de morbidité et de mortalité significatifs à l'échelle mondiale.¹⁻⁵ Les infections aiguës des voies respiratoires supérieures (IVRS), bien que moins graves que les infections des voies respiratoires inférieures (IVRI), sont plus courantes et constituent une cause majeure de consultations chez le médecin et d'absentéisme.⁶ Les IVRS prennent le plus souvent la forme d'un « simple rhume », une infection spontanément résolutive caractérisée par des symptômes courants tels qu'un écoulement nasal, une congestion nasale, des éternuements, une toux, de la fatigue, des maux de gorge ou de la fièvre. Les simples rhumes sont rarement d'origine bactérienne et sont souvent causés par des virus tels que les rhinovirus, métapneumovirus, coronavirus, virus parainfluenza, adénovirus, VRS et virus Influenza.^{6,7}

Chez les populations les plus à risque telles que les nourrissons, les enfants en bas âge, les personnes âgées ou les personnes au système immunitaire fragilisé, les personnes ayant subi une greffe ou atteintes de maladies chroniques, les IVRS peuvent le plus souvent évoluer en IVRI graves, telles que des pneumonies, bronchites ou bronchiolites.^{8,9} Cependant, les signes et symptômes infectieux des IVRS sont insuffisants, notamment lors de la première phase infectieuse, pour établir un diagnostic définitif des pathogènes responsables ou pour les différencier cliniquement des IVRI qui peuvent être causées par une gamme encore plus large de pathogènes incluant les virus, les bactéries et les champignons.¹⁰ Avec la technologie de test d'amplification de l'acide nucléique (TAAN), les IVRS virales peuvent être détectées en toute fiabilité à l'aide d'écouvillons nasopharyngés dans un cadre ambulatoire où une majorité de patients présentent des infections respiratoires virales et où les infections respiratoires virales sont plus courantes.^{11,12} La détection d'IVRI requiert souvent un prélèvement d'échantillons plus invasif (tel que des aspirations trachéales, des expectorations induites ou un lavage bronchoalvéolaire) qui est généralement effectué dans un cadre hospitalier ou interventionnel. La valeur de la

simplification du diagnostic des causes virales les plus répandues d'IVRS repose sur le fait qu'elle permet une évaluation plus éclairée, notamment le besoin de traitement antibiotique empirique, de mesures de contrôles d'infection, de tests supplémentaires ou d'hospitalisation.¹³

Les virus Influenza, VRS, et coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) causent des IVRS et évoluent fréquemment en IVRI qui nécessitent une attention particulière en raison de leurs incidence, morbidité et mortalité plus élevées à l'échelle mondiale (par rapport aux autres IVRI).^{1,3,14} Un diagnostic efficace et une différenciation des infections par le virus Influenza, SARS-CoV-2 et VRS provenant d'autres agents pathogènes respiratoires chez des patients sélectionnés offrent des informations de diagnostic précieuses. Au niveau mondial, la saisonnalité et les présentations cliniques de grippe se recoupent avec celles de VRS, montrant des pics d'activité infectieuse survenant au cours des mois d'hiver respectifs dans les climats tempérés des hémisphères nord et sud.¹⁵ Une détection fiable et précise des infections de grippe et de VRS contribue à cibler l'utilisation d'antiviraux et l'implémentation de mesures de contrôle d'infection, éviter un recours inapproprié aux antibiotiques, limiter les examens auxiliaires et les hospitalisations et identifier plus rapidement les épidémies locales.

Les cas de COVID-19 sont apparus pour la première fois à la fin de l'année 2019 lorsqu'une épidémie de ce nouveau coronavirus s'est propagée à l'échelle mondiale, conduisant l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à déclarer une urgence de santé publique de portée internationale au début de l'année 2020.^{16,17} À l'échelle mondiale, en janvier 2023, plus de 750 millions de cas confirmés de COVID-19, dont 6,8 millions de décès, ont été rapportés à l'OMS, bien qu'on estime que le nombre de cas réels soit supérieur.¹⁸ Le pathogène impliqué, le SARS-CoV-2, est un virus à acide ribonucléique enveloppé d'origine zoonotique.¹⁹ Les coronavirus (CoV) sont une grande famille de virus qui sont répandus chez de nombreuses espèces animales différentes, certains étant également répandus chez les humains (par ex., les 229E, NL63, OC43 et HKU1).^{19,20}

On estime que le virus Influenza provoque chaque année plus d'un milliard d'infections et 500 000 décès à l'échelle mondiale, les populations les plus touchées étant les nourrissons, les enfants en bas âge, les personnes âgées et les personnes atteintes d'affections sous-jacentes comme les maladies pulmonaires chroniques.²¹ Les gripes de types Influenza A et B peuvent être à l'origine d'épidémies humaines. Toutefois, dans la plupart des cas, l'émergence de nouvelles souches est associée au type A, de même qu'un impact général plus important de la maladie.^{2,22} Le VRS est une cause majeure d'IVRI et d'hospitalisations chez les nourrissons et les enfants, la plupart des enfants contractant une infection au VRS avant l'âge de deux ans.^{4,23} Chez les enfants de cinq ans ou de moins de cinq ans, on compte plus de trois millions d'hospitalisations et plus de 100 000 décès estimés à l'échelle mondiale dus à des infections des voies respiratoires inférieures en lien avec le VRS chaque année.⁴ Plus récemment, notamment grâce aux avancements en termes de diagnostic, le VRS a également été associé à une incidence non négligeable chez les personnes âgées ainsi qu'à un fardeau économique au niveau sanitaire.¹⁴

Explication du test

Le test **cobas**® Respiratory flex est un test qualitatif sur acides nucléiques à utiliser avec le système **cobas**® 5800, le système **cobas**® 6800 ou le système **cobas**® 8800 pour la détection et la différenciation de l'adénovirus (espèces B, C et E), des coronavirus humains courants (229E, HKU1, NL63, OC43), du métapneumovirus humain, du rhinovirus/entérovirus humain, du virus Influenza A, du virus Influenza B, des virus parainfluenza de types 1, 2, 3 et 4, du VRS et de l'ARN du SARS-CoV-2 dans des échantillons nasopharyngés sur écouvillon prélevés sur le système de milieu de transport universel Copan (UTM-RT®), le système de transport viral universel BD™ (UVT) ou équivalent. Le CI 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**® Respiratory flex repose sur la préparation entièrement automatisée des échantillons (extraction et purification des acides nucléiques) suivie de l'amplification par PCR et de la détection. Le système **cobas**® 5800 est conçu sous la forme d'un instrument intégré. Les systèmes **cobas**® 6800/8800 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 ou les logiciels **cobas**® 5800 ou **cobas**® 6800/8800, lesquels attribuent des résultats 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.

L'amplification sélective de l'acide nucléique cible dans l'échantillon est effectuée à l'aide d'amorces sens et antisens spécifiques à la cible détectant des régions d'un génome viral conservées comme indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1 Régions cibles du test **cobas**® Respiratory flex

Organisme ciblé	Gène cible (symbole)
Influenza A	Protéine de matrice 1 (M1)
Influenza B	Protéine non structurale NS-1/2 (NS1/NEP)
Virus respiratoire syncytial	Protéine de matrice (M)
SARS-CoV-2	Polyprotéine ORF1 ab (ORF1ab) et Polyprotéine ORF 1a (ORF1a)
Adénovirus B/E	Précurseur de la protéine terminale (E2B)
Adénovirus C	Précurseur de la protéine de capsid (L3)
Métapneumovirus humain	Protéine de matrice (M)
Entérovirus/rhinovirus	Région 5' non traduite (5'UTR)
Coronavirus OC43	Polyprotéine réplacase 1 a/b (ORF1ab)
Coronavirus HKU1	Polyprotéine réplacase 1 a/b (ORF1ab)

Coronavirus 229E	Polyprotéine réplécase 1 a/b (ORF1ab)
Coronavirus NL63	Polyprotéine réplécase 1 a/b (ORF1ab)
Virus parainfluenza humain 1	Protéine de la polymérase L (L)
Virus parainfluenza humain 2	Grande protéine (L)
Virus parainfluenza humain 3	Protéine de nucléocapside (N)
Virus parainfluenza humain 4	Grande protéine (L)

L'amplification sélective du CI d'ARN s'effectue au moyen d'amorces sens et antisens non compétitives spécifiques à la séquence ne présentant aucune homologie avec les génomes spécifiques à la cible virale. La cible amplifiée est détectée à travers le clivage de sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence spécifiques. La génération de signaux assistée par température de Roche (TAGS), abrégée en technologie TAGS, est introduite pour différencier jusqu'à trois cibles par canal de fluorescence, permettant la détection de 12 cibles, et du contrôle interne, par puits. Une enzyme ADN polymérase thermostable est utilisée pour l'amplification.

Le master mix du test **cobas**® Respiratory flex contient des sondes de détection qui sont spécifiques à l'adénovirus (espèces B, C et E), aux coronavirus humains courants (229E, HKU1, NL63, OC43), au métapneumovirus humain, au rhinovirus/entérovirus humain, au virus Influenza A, au virus Influenza B, aux virus parainfluenza de types 1, 2, 3 et 4, au VRS et au SARS-CoV-2, et à l'acide nucléique du contrôle interne d'ARN. La multiplicité de détection cible est permise par la neutralisation en fonction de la température, de sondes fluorescentes distinctes, spécifiques à la cible. Cela s'effectue en séparant les signaux des sondes en canaux thermiques introduits, où la fluorescence est acquise à deux températures fixes supplémentaires pour chaque cycle d'amplification.

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. Les sondes classiques libèrent un signal de fluorescence immédiatement après la séparation du rapporteur du quencher. Les sondes TAGS reposent sur l'activation de fluorescence dépendante de la température, nécessitant les deux clivages de nucléase, lors de la phase d'extension ainsi que lors de l'augmentation de la température de réaction, pour activer le fluorophore autrement dormant. Pour cette raison, au cours de chaque cycle de PCR, le test capture la fluorescence dans cinq canaux de fluorescence disponibles en combinaison avec trois canaux thermiques (détection de fluorescence à trois températures définies T1, T2 et T3), ce qui permet la détection et la différenciation simultanées des cibles virales amplifiées de l'adénovirus (espèces B, C et E), des coronavirus humains courants (229E, HKU1, NL63, OC43), du métapneumovirus humain, du rhinovirus/entérovirus humain, du virus Influenza A, du virus Influenza B, des virus parainfluenza de types 1, 2, 3 et 4, du VRS, et du SARS-CoV-2 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® Respiratory flex est décrit dans le Tableau 2. Le matériel nécessaire mais non fourni est décrit du Tableau 3 au Tableau 5 et du Tableau 9 au Tableau 11.

Consulter les sections **Réactifs et matériel** et **Précautions et conditions de manipulation** pour obtenir des informations sur les risques en lien avec le produit.

Réactifs et contrôles cobas® Respiratory flex

Tout réactif ou contrôle non ouvert doit être stocké conformément aux recommandations décrites du Tableau 2 au Tableau 6.

Tableau 2 cobas® Respiratory flex

(RESP FLEX)

Conserver à 2-8 °C

Cassette de 192 tests (P/N 09623701190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit 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 IC)	Tampon Tris, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % de construction d'ARN encapsulé non lié à la cible 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'éluion (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
Réactif 2 du master mix Respiratory flex (RESP FLEX 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, dUTP, < 0,01 % d'amorces d'amont et d'aval, < 0,01 % d'amorces sens et antisens de contrôle interne, < 0,01 % de sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence et contrôle interne d'ARN, < 0,01 % d'aptamère d'oligonucléotide, < 0,1 % d'ADN polymérase Z05D, < 0,10 % d'enzyme (microbienne) AmpErase (uracil-N-glycosylase), < 0,1 % d'azoture de sodium	9,7 mL

Tableau 3 cobas® Respiratory flex Control Kit**(RESP FLEX CTL)**

Conserver à 2-8 °C

(P/N 09623728190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit
Contrôle positif Respiratory flex (RESP FLEX CTL)	Tampon Tris, < 0,05 % d'azoture de sodium, < 0,005 % d'EDTA, < 0,003 % de Poly rA, < 0,01% d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence d'adénovirus < 0,01 % d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence de coronavirus (229E), < 0,01 % d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence de métagneumovirus humain, < 0,01 % d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence de rhinovirus humain, < 0,01 % d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence de virus Influenza A, < 0,01 % d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence de virus Influenza B, < 0,01 % d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence de virus parainfluenza humain 1, < 0,01 % d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence de virus parainfluenza humain 2, < 0,01 % d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence de virus parainfluenza humain 3, < 0,01 % d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence de virus parainfluenza humain 4, < 0,01 % d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence de virus respiratoire syncytial, < 0,01 % d'ADN plasmidique non infectieux (microbien) contenant une séquence de SARS-CoV-2	6,4 mL (16 × 0,4 mL)

Tableau 4 cobas® Buffer Negative Control Kit**(BUF (-) C)**

Conserver à 2-8 °C

À utiliser avec le système cobas® 5800 (P/N 09051953190)

À utiliser avec les systèmes cobas® 6800/8800 (P/N 07002238190 ou 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)	43 % (p/p) de thiocyanate de guanidinium***, 5 % (p/v) de polidocanol***, 2 % (p/v) de dithiothréitol***, citrate de sodium dihydraté	4 × 875 mL	 <p>DANGER</p> <p>H302 : Nocif en cas d'ingestion. H314 : Provoque des brûlures de la peau et des graves lésions des yeux. H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. EUH032 : Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique. EUH071 : Corrosif pour les voies respiratoires. 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. P301 + P330 + P331 : EN CAS D'INGESTION : rincer la bouche. NE PAS faire vomir. 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. 593-84-0 Thiocyanate de guanidinium 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p>
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® Respiratory flex. Voir la liste du matériel supplémentaire nécessaire (Tableau 9 au Tableau 11).

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

*** Substance dangereuse.

Conditions de conservation des réactifs

Les réactifs doivent être stockés et manipulés comme spécifié dans le Tableau 6, le Tableau 7 et le Tableau 8.

Lorsque les réactifs ne sont pas chargés sur le système cobas® 5800 ou les systèmes cobas® 6800/8800, 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® Respiratory flex – 192T	2-8 °C
cobas® Respiratory flex Control 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

Conditions de manipulation des réactifs pour le système cobas® 5800

Les réactifs chargés sur le système cobas® 5800 sont stockés à des températures appropriées et leur date de péremption est surveillée par le système. Le système ne permet 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. Le Tableau 7 permet à l'utilisateur de comprendre les conditions de manipulation des réactifs appliquées par le système cobas® 5800.

Tableau 7 Conditions de péremption des réactifs appliquées par le système cobas® 5800

Réactif	Date de péremption du kit	Stabilité de kit ouvert	Nombre de runs possibles avec ce kit	Stabilité à bord
cobas® Respiratory flex – 192T	Date non passée	90 jours à partir de la première utilisation	40 runs max.	36 jours max. ^b
cobas® Respiratory flex Control Kit	Date non passée	Non applicable ^a	Non applicable	36 jours max. ^b
cobas® Buffer Negative Control Kit	Date non passée	Non applicable ^a	Non applicable	36 jours max. ^b
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 Specimen 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 Kit constitué de flacons de contrôle à usage unique.

^b Durée mesurée à partir du premier chargement du réactif sur le système cobas® 5800.

Conditions de manipulation des réactifs pour les systèmes cobas® 6800/8800

Les réactifs chargés sur les systèmes cobas® 6800/8800 sont stockés à des températures appropriées et leur date de péremption est surveillée par le système. Les systèmes cobas® 6800/8800 ne permettent l'utilisation des réactifs que si toutes les conditions indiquées dans le Tableau 8 sont remplies. Le système empêche automatiquement l'utilisation de réactifs périmés. Le Tableau 8 permet à l'utilisateur de comprendre les conditions de manipulation des réactifs appliquées par les systèmes cobas® 6800/8800.

Tableau 8 Conditions de péremption des réactifs appliquées par les systèmes cobas® 6800/8800

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® Respiratory flex – 192T	Date non passée	90 jours à partir de la première utilisation	40 runs max.	40 heures max.
cobas® Respiratory flex Control Kit	Date non passée	Non applicable ^a	Non applicable	10 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 Specimen 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 Kit constitué de flacons de contrôle à usage unique.

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

Matériel supplémentaire nécessaire pour le système cobas® 5800

Tableau 9 Matériel et consommables à utiliser sur le système cobas® 5800

Matériel	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Embout de pipetage CORE TIPS avec filtre, 1 mL	04639642001
Embout de pipetage CORE TIPS avec filtre, 300 µL	07345607001
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 ou Sac à déchets solides avec insert	07435967001 ou 08030073001
Tubes secondaires cobas® omni 13 × 75 (en option)	06438776001
MPA RACK 13 ou 16 MM ^a	s.o.
RD5 RACK - Rack standard RD ^a	s.o.
Portoir de tubes à 16 positions ^a	09224319001
Portoir de racks à 5 positions ^b	09224475001

^a Veuillez contacter le représentant Roche local pour obtenir une liste détaillée de références de racks d'échantillons, racks pour embouts à filtre et plateaux de racks acceptés sur les instruments et compatibles avec le test.

^b Des racks RD5 ou MPA sont requis en combinaison avec le portoir de racks à 5 positions sur le système cobas® 5800.

Matériel supplémentaire nécessaire pour les systèmes cobas® 6800/8800

Tableau 10 Matériel et consommables à utiliser sur les systèmes cobas® 6800/8800

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	07435967001 et 07094361001 ou 08030073001 et 08387281001
Tubes secondaires cobas® omni 13 × 75 (en option)	06438776001
MPA RACK 13 ou 16 MM ^a	s.o.
RD5 RACK - Rack standard RD ^a	s.o.

^a Veuillez contacter le représentant Roche local pour obtenir une liste détaillée de références de racks d'échantillons, racks pour embouts à filtre et plateaux de racks acceptés sur les instruments et compatibles avec le test.

Matériels supplémentaires requis uniquement pour la procédure de travail pré-analytique

Tableau 11 Autres matériels requis uniquement pour la procédure de travail pré-analytique

Matériel	P/N
cobas® Microbial Inactivation Solution	08185476001

Instruments et logiciels nécessaires

Le logiciel **cobas**® 5800 et les fichiers d'analyse **cobas**® Respiratory flex pour le système **cobas**® 5800 doivent être installés sur l'instrument **cobas**® 5800. Le logiciel Data Manager et l'ordinateur pour le système **cobas**® 5800 seront fournis avec le système.

Le logiciel **cobas**® 6800/8800 et les fichiers d'analyse **cobas**® Respiratory flex pour les systèmes **cobas**® 6800/8800 doivent être installés sur le ou les instruments. Le serveur IG (Instrument Gateway) est livré avec le système.

Tableau 12 Instrumentation

Équipement	P/N
Système cobas ® 5800	08707464001
Système cobas ® 6800 (version mobile)	05524245001 et 06379672001
Système cobas ® 6800 (fixe)	05524245001 et 06379664001
Système cobas ® 8800	05412722001
Module de chargement des échantillons (systèmes cobas ® 6800/8800 uniquement)	06301037001
Instrument Gateway	06349595001

Se reporter à l'Assistance Utilisateur et/ou aux guides de l'utilisateur du système **cobas**® 5800 ou des systèmes **cobas**® 6800/8800 pour obtenir plus d'informations.

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.

- Pour une utilisation en diagnostic *in vitro*.
- 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.^{24,25} Seul le personnel expert dans la manipulation du matériel présentant un risque biologique et l'utilisation du test **cobas®** Respiratory flex et des systèmes **cobas®** 5800/6800/8800 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 de déversement, désinfecter immédiatement en suivant les procédures locales appropriées.
- En cas de déversement d'échantillons dans la solution MIS (contenant du thiocyanate de guanidinium), éviter de la mettre en contact avec de l'hypochlorite de sodium contenant des désinfectants tels que l'eau de Javel. Le mélange peut produire un gaz extrêmement toxique.
- En cas de déversement d'échantillons dans la solution MIS, nettoyer D'ABORD avec un détergent de laboratoire adéquat et de l'eau, puis avec de l'éthanol à 70 %.
- La solution MIS est sensible à la lumière et livrée dans des flacons opaques. La solution MIS doit être conservée en position verticale.
- 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. Tout écart par rapport aux 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 et votre fabricant responsable 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 chaque cassette de réactifs, 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 et la solution MIS contiennent du thiocyanate de guanidinium, 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 kit de test **cobas® Respiratory flex**, le **cobas® Respiratory flex Control 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** ou la solution MIS, qui contiennent du thiocyanate de guanidinium, et une 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. Les gants doivent être remplacés entre la manipulation d'échantillons et la manipulation du **cobas® Respiratory flex kit**, du **cobas® Respiratory flex Control kit**, du **cobas® Buffer Negative Control kit** et de réactifs **cobas® omni** afin d'éviter toute contamination. 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 à 0,5 % d'hypochlorite de sodium préparée extemporanément avec de l'eau distillée ou déionisée. Puis essuyer les surfaces avec de l'éthanol à 70 %.
- En cas d'éclaboussures sur l'instrument **cobas® 5800** ou les instruments **cobas® 6800/8800**, suivre les instructions de l'Assistance Utilisateur et/ou du Guide de l'utilisateur de système **cobas® 5800** ou des systèmes **cobas® 6800/8800** 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.

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 pipetage neuf pour chaque échantillon.

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

Prélèvement d'échantillons

- Prélever les échantillons nasopharyngés conformément à la technique de prélèvement standard avec des écouvillons floqués ou à embout en polyester et les placer immédiatement dans 3 mL d'UTM-RT® ou d'UVT ou équivalent.
- Consulter les instructions d'utilisation des dispositifs de prélèvement pour obtenir des informations sur les risques.

Transport et conservation

- Le transport des échantillons collectés doit respecter toute réglementation en vigueur sur le transport d'agents étiologiques.
- Échantillons prélevés dans l'UTM-RT® ou l'UVT ou équivalent :
- Suite au prélèvement, les échantillons peuvent être stockés jusqu'à 12 heures entre 2 et 25 °C, jusqu'à 3 jours entre 2 et 8 °C et jusqu'à 30 jours à une température ≤ -18 °C.
- Les échantillons sont stables pendant un maximum de trois cycles de congélation/décongélation lorsqu'ils sont conservés à ≤ -18 °C.

Instructions d'utilisation

Notes de procédure

- Ne pas utiliser les réactifs du test **cobas®** Respiratory flex, le **cobas®** Respiratory flex Control Kit, le **cobas®** Buffer Negative Control Kit, ni les réactifs **cobas® omni** après leur date de péremption.
- 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 du système **cobas®** 5800 ou des systèmes **cobas®** 6800/8800 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 du système **cobas®** 5800 ou des systèmes **cobas®** 6800/8800 pour obtenir des informations sur la bonne maintenance des instruments.

Traitement des échantillons nasopharyngés

Avant d'effectuer le test **cobas®** Respiratory flex sur les systèmes **cobas®** 5800/6800/8800, les échantillons doivent être traités à l'aide d'un tube secondaire avec un volume mort maximum de 350 µL. Le tube secondaire **cobas® omni** est l'option préférée. Des tubes secondaires supplémentaires pour effectuer le test **cobas®** Respiratory flex sont disponibles. Contactez votre représentant Roche local pour obtenir des instructions de test détaillées et une commande de tubes secondaires compatibles avec les instruments.

Remarque : 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 pipetage neuf pour chaque échantillon.

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

Suivre les étapes ci-dessous pour transférer et diluer l'échantillon de patient d'un tube de prélèvement primaire à un tube secondaire **cobas® omni** :

- Confirmer que le tube d'échantillon nasopharyngé est correctement étiqueté et contient une quantité minimale de 0,4 mL d'échantillon. Si l'échantillon est conservé à l'état congelé, le décongeler et l'équilibrer à température ambiante.
- Retourner les flacons de solution MIS deux à quatre fois avant utilisation.
- Transférer 0,8 mL de MIS dans le tube secondaire préparé muni de code-barres. Les tubes secondaires contenant 0,8 mL de MIS peuvent être stockés fermés jusqu'à 7 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C.
- Dévisser le bouchon du tube d'échantillon primaire.
- Soulever le bouchon et tout écouvillon attaché à celui-ci pour pouvoir insérer une pipette à l'intérieur du tube échantillon.
- Transférer 0,4 mL dans le tube secondaire préparé muni de code-barres contenant la MIS. Aucun mélange supplémentaire n'est requis.
- Transférer le tube secondaire dans un rack.
- Fermer le bouchon du tube d'échantillon primaire.

Remarque : les échantillons nasopharyngés dilués dans la MIS peuvent être stockés jusqu'à 8 heures à 37 °C ou 20 heures à 25 °C.

Exécution du test cobas® Respiratory flex

Le test cobas® Respiratory flex peut être effectué avec un volume d'échantillon de 1,2 mL (0,4 mL d'échantillon et 0,8 mL de MIS) dont 850 µL sont traités. Le type d'échantillon « Dilué dans cobas® MIS » doit être sélectionné pour effectuer le test cobas® Respiratory flex.

Exécution du test cobas® Respiratory flex sur le système cobas® 5800

La procédure de test est décrite en détail dans l'Assistance Utilisateur et/ou le Guide de l'utilisateur du système cobas® 5800. La Figure 1 ci-dessous résume la procédure. Le test cobas® Respiratory flex offre des options de commande flexibles :

- Configuration des groupes cibles : chaque échantillon peut être testé pour n'importe quelle combinaison de cibles virales (adénovirus, pan-coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), métapneumovirus humain, rhinovirus/entérovirus humain, virus Influenza A, virus Influenza B, virus parainfluenza de types 1, 2, 3 et 4, VRS et SARS-CoV-2).
- Calcul pour des cibles supplémentaires (réflexe digital) : selon les résultats des tests initiaux, des cibles supplémentaires issues du panel de test multiplex peuvent être commandées dans la période prédéfinie. Les cibles supplémentaires commandées seront alors calculées en fonction des données brutes déjà mesurées. L'échantillon n'a pas besoin d'être traité à nouveau pour obtenir les résultats de test supplémentaires.

Figure 1 cobas® Respiratory flex : procédure du test sur le système cobas® 5800

1	Se connecter au système
2	Chargement des racks d'échantillons sur le système : <ul style="list-style-type: none">• Charger les racks d'échantillons sur le système• Le système se prépare automatiquement• Demander des tests
3	Charger les réactifs et les consommables comme indiqué par le système : <ul style="list-style-type: none">• Charger la ou les cassettes de réactifs spécifique(s) au test• Charger les mini-racks de contrôle• Charger les embouts de traitement• Charger les embouts d'élution• Charger les plaques de traitement• Charger les plaques à déchets liquides• Charger les plaques d'amplification• Charger la cassette MGP• Recharger le diluant d'échantillons• Recharger le réactif de lyse• Recharger le réactif de lavage
4	Démarrer le run en sélectionnant le bouton de démarrage du traitement sur l'interface utilisateur ; tous les runs suivants démarreront automatiquement s'ils ne sont pas reportés manuellement
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 : <ul style="list-style-type: none">• Décharger les cassettes de contrôles vides• Vider le tiroir de plaques d'amplification• Vider les déchets liquides• Vider les déchets solides

Exécution du test cobas® Respiratory flex sur les systèmes cobas® 6800/8800

La procédure de test est décrite en détail dans l'Assistance Utilisateur et/ou le Guide de l'utilisateur des systèmes cobas® 6800/8800. La Figure 2 ci-dessous résume la procédure. Le test cobas® Respiratory flex offre des options de commande flexibles. Chaque échantillon peut être testé avec les Assay Specific Analysis Packages (ASAP), offrant des tests de panel complet, des sous-groupes prédéfinis ou une option de réflexe digital. L'ASAP de réflexe digital automatisé calcule et affiche d'abord un ensemble de cibles prédéfinies (par ex. FluA, FluB, RSV, SARS-CoV-2). Si l'échantillon est négatif pour ces cibles, le test calculera et affichera alors automatiquement les résultats des cibles restantes dans le panel (réflexe digital automatisé). Si un échantillon est positif ou invalide pour l'une des cibles initiales, les cibles supplémentaires ne seront pas calculées. Chaque échantillon est manipulé indépendamment des autres échantillons. Cela signifie que certains échantillons n'auront que des résultats pour les cibles les plus courantes tandis que d'autres échantillons afficheront des résultats pour un plus grand nombre de cibles.

Figure 2 Procédure cobas® Respiratory flex sur les systèmes cobas® 6800/8800

1	<p>Se connecter au système</p> <p>Appuyer sur « Démarrer » pour préparer le système</p> <p>Demander des tests</p>
2	<p>Charger les réactifs et les consommables comme indiqué par le système :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Chargement des échantillons sur le système :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>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</p>
5	<p>Consulter et exporter les résultats</p>
6	<p>Retirer et boucher tous les tubes d'échantillon présentant le volume minimum requis s'ils doivent être réutilisés ultérieurement</p> <p>Nettoyer l'instrument :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décharger les cassettes de contrôles vides • Vider le tiroir de plaques d'amplification • Vider les déchets liquides • Vider les déchets solides

Résultats

Le système **cobas**® 5800 et les systèmes **cobas**® 6800/8800 détectent automatiquement l'adénovirus (espèces B, C et E), les coronavirus humains courants (229E, HKU1, NL63, OC43), le métapneumovirus humain, le rhinovirus/entérovirus humain, le virus Influenza A, le virus Influenza B, les virus parainfluenza de types 1, 2, 3 et 4, le VRS, et le SARS-CoV-2 pour chaque échantillon et contrôle traité individuellement, affichant les résultats cibles individuels pour les échantillons, ainsi que la validité des tests et les résultats généraux pour les contrôles.

Contrôle qualité et validité des résultats sur le système **cobas**® 5800

- Un contrôle négatif **cobas**® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] et un contrôle positif [RESP-FLEX (+) C] sont traités au moins toutes les 72 heures ou avec chaque nouveau lot de kits. Des contrôles positifs et/ou négatifs plus fréquents peuvent être prévus en fonction des procédures de laboratoire et/ou de la réglementation locale.
- Dans le logiciel **cobas**® 5800 et/ou dans le rapport, consulter les alertes et les résultats associés pour s'assurer de la validité du résultat.

L'invalidation des résultats est effectuée automatiquement par le logiciel **cobas**® 5800 en fonction des échecs des contrôles négatifs ou positifs.

REMARQUE : à la livraison, le système **cobas**® 5800 est paramétré pour effectuer un ensemble de contrôles (positifs et négatifs) à chaque run, mais il est possible de configurer une fréquence inférieure allant jusqu'à toutes les 72 heures, en fonction des procédures de laboratoire et/ou de la réglementation locale. Merci de contacter votre ingénieur de service Roche et/ou l'assistance technique Roche pour plus d'informations.

Interprétation des résultats du système **cobas**® 5800

Les résultats des échantillons sont indiqués dans le logiciel **cobas**® 5800, dans l'application « Résultats ».

Pour une série de contrôles valide, vérifier l'absence d'alerte pour chaque échantillon individuel dans le logiciel **cobas**® 5800 et/ou dans le rapport. Les résultats doivent être interprétés comme suit :

- Les échantillons associés à une série de contrôles valide sont marqués par « Valide » dans la colonne « Résultat de contrôle » si tous les résultats cibles de contrôle sont signalés valides. Les échantillons associés à l'échec d'une série de contrôles sont marqués par « Invalid » dans la colonne « Résultat de contrôle » si les résultats de contrôle sont signalés invalides.
- Si les contrôles associés à un résultat d'échantillon sont invalides, une alerte spécifique est ajoutée au résultat d'échantillon comme suit :
- Q05D : échec de validation de résultat en raison d'un contrôle positif invalide.
- Q06D : échec de validation de résultat en raison d'un contrôle négatif invalide.
- Les valeurs de la colonne « Résultats » pour un résultat cible d'échantillon individuel doivent être interprétées comme indiqué dans le Tableau 13.

Si une ou plusieurs cibles d'échantillon sont marquées par « Invalid », le logiciel **cobas**® 5800 indique une alerte dans la colonne « Alerte ». L'affichage détaillé offre plus d'informations sur les raisons du signalement invalide de la ou des cibles d'échantillon, notamment des informations sur les alertes.

Des résultats invalides pour une ou plusieurs combinaisons cibles sont possibles et sont signalés de manière spécifique pour chaque cible. Si un résultat cible individuelle quel qu'il soit est invalide, la présence ou l'absence de cette cible individuelle ne peut pas être déterminée.

Tableau 13 Exemple d'affichage de résultats cobas® Respiratory flex sur le système cobas® 5800

ID échantillon	Test	Résultat de contrôle	Alertes*	État	Résultat	Date/heure de création
Sample_01	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	RESP-FLEX	Valid		Released	Invalid (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	RESP-FLEX	Valid		Released	Positive (1), Negative (11)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	RESP-FLEX	Valid		Released	Positive (2), Negative (10)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	RESP-FLEX	Invalid		Released	Invalid (12)	7/7/2021 8:27:39 AM

* L'aperçu du résultat indique un symbole d'alerte en cas de résultats invalides. Une description détaillée des alertes se trouve dans les détails du résultat.

Contrôle qualité et validité des résultats sur les systèmes cobas® 6800/8800

- Un contrôle négatif cobas® Buffer [(-) Ctrl] et un contrôle positif (RESP-FLEX (+) C) sont traités avec chaque série.
- Dans le logiciel cobas® 6800/8800 et/ou dans le rapports, consulter les alertes et les résultats associés pour s'assurer de la validité de la série.
- La série est valide si aucune alerte n'apparaît pour aucun contrôle. Si la série est invalide, retester la série complète.
- Tous les messages sont décrits dans le guide de l'utilisateur des systèmes cobas® 6800/8800.

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

Interprétation des résultats sur les systèmes cobas® 6800/8800

Pour une série valide, vérifier l'absence d'alerte pour chaque échantillon individuel dans le logiciel cobas® 6800/8800 et/ou dans le rapport. Les résultats doivent être interprétés comme suit :

- Une série valide peut comporter des résultats d'échantillon valides et invalides.
- Des résultats invalides pour une ou plusieurs combinaisons cibles sont possibles et sont signalés de manière spécifique pour chaque cible. Si un résultat cible individuelle quel qu'il soit est invalide, la présence ou l'absence de cette cible individuelle ne peut pas être déterminée.
- D'autres résultats initiaux de cible individuelle valide peuvent être interprétés comme décrit dans le tableau. Les résultats et l'interprétation correspondante sont indiqués dans le Tableau 15.

Des exemples d'affichage de résultats pour le cobas® Respiratory flex sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14 Exemple d'affichage de résultats cobas® Respiratory flex sur les systèmes cobas® 6800/8800

ID échantillon	Nom de test*	Positifs	Négatif	Invalide	État	Date/heure de création
Sample_01	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	RESP-FLEX	0	0	12	Not Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	RESP-FLEX	1	11	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	RESP-FLEX	4	8	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	RESP-FLEX	0	0	12	Released	7/7/2021 8:27:39 AM

* Le nom de test peut différer selon l'ASAP choisi pour le test cobas® Respiratory flex

Interprétation des résultats

Pour une série de contrôles/runs valide, vérifier l'absence d'alerte pour chaque échantillon individuel dans les logiciels du système cobas® 5800 et des systèmes cobas® 6800/8800 et/ou dans le rapport. Les résultats doivent être interprétés comme suit :

- Une série valide peut comporter des résultats d'échantillon valides et invalides.
- Des résultats invalides pour une ou plusieurs combinaisons cibles sont possibles et sont signalés de manière spécifique pour chaque canal.
- Les résultats de ce test ne doivent être interprétés qu'en association avec les informations disponibles provenant de l'évaluation clinique du patient et les informations concernant les antécédents du patient.

Des exemples d'affichage de résultats pour le cobas® Respiratory flex sont présentés dans le Tableau 13 et le Tableau 14.

Les résultats et leur interprétation correspondante pour détecter l'adénovirus (espèces B, C et E), les coronavirus humains courants (229E, HKU1, NL63, OC43), le métapneumovirus humain, le rhinovirus/entérovirus humain, le virus Influenza A, le virus Influenza B, les virus parainfluenza de types 1, 2, 3 et 4, le VRS, et le SARS-CoV-2 sont affichés ci-dessous (Tableau 15).

Tableau 15 Résultats cibles pour l'interprétation des résultats cibles individuels

Résultat cible*	Interprétation
Negative	Aucun signal cible détecté pour la cible virale correspondante et le signal du contrôle interne détecté.
Positive	Le signal cible est détecté pour la cible virale correspondante et le signal du contrôle interne peut être détecté ou non.

* Affiché pour chacune des 12 cibles virales individuellement : virus Influenza A (FluA), virus Influenza B (FluB), virus respiratoire syncytial (RSV), SARS-CoV-2 (SCoV2), adénovirus (AdV), métapneumovirus humain (MPV), rhinovirus/entérovirus humain (EVRV), coronavirus humain courant (CoV) et virus parainfluenza 1 (hPIV1), 2 (hPIV2), 3 (hPIV3) et 4 (hPIV4).

Si un résultat cible individuelle quel qu'il soit est invalide, la présence ou l'absence de cette cible individuelle ne peut pas être déterminée. D'autres résultats initiaux de cible valide peuvent être interprétés comme décrit dans le Tableau 15.

Limitations procédurales

- Le test **cobas**® Respiratory flex a été évalué uniquement pour être utilisé conjointement au **cobas**® Respiratory flex Control Kit, au **cobas**® Buffer Negative Control Kit, au **cobas**® **omni** MGP Reagent, au **cobas**® **omni** Lysis Reagent, au **cobas**® **omni** Specimen Diluent et au **cobas**® **omni** Wash Reagent sur les systèmes **cobas**® 5800/6800/8800.
- Les décisions de prise en charge du patient ne doivent pas être prises uniquement sur la base des résultats du test **cobas**® Respiratory flex, mais en tenant compte également des examens cliniques, des antécédents du patient, des expositions récentes, des informations épidémiologiques et autres informations de diagnostic.
- La fiabilité des résultats dépend du suivi correct des procédures de prélèvement, stockage et manipulation des échantillons. Les individus ne doivent pas manger, boire, fumer, vapoter, ou prendre du tabac à priser 30 minutes avant le prélèvement d'échantillon.
- Le FluMist® Quadrivalent, un vaccin vivant quadrivalent par voie nasale, peut entraîner des résultats positifs pour Influenza A et Influenza B. Une administration de FluMist® dans les 6 semaines qui précèdent le prélèvement n'a pas été évaluée pour estimer l'impact potentiel de l'interférence avec d'autres cibles sur les performances cliniques du test.
- Ce test est destiné à être utilisé avec des échantillons nasopharyngés sur écouvillon prélevés dans de l'UTM-RT® ou de l'UVT ou équivalent. L'analyse d'autres types d'échantillons avec le **cobas**® Respiratory flex peut aboutir à des résultats inexacts.
- La détection des virus respiratoires peut être affectée par les méthodes de prélèvement d'échantillon, 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**® Respiratory flex 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**® Respiratory flex afin d'aider à identifier les échantillons contenant des 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**® Respiratory flex permet une amplification sélective de l'ARN et de l'ADN cibles. 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

Sensibilité analytique (Limite de détection)

La limite de détection (LoD) du test cobas® Respiratory flex a été déterminée par l'analyse de dilutions co-formulées en série pour le coronavirus humain courant, le VRS, le virus Influenza A, le virus Influenza B, le SARS-CoV-2, l'adénovirus, le rhinovirus, le métapneumovirus humain et les virus parainfluenza humains de types 1, 2, 3 et 4 dilués en série dans une matrice clinique simulée négative stabilisée dans l'UTM™. Des panels d'au moins cinq niveaux de concentration plus un échantillon blanc ont été testés sur trois lots de réactifs du test cobas® Respiratory flex, lors de plusieurs runs, pendant plusieurs jours, par plusieurs opérateurs et sur plusieurs instruments. Les résultats ainsi que les matériels utilisés sont indiqués dans le Tableau 16.

Tableau 16 Limite de détection pour le taux de succès ≥ 95 % et 95 % par Probit, y compris les intervalles de confiance

Cible	Souche/Isolat	LoD pour le taux de succès ≥ 95 %	LoD de 95 % par PROBIT	Intervalle de confiance à 95 %	Unité de concentration
Influenza A (H1N1)	Brisbane/02/2018	1,00E+02	8,39E+01	6,59E+01 - 1,19E+02	cp/mL
Influenza A (H3N2)	A/Darwin/6/2021	5,00E+01	5,36E+01	4,06E+01 - 8,09E+01	cp/mL
Influenza B (Victoria)	B/Austria/1359417/2021	2,50E+02	2,28E+02	1,82E+02 - 3,16E+02	cp/mL
Influenza B (Yamagata)	Phuket/3073/13	8,00E+02	6,84E+02	5,57E+02 - 9,12E+02	cp/mL
VRS A	Virus respiratoire syncytial A2	4,00E+03	3,28E+03	2,60E+03 - 4,58E+03	cp/mL
SARS-CoV-2	1er standard international de l'OMS, code NISBC : 20/146	8,00E+01	7,07E+01	5,45E+01 - 1,04E+02	UI/mL
Adénovirus B	Type 3, isolat 1921/08	5,00E+02	5,00E+02	4,30E+02 - 6,21E+02	cp/mL
Adénovirus C	1er standard international de l'OMS, code NISBC : 16/324	1,20E+02	7,77E+01	5,92E+01 - 1,14E+02	UI/mL
Métapneumovirus humain	hMPV-27, type A2, IA27-2004	1,70E+03	1,96E+03	1,61E+03 - 2,55E+03	cp/mL
Rhinovirus B	B42, Zeptomatrix, 0810286CF	1,80E+03	9,07E+02	7,29E+02 - 1,21E+03	cp/mL
Coronavirus 229E	229E, Zeptomatrix, 0810229CF	3,50E+02	3,64E+02	2,83E+02 - 5,23E+02	cp/mL
Coronavirus NL63	NL63, Zeptomatrix, 0810228CF-CL	1,80E+02	1,77E+02	1,34E+02 - 2,72E+02	cp/mL
Coronavirus OC43	OC43, Zeptomatrix, 0810024CF	1,60E+03	8,53E+02	6,50E+02 - 1,27E+03	cp/mL
Coronavirus HKU1	ARNa	2,40E+02	1,84E+02	1,44E+02 - 2,58E+02	cp/mL
Parainfluenza humain 1	Type 1, Zeptomatrix, 0810014CF-CL	3,00E+03	2,11E+03	1,82E+03 - 2,61E+03	cp/mL
Parainfluenza humain 2	Type 2, Zeptomatrix, 0810015CF-CL	7,00E+02	6,85E+02	5,13E+02 - 1,06E+03	cp/mL
Parainfluenza humain 3	Type 3, Zeptomatrix, 0810016CF-CL	3,80E+03	2,56E+03	2,15E+03 - 3,26E+03	cp/mL
Parainfluenza humain 4	Type 4a, Zeptomatrix, 0810060CF-CL	4,80E+04	3,05E+04	2,49E+04 - 4,02E+04	cp/mL

Précision intra-laboratoire

La précision du test cobas® Respiratory flex a été déterminée par l'analyse de panels constitués de différentes souches de culture cellulaire dans une matrice clinique simulée négative stabilisée dans l'UTM™. Deux niveaux de dilution ont été testés en 216 répliqués pour chaque niveau sur trois lots de réactifs du test cobas® Respiratory flex par cinq opérateurs, sur six instruments, pendant douze jours de test. Chaque échantillon a subi la procédure entière du test cobas® Respiratory flex sur des systèmes cobas® 5800/6800/8800 entièrement automatisés. La précision indiquée plus bas prend donc en compte tous les aspects de la procédure de test. Les résultats sont présentés dans le Tableau 17 et le Tableau 18. Les résultats de cette étude ont révélé que le test cobas® Respiratory flex à utiliser sur les systèmes cobas® 5800/6800/8800 détecte systématiquement la présence de toutes les cibles en obtenant un taux de succès ≥ 95 % autour de la LoD ($\sim 1 \times$ la LoD) et un taux de succès ≥ 99 % au-dessus de la LoD ($\sim 3 \times$ la LoD).

Tableau 17 Précision - Résumé des taux de succès et intervalles de confiance

Cible	Niveau	Résultats positifs	Résultats totaux	% de positivité	IC bilatéral à 95 % pour la limite inférieure	IC bilatéral à 95 % pour la limite supérieure
Influenza A (H3N2)	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Influenza A (H3N2)	$\sim 1 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Influenza B (Victoria)	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Influenza B (Victoria)	$\sim 1 \times$ LoD	215	216	99,54	97,45	99,99
VRS A	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
VRS A	$\sim 1 \times$ LoD	214	216	99,07	96,70	99,89
SARS-CoV-2	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
SARS-CoV-2	$\sim 1 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Adénovirus B	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Adénovirus B	$\sim 1 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Métapneumovirus humain	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Métapneumovirus humain	$\sim 1 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Rhinovirus B	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Rhinovirus B	$\sim 1 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Coronavirus 229E	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Coronavirus 229E	$\sim 1 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Parainfluenza humain 1	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Parainfluenza humain 1	$\sim 1 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Parainfluenza humain 2	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Parainfluenza humain 2	$\sim 1 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Parainfluenza humain 3	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Parainfluenza humain 3	$\sim 1 \times$ LoD	215	216	99,54	97,45	99,99
Parainfluenza humain 4	$\sim 3 \times$ LoD	216	216	100	98,31	100
Parainfluenza humain 4	$\sim 1 \times$ LoD	214	216	99,07	96,70	99,89
s.o.	Blanc	0	216	0	0,00	3,36

Tableau 18 Précision - écarts types et coefficient de variation des valeurs de Ct

Cible	Niveau	Taux de succès	Ct moyen ne	Instrument à instrument		Lot à lot		D'un jour à l'autre		D'un run à l'autre		Intra-run		Total	
				ET	CV %	ET	CV %	ET	CV %	ET	CV %	ET	CV %	ET	CV %
Influenza A (H3N2)	~3 × LoD	100,00 %	37,28	0,09	0,24	0,08	0,21	0,00	0,00	0,07	0,20	0,48	1,28	0,50	1,34
Influenza A (H3N2)	~1 × LoD	100,00 %	39,00	0,13	0,33	0,13	0,34	0,23	0,60	0,00	0,00	1,02	2,62	1,06	2,73
Influenza B (Victoria)	~3 × LoD	100,00 %	34,61	0,04	0,11	0,09	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	0,64	0,24	0,69
Influenza B (Victoria)	~1 × LoD	99,54 %	35,34	0,04	0,12	0,08	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,24	0,69	0,26	0,73
VRS A	~3 × LoD	100,00 %	33,20	0,06	0,18	0,08	0,25	0,04	0,11	0,00	0,00	0,19	0,58	0,22	0,66
VRS A	~1 × LoD	99,07 %	33,62	0,04	0,11	0,05	0,16	0,02	0,06	0,02	0,06	0,24	0,70	0,25	0,73
SARS-CoV-2	~3 × LoD	100,00 %	35,62	0,03	0,09	0,00	0,00	0,03	0,09	0,00	0,00	0,32	0,89	0,32	0,90
SARS-CoV-2	~1 × LoD	100,00 %	36,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,09	0,00	0,00	0,41	1,13	0,42	1,14
Adénovirus B	~3 × LoD	100,00 %	30,50	0,18	0,58	0,00	0,00	0,06	0,19	0,00	0,00	0,69	2,28	0,72	2,36
Adénovirus B	~1 × LoD	100,00 %	31,22	0,07	0,21	0,06	0,18	0,02	0,07	0,00	0,00	0,16	0,52	0,19	0,59
Métapneumovirus humain	~3 × LoD	100,00 %	34,18	0,08	0,24	0,02	0,06	0,05	0,15	0,00	0,00	0,24	0,70	0,26	0,76
Métapneumovirus humain	~1 × LoD	100,00 %	35,15	0,08	0,23	0,02	0,07	0,04	0,11	0,00	0,00	0,30	0,86	0,32	0,90
Rhinovirus B	~3 × LoD	100,00 %	33,68	0,08	0,24	0,25	0,73	0,02	0,07	0,00	0,00	0,26	0,79	0,37	1,10
Rhinovirus B	~1 × LoD	100,00 %	34,74	0,04	0,10	0,20	0,56	0,07	0,19	0,00	0,00	0,30	0,87	0,37	1,06
Coronavirus 229E	~3 × LoD	100,00 %	33,11	0,12	0,36	0,05	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	1,36	0,47	1,41
Coronavirus 229E	~1 × LoD	100,00 %	33,63	0,08	0,23	0,03	0,08	0,00	0,00	0,03	0,09	0,32	0,95	0,33	0,98
Parainfluenza humain 1	~3 × LoD	100,00 %	33,62	0,08	0,23	0,00	0,00	0,08	0,24	0,02	0,05	0,22	0,66	0,25	0,74
Parainfluenza humain 1	~1 × LoD	100,00 %	34,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	0,99	0,34	0,99
Parainfluenza humain 2	~3 × LoD	100,00 %	34,83	0,14	0,41	0,07	0,21	0,10	0,28	0,05	0,13	0,59	1,70	0,62	1,79
Parainfluenza humain 2	~1 × LoD	100,00 %	36,45	0,11	0,30	0,06	0,17	0,15	0,41	0,00	0,00	0,80	2,21	0,83	2,27
Parainfluenza humain 3	~3 × LoD	100,00 %	34,82	0,06	0,17	0,04	0,12	0,04	0,11	0,00	0,00	0,21	0,59	0,22	0,64
Parainfluenza humain 3	~1 × LoD	99,54 %	35,72	0,09	0,25	0,02	0,06	0,04	0,11	0,00	0,00	0,26	0,71	0,27	0,77
Parainfluenza humain 4	~3 × LoD	100,00 %	35,00	0,09	0,26	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,12	0,26	0,75	0,28	0,80
Parainfluenza humain 4	~1 × LoD	99,07 %	35,65	0,07	0,20	0,02	0,05	0,04	0,12	0,00	0,00	0,31	0,88	0,33	0,91

Inclusivité

L'inclusivité pour la détection de différentes souches de l'Influenza A, l'Influenza B, le VRS, le SARS-CoV-2, l'adénovirus, le métagroupe humain, l'entérovirus, le rhinovirus, le coronavirus humain courant et les virus parainfluenza humains de types 1, 2, 3 et 4 a été évaluée en testant les souches pertinentes de chaque cible virale. Chaque souche a été testée avec 3 réplicats proches de la LoD commençant à $\sim 3 \times$ la LoD. La concentration qui a présenté un taux de succès de 100 % est indiquée du Tableau 19 au 28.

Tableau 19 Souches d'inclusivité du virus Influenza A

Type de virus	Souche	ID du fournisseur	Taux de succès de 100 % à
Influenza A H1N1	New Caledonia/20/99	0810036CF	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H1N1	Brisbane/59/07	0810244CF	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H1N1	California/07/09	0810165CF	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H1N1	NY/03/09	0810249CF	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H1N1	A/Victoria/2570/2019	SD-VIC219A-7	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H1N1	A/Wisconsin/588/2019	SD-WA519A-8	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H1N1	A/Victoria/4897/2022	SD-VIC9722B	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H1N1	A/Wisconsin/67/2022	SD-WI6722MS1B	$\sim 6 \times$ LoD
Influenza A H1N1	England/73/22	GISAID ID EPI_ISL_15803829	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H1N1	England/55/22	GISAID ID EPI_ISL_14387941	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	VR-810	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H3N2	Texas/50/12	0810238CF	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H3N2	A/Victoria/3/75	VR-822	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H3N2	Wisconsin/67/05	0810252CF	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H3N2	A/Darwin/9/2021	SD-DRW921-6	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H3N2	Hong Kong/4801/14	0810526CF	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H3N2	Hong Kong/8/68	0810250CF	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H3N2	A/Perth/16/09	0810251CF	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H3N2	Kansas/14/17	0810586CF	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H3N2	Switzerland/9715293/13	0810511CF	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H5N1	A/mallard/Wisconsin/2576/2009	NR-31131	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H5N2	A/ruddy turnstone/New Jersey/828212/2001	NR-44298	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H5N3	A/duck/Singapore/645/1997	NR-3558	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H7N2	A/northern pintail/Illinois/10OS3959/2010	NR-35979	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H7N8	A/mallard/Ohio/11OS2033/2011	NR-36008	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H7N9	A/northern shoveler/Mississippi/11OS145/2011	NR-36001	$\sim 3 \times$ LoD
Influenza A H9N7	A/shorebird/Delaware Bay/31/1996	NR-45171	$\sim 3 \times$ LoD

Tableau 20 Souches d'inclusivité du virus Influenza B

Type de virus	Souche	ID du fournisseur	Taux de succès de 100 % à
Influenza B - Victoria	Colorado/6/17	0810573CF	~3 × LoD
Influenza B - Victoria	B/Hong Kong/5/72	VR-823	~3 × LoD
Influenza B - Victoria	Brisbane/60/08	0810254CF	~3 × LoD
Influenza B - Victoria	Florida/02/06	0810037CF	~3 × LoD
Influenza B - Yamagata	B/Massachusetts/2/2012	VR-1813	~3 × LoD
Influenza B - Yamagata	B/Wisconsin/1/2010	VR-1883	~3 × LoD
Influenza B - Yamagata	B/Florida/4/2006	VR-1804	~3 × LoD
Influenza B - Yamagata	Texas/6/11	0810242CF	~3 × LoD
Influenza B - Yamagata	Florida/07/04	0810256CF	~3 × LoD
Influenza B - Inconnu	B/Taiwan/2/62	VR-295	~3 × LoD
Influenza B - Inconnu	B/Allen/45	VR-102	~3 × LoD
Influenza B - Inconnu	B/Lee/40	VR-101	~3 × LoD

Tableau 21 Souches d'inclusivité du virus respiratoire syncytial

Type de virus	Souche	ID du fournisseur	Taux de succès de 100 % à
VRS Type A	Isolat 2006	0810040ACF-CL	~3 × LoD
VRS Type A	02/2015	0810475CF	~3 × LoD
VRS Type A2	A2	VR-1540	~3 × LoD
VRS Type B	CH93(18)-18	0810040CF-CL	~3 × LoD
VRS Type B	9320	VPL-030	~3 × LoD
VRS Type B	B WV/14617/85	VR-1400	~3 × LoD
VRS Type B	18537	VR-1580	~3 × LoD

Tableau 22 Souches d'inclusivité du SARS-CoV-2

Type de virus	Souche	ID du fournisseur	Taux de succès de 100 % à
SARS-CoV-2 lignée B.1.1.7	England/204820464/2020	0810614CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 lignée B.1.351	South Africa/KRISP-K005325/2020	0810613CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 lignée P.1	Japan/TY7-503/2021	0810616CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 B.1.617.2	USA/PHC658/2021	0810624CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 lignée B.1.1.529	USA/MD-HP20874/2021	0810642CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2	USA-WA1/2020	0810587CFHI	~3 × LoD

Tableau 23 Souches d'inclusivité de l'adénovirus

Type de virus	Sous-type	ID du fournisseur	Taux de succès de 100 % à
Mastadenovirus humain B	Type 03	0810062CF	~3 × LoD
Mastadenovirus humain B	Type 7A	0810021CF	~3 × LoD
Mastadenovirus humain B	Type 11	0810112CF	~3 × LoD
Mastadenovirus humain B	Type 14	0810108CF	~3 × LoD
Mastadenovirus humain B	Type 16	VR-17	~12 × LoD
Mastadenovirus humain B	Type 21	0810116CF	~6 × LoD
Mastadenovirus humain B	Type 34	VR-716	~3 × LoD
Mastadenovirus humain B	Type 35	VR-718	~3 × LoD
Mastadenovirus humain C	Type 1	VR-1	~3 × LoD
Mastadenovirus humain C	Type 2	VR-846	~3 × LoD
Mastadenovirus humain C	Type 5	0810020CF	~3 × LoD
Mastadenovirus humain C	Type 5	0810020CF	~3 × LoD
Mastadenovirus humain C	Type 6	VR-6	~3 × LoD
Mastadenovirus humain E	Type 4	0810070CF	~3 × LoD
Mastadenovirus humain E	Type 4	0810326CF	~3 × LoD

Tableau 24 Souches d'inclusivité du métapneumovirus humain

Type de virus	Type/Souche	ID du fournisseur	Taux de succès de 100 % à
Métapneumovirus humain A1	Type 9 - souche : IA3-2002	0810160CF	~3 × LoD
Métapneumovirus humain A1	Type 16 - souche : IA10-2003	0810161CF-CL	~3 × LoD
Métapneumovirus humain A2	Type 27 - souche : IA27-2004	0810164CF	~3 × LoD
Métapneumovirus humain B1	Type 5 - souche : Peru3-2003	0810158CF-CL	~6 × LoD
Métapneumovirus humain B2	Type 8 - souche : Peru6-2003	0810159CF	~3 × LoD
Métapneumovirus humain B2	Type 18 - souche : IA18-2003	0810162CF	~3 × LoD

Tableau 25 Souches d'inclusivité de l'entérovirus

Type de virus	Sous-type	ID du fournisseur	Taux de succès de 100 % à
Entérovirus A	Type A10	VR-168	~3 × LoD
Entérovirus A	Type 71	VR-1775	~3 × LoD
Entérovirus B	Type A9	0810017CF	~3 × LoD
Entérovirus B	Type B3	0810074CF	~3 × LoD
Entérovirus B	Type B4	0810075CF	~3 × LoD
Entérovirus B	Type 6	0810076CF	~3 × LoD
Entérovirus B	Type 9	0810077CF	~3 × LoD
Entérovirus B	Type 11	0810023CF	~3 × LoD
Entérovirus C	Type A21	VR-850	~3 × LoD
Entérovirus C	Type A24	VR-1662	~3 × LoD
Entérovirus D	Type 68	VR-1823	~3 × LoD

Tableau 26 Souches d'inclusivité du rhinovirus

Type de virus	Sous-type	ID du fournisseur	Taux de succès de 100 % à
Rhinovirus humain A	Type 1A	0810012CFN	~3 × LoD
Rhinovirus humain A	Type 2	VR-482	~3 × LoD
Rhinovirus humain A	Type 7	VR-1601	~35 × LoD*
Rhinovirus humain A	Type 16	VR-283	~3 × LoD
Rhinovirus humain A	Type 34	VR-1365	~3 × LoD
Rhinovirus humain A	Type 57	VR-1600	~3 × LoD
Rhinovirus humain A	Type 77	VR-1187	~3 × LoD
Rhinovirus humain A	Type 85	VR-1195	~3 × LoD
Rhinovirus humain B	Type 3	VR-483	~3 × LoD
Rhinovirus humain B	Type 14	VR-284	~3 × LoD
Rhinovirus humain B	Type 17	VR-1663	~3 × LoD
Rhinovirus humain B	Type 27	VR-502	~3 × LoD
Rhinovirus humain B	Type 83	VR-1193	~3 × LoD

* Le rhinovirus humain de type 7 (ATCC VR-1601) est une souche qui a été dérivée *in vitro* du réactif NIAID V-127-001-021 (VR-117) en passant par l'ATCC et ce n'est pas un isolat clinique présentant une importance clinique. Sur la base de l'analyse *in silico* qui représente une variabilité génétique plus large de ce sous-type, les souches de type 7 du rhinovirus devraient être détectées par le test cobas® Respiratory flex.

Tableau 27 Souches d'inclusivité du coronavirus courant

Type de virus	Souche	ID du fournisseur	Taux de succès de 100 % à
Coronavirus	229E	0810229CF	~3 × LoD
Coronavirus	229E	VR-740	~3 × LoD
Coronavirus	NL63	NR-470	~3 × LoD
Coronavirus	OC43	VR-1558	~3 × LoD

Tableau 28 Souches d'inclusivité du virus parainfluenza humain

Type de virus	Souche	ID du fournisseur	Taux de succès de 100 % à
Virus parainfluenza humain 1	s.o.	0810014CF	~3 × LoD
Virus parainfluenza humain 1	C35	VR-94	~3 × LoD
Virus parainfluenza humain 2	s.o.	0810015CF	~3 × LoD
Virus parainfluenza humain 2	Greer	VR-92	~3 × LoD
Virus parainfluenza humain 3	s.o.	0810016CF	~3 × LoD
Virus parainfluenza humain 4A	s.o.	0810060CF	~3 × LoD
Virus parainfluenza humain 4B	CH 19503	VR-1377	~3 × LoD
Virus parainfluenza humain 4B	s.o.	0810060BCF	~3 × LoD

Équivalence des matrices

L'équivalence entre les écouvillons nasopharyngés et la matrice clinique simulée stabilisée dans l'UTM-RT® a été évaluée. Les échantillons cliniques individuels négatifs regroupés en pools (nasopharyngés) et la matrice clinique simulée négative stabilisée dans l'UTM™ ont été enrichis avec trois panels coformulés contenant du coronavirus humain courant, du RSV, du virus Influenza A & SARS-CoV-2 (panel 1), du virus Influenza B, de l'adénovirus, du rhinovirus & du virus parainfluenza humain de type 3 (panel 2) et du métapneumovirus humain, des virus parainfluenza de types 1, 2 et 4 (panel 3) à un niveau de concentration de $\sim 2 \times$ la LoD. Quarante-deux réplicats par concentration ont été analysés pour chaque type d'échantillon. Tous les réplicats testés avec le panel à $2 \times$ la LoD étaient positifs pour la cible virale correspondante pour les deux matrices avec un taux de réussite de 100 %.

Spécificité analytique (réactivité croisée et interférence microbienne)

La spécificité analytique du test cobas® Respiratory flex a été évaluée en testant un panel de micro-organismes notamment ceux que l'on trouve communément dans les voies respiratoires ainsi qu'un lavage nasal humain en pool.

Les organismes répertoriés dans le Tableau 29 ont été enrichis à $1,00E+06$ unités/mL pour les bactéries et les champignons et à $1,00E+05$ unités/mL pour les virus, sauf mention contraire. Les tests ont été réalisés avec chaque organisme pouvant interférer en l'absence et en présence de la cible de coronavirus humain courant, VRS, virus Influenza A, virus Influenza B, SARS-CoV-2, adénovirus, rhinovirus, métapneumovirus humain et virus parainfluenza humains de types 1, 2, 3 et 4 enrichie à $\sim 3 \times$ la LoD.

Des résultats négatifs ont été obtenus avec le test cobas® Respiratory flex pour tous les échantillons de micro-organismes sans cible virale et des résultats positifs ont été obtenus pour tous les échantillons de micro-organismes avec une cible virale enrichie à $\sim 3 \times$ la LoD.

Tableau 29 Micro-organismes testés pour la spécificité analytique/réactivité croisée

Micro-organisme	Concentration
<i>Aspergillus flavus</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Bordetella parapertussis</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Bordetella pertussis</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Candida albicans</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+06 IFU/mL
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,00E+06 UFC/mL
Cytomégalovirus	1,00E+05 DICT ₅₀ /mL
Virus d'Epstein Barr	1,00E+05 cp/mL
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+06 UFC/flacon
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1,00E+06 UFC/flacon
<i>Legionella pneumophila</i>	1,00E+06 UFC/mL
Virus de la rougeole	1,00E+05 DICT ₅₀ /mL
Coronavirus du SRMO	1,00E+05 cp/mL
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+06 UFC/mL
Virus des oreillons	1,00E+05 DICT ₅₀ /mL
<i>Mycobacterium bovis</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1,00E+06 UFC/flacon
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 UCC/mL
<i>Neisseria elongata</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5,00E+03 organismes/mL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,00E+06 UFC/mL
Coronavirus du SRAS (SRAS-CoV-1)	1,00E+05 cp/mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+06 UFC/mL

Spécificité analytique - substances interférentes

Des niveaux élevés de mucine (0,3 à 0,5 % p/v) et de sang total (1,5 à 3,0 % v/v) dans une matrice clinique simulée dans l'UTM-RT® ont été testés en l'absence et en présence de la cible de coronavirus humain courant, VRS, virus Influenza A, virus Influenza B, SARS-CoV-2, adénovirus, rhinovirus, métapneumovirus humain et virus parainfluenza humains de types 1, 2, 3 et 4 enrichie à $\sim 3 \times$ la LoD. Il a été démontré que les interférences endogènes testées n'ont pas d'effet sur les performances du test cobas® Respiratory flex.

Par ailleurs, des échantillons nasopharyngés sur écouvillon cliniques négatifs prélevés dans le milieu Remel (M4RT, M5 et M6) ainsi que des tubes Greiner (tube de stabilisation de virus VACUETTE® de 3 mL) ont été testés dans un milieu de prélèvement équivalent. Les milieux de prélèvement alternatifs ont été testés non enrichis et enrichis à $\sim 3 \times$ la LoD. Aucun des milieux de prélèvement alternatifs n'a présenté d'interférence avec les performances du test cobas® Respiratory flex.

De plus, les composés médicamenteux répertoriés dans le Tableau 30 ont été testés en présence et en l'absence de toutes les cibles virales.

Il a été démontré qu'aucune substance potentiellement interférente, à l'exception de FluMist® et du tabac à priser, n'affecte les performances du test. Des résultats négatifs ont été obtenus avec le test cobas® Respiratory flex pour tous les échantillons sans cible virale et des résultats positifs ont été obtenus pour tous les échantillons avec cible virale.

Comme prévu, le FluMist® Quadrivalent, un vaccin vivant quadrivalent à administrer par pulvérisation nasale, contenant deux souches de virus du vaccin contre Influenza A et deux souches de virus du vaccin contre Influenza B a généré des résultats positifs pour Influenza A et Influenza B et des résultats négatifs pour toutes les autres cibles en testant uniquement le FluMist®.

En outre, le tabac à priser a été identifié comme interférent potentiel au test cobas® Respiratory flex car des résultats invalides ont été générés en testant le tabac à priser à 0,1 % (p/v) sans cible virale et des résultats négatifs/invalides ont été observés en testant des échantillons avec des cibles virales.

Tableau 30 Composés médicamenteux dont l'interférence avec le test cobas® Respiratory flex a été testée

Nom du médicament générique	Principe actif	Concentration
AXOTIDE Diskus Multidose 250 µg	Fluticasone propionate	0,167 mg/mL
Pommade nasale BACTROBAN	Mupirocine	0,20 mg/mL
Spray nasal BUDESONID Sandoz 64 µg	Budésonide	0,039 mg/mL
CEPACOL extra-fort (soulagement du mal de gorge)	Benzocaïne	5 mg/mL
Chloraseptic max	Phénol	0,47 mg/mL
FluMist® Quadrivalent	Virus vivants Influenza A et B atténués	50 000 000 UFF/mL
Spray nasal Heel Luffeel	<i>Luffa operculata</i> <i>Thryallis glauca</i> <i>Histaminum</i> Soufre	2,99 mg/mL 2,99 mg/mL 1,5 mg/mL 1,5 mg/mL
NASIVIN Pur Spray 0,05 %	Oxymétazoline	0,011 mg/mL
Solution injectable OBRACIN 40 mg/mL	Tobramycine	0,018 mg/mL
RELENZA Disk 5 mg	Zanamivir	0,0015 mg/mL
TAMIFLU 75 mg Capsule	Osetamivir	0,0073 mg/mL
Tabac à priser	Nicotine	0,1 % p/v
Vaseline	Petroleum Jelly	1 % p/v
VICKS VapoRub	Huile d'eucalyptus et menthol	1 % p/v
XYLOCAIN Spray 10 %	Lidocaïne	2,68 mg/mL

Co-infection (interférence compétitive)

Pour évaluer l'interférence compétitive potentielle entre les cibles virales, un total de 30 panels composés de différentes combinaisons des cibles du test cobas® Respiratory flex ont été testés. Cela inclut des combinaisons de toutes les co-infections des voies respiratoires médicalement pertinentes comme répertoriées dans le Tableau 31. Douze réplicats ont été testés avec une ou deux cibles virales à $\sim 3 \times$ la LoD qui ont été mélangés avec une cible à une concentration élevée ($1,0E+06$ unités/mL). Aucune cible présente à une concentration très élevée n'a interféré avec la détection d'autres cibles virales à des niveaux de concentration faibles.

Tableau 31 Combinaisons testées pour une inhibition compétitive potentielle

Combinaison	Cible 1 (élevée) $\geq 1,00E+06$ unité/mL	Cible 2 (faible) $\sim 3 \times$ la LoD	Cible 3 (faible) $\sim 3 \times$ la LoD
1	Influenza A	Adénovirus	SARS-CoV-2
2	Influenza B	Adénovirus	SARS-CoV-2
3	VRS	Adénovirus	SARS-CoV-2
4	Coronavirus humain courant	Influenza A	SARS-CoV-2
5	Adénovirus	Influenza A	SARS-CoV-2
6	EV/RV	VRS	SARS-CoV-2
7	MPVH	VRS	SARS-CoV-2
8	SARS-CoV-2	EV/RV	Grippe A
9	Influenza B	EV/RV	Grippe A
10	VRS	EV/RV	Grippe A
11	hPIV-1	Influenza B	Grippe A
12	hPIV-2	Influenza B	Grippe A
13	hPIV-3	SARS-CoV-2	Grippe A
14	hPIV-4	SARS-CoV-2	Grippe A
15	Influenza A	Coronavirus humain courant	Grippe B
16	SARS-CoV-2	Coronavirus humain courant	Grippe B
17	VRS	Coronavirus humain courant	Grippe B
18	CoV	VRS	Grippe B
19	Adénovirus	VRS	Grippe B
20	EV/RV	Influenza A	Grippe B
21	MPVH	Influenza A	Grippe B
22	Influenza A	EV/RV	VRS
23	Influenza B	CoV	VRS
24	SARS-CoV-2	Adénovirus	VRS
25	hPIV-1	SARS-CoV-2	VRS
26	hPIV-2	SARS-CoV-2	VRS
27	hPIV-3	Influenza B	VRS
28	hPIV-4	Influenza B	VRS
29	Adénovirus	EV/RV	-
30	EV/RV	Adénovirus	-

Échec complet du système

Le taux d'échec complet du système pour le **cobas**® Respiratory flex a été déterminé en testant 100 répliqués de matrice clinique simulée négative enrichis avec une cible virale. Ces échantillons ont été testés à une concentration égale à $\sim 3 \times$ la LoD. D'après les résultats de cette étude, tous les répliqués étaient valides et positifs pour les cibles virales correspondantes. Le taux d'échec complet du système est donc de 0 % (intervalle de confiance unilatéral à 95 % supérieur : 2,95 %).

Contamination croisée

Le taux de contamination croisée pour le test **cobas**® Respiratory flex a été déterminé en testant 480 répliqués de matrice clinique simulée négative et 430 répliqués d'un panel de SARS-CoV-2 de titre élevé à environ $6,50E+08$ particules/mL. Au total, cinq runs ont été effectués sur les systèmes **cobas**® 6800/8800 et vingt-cinq runs ont été effectués sur les systèmes **cobas**® 5800 avec des échantillons positifs et négatifs en configuration de damier. Les 480 répliqués de l'échantillon négatif étaient tous négatifs, soit un taux de contamination croisée de 0 % (intervalle de confiance unilatéral à 95 % supérieur : 0,62 %).

Évaluation des performances cliniques

La performance clinique du cobas® Respiratory flex sur les systèmes cobas® 5800/6800/8800 a été évaluée par rapport à des tests de comparaison autorisés par la FDA 510(k) et marqués CE sur des écouvillons nasopharyngés (NPS) de patients symptomatiques. L'ensemble d'échantillons était constitué d'une combinaison d'échantillons prospectifs qui étaient congelés avant d'effectuer le test sur le cobas® Respiratory flex (échantillons prospectifs) et d'échantillons cliniques archivés rétrospectifs qui étaient prélevés dans l'UTM-RT® ou l'UVT.

Un total de 1 439 écouvillons nasopharyngés ont été inclus dans l'étude (884 échantillons prospectifs et 555 échantillons archivés) dont 1 360 échantillons ont pu être testés (824 échantillons prospectifs et 536 échantillons archivés), et enfin 1 306 échantillons (792 échantillons prospectifs et 514 échantillons archivés) étaient évaluables. Le test cobas® Respiratory flex a montré de bonnes performances cliniques, les estimations ponctuelles respectives du pourcentage de corrélation positive (PCP) et du pourcentage de corrélation négative (PCN) entre le cobas® Respiratory flex et les tests de comparaison respectifs pour les différents pathogènes cibles sont résumés dans le Tableau 32.

Tableau 32 Résumé de l'analyse de corrélation entre le test cobas® Respiratory flex et les tests de comparaison

Virus cible	Catégorie d'échantillon	PCP (a/a+b)	PCP IC 95 %	PCN (c/c+d)	PCN IC 95 %	PCG (a+d/N)	PCG IC 95 %
Influenza A	Prospectif	100,0 % (8/8)	(67,6 %, 100,0 %)	99,5 % (779/783)	(98,7 %, 99,8 %)	99,5 % (787/791)	(98,7 %, 99,8 %)
Influenza A	Archivé	100,0 % (44/44)	(92,0 %, 100,0 %)	98,2 % (331/337)	(96,2 %, 99,2 %)	98,4 % (375/381)	(96,6 %, 99,3 %)
Influenza A	Général	100,0 % (52/52)	(93,1 %, 100,0 %)	99,1 % (1 110/1 120)	(98,4 %, 99,5 %)	99,1 % (1 162/1 172)	(98,4 %, 99,5 %)
Influenza B	Prospectif	100,0 % (1/1)	(20,7 %, 100,0 %)	100,0 % (791/791)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Influenza B	Archivé	100,0 % (8/8)	(67,6 %, 100,0 %)	99,4 % (361/363)	(98,0 %, 99,8 %)	99,5 % (369/371)	(98,1 %, 99,9 %)
Influenza B	Général	100,0 % (9/9)	(70,1 %, 100,0 %)	99,8 % (1 152/1 154)	(99,4 %, 100,0 %)	99,8 % (1 161/1 163)	(99,4 %, 100,0 %)
VRS	Prospectif	33,3 % (1/3)	(6,1 %, 79,2 %)	100,0 % (789/789)	(99,5 %, 100,0 %)	99,7 % (790/792)	(99,1 %, 99,9 %)
VRS	Archivé	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)	99,4 % (333/335)	(97,8 %, 99,8 %)	99,5 % (380/382)	(98,1 %, 99,9 %)
VRS	Général	96,0 % (48/50)	(86,5 %, 98,9 %)	99,8 % (1 122/1 124)	(99,4 %, 100,0 %)	99,7 % (1 170/1 174)	(99,1 %, 99,9 %)
SARS-CoV-2	Prospectif	97,4 % (76/78)	(91,1 %, 99,3 %)	98,2 % (701/714)	(96,9 %, 98,9 %)	98,1 % (777/792)	(96,9 %, 98,8 %)
SARS-CoV-2	Archivé	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)	0/0	Non calculable	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)
SARS-CoV-2	Général	98,4 % (123/125)	(94,4 %, 99,6 %)	98,2 % (701/714)	(96,9 %, 98,9 %)	98,2 % (824/839)	(97,1 %, 98,9 %)
Adénovirus	Prospectif	100,0 % (2/2)	(34,2 %, 100,0 %)	99,6 % (785/788)	(98,9 %, 99,9 %)	99,6 % (787/790)	(98,9 %, 99,9 %)
Adénovirus	Archivé	100,0 % (37/37)	(90,6 %, 100,0 %)	95,6 % (328/343)	(92,9 %, 97,3 %)	96,1 % (365/380)	(93,6 %, 97,6 %)
Adénovirus	Général	100,0 % (39/39)	(91,0 %, 100,0 %)	98,4 % (1 113/1 131)	(97,5 %, 99,0 %)	98,5 % (1 152/1 170)	(97,6 %, 99,0 %)

Virus cible	Catégorie d'échantillon	PCP (a/a+b)	PCP IC 95 %	PCN (c/c+d)	PCN IC 95 %	PCG (a+d/N)	PCG IC 95 %
Métapneumovirus humain	Prospectif	90,9 % (10/11)	(62,3 %, 98,4 %)	99,9 % (780/781)	(99,3 %, 100,0 %)	99,7 % (790/792)	(99,1 %, 99,9 %)
Métapneumovirus humain	Archivé	97,7 % (42/43)	(87,9 %, 99,6 %)	99,7 % (334/335)	(98,3 %, 99,9 %)	99,5 % (376/378)	(98,1 %, 99,9 %)
Métapneumovirus humain	Général	96,3 % (52/54)	(87,5 %, 99,0 %)	99,8 % (1 114/1 116)	(99,3 %, 100,0 %)	99,7 % (1 166/1 170)	(99,1 %, 99,9 %)
Entérovirus et rhinovirus	Prospectif	77,0 % (47/61)	(65,1 %, 85,8 %)	99,2 % (725/731)	(98,2 %, 99,6 %)	97,5 % (772/792)	(96,1 %, 98,4 %)
Entérovirus et rhinovirus	Archivé	96,9 % (31/32)	(84,3 %, 99,4 %)	96,8 % (332/343)	(94,3 %, 98,2 %)	96,8 % (363/375)	(94,5 %, 98,2 %)
Entérovirus et rhinovirus	Général	83,9 % (78/93)	(75,1 %, 90,0 %)	98,4 % (1 057/1 074)	(97,5 %, 99,0 %)	97,3 % (1 135/1 167)	(96,2 %, 98,1 %)
Coronavirus humains courants (229E, HKU1, NL63, OC43)	Prospectif	90,0 % (18/20)	(69,9 %, 97,2 %)	99,9 % (771/772)	(99,3 %, 100,0 %)	99,6 % (789/792)	(98,9 %, 99,9 %)
Coronavirus humains courants (229E, HKU1, NL63, OC43)	Archivé	98,4 % (63/64)	(91,7 %, 99,7 %)	91,0 % (283/311)	(87,3 %, 93,7 %)	92,3 % (346/375)	(89,1 %, 94,6 %)
Coronavirus humains courants (229E, HKU1, NL63, OC43)	Général	96,4 % (81/84)	(90,0 %, 98,8 %)	97,3 % (1 054/1 083)	(96,2 %, 98,1 %)	97,3 % (1 135/1 167)	(96,2 %, 98,1 %)
Virus parainfluenza 1	Prospectif	0/0	Non calculable	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Virus parainfluenza 1	Archivé	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)	97,6 % (327/335)	(95,4 %, 98,8 %)	97,9 % (367/375)	(95,8 %, 98,9 %)
Virus parainfluenza 1	Général	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)	99,3 % (1 119/1 127)	(98,6 %, 99,6 %)	99,3 % (1 159/1 167)	(98,7 %, 99,7 %)
Virus parainfluenza 2	Prospectif	100,0 % (2/2)	(34,2 %, 100,0 %)	100,0 % (790/790)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Virus parainfluenza 2	Archivé	100,0 % (44/44)	(92,0 %, 100,0 %)	98,5 % (330/335)	(96,6 %, 99,4 %)	98,7 % (374/379)	(96,9 %, 99,4 %)
Virus parainfluenza 2	Général	100,0 % (46/46)	(92,3 %, 100,0 %)	99,6 % (1 120/1 125)	(99,0 %, 99,8 %)	99,6 % (1 166/1 171)	(99,0 %, 99,8 %)
Virus parainfluenza 3	Prospectif	100,0 % (5/5)	(56,6 %, 100,0 %)	100,0 % (787/787)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Virus parainfluenza 3	Archivé	95,3 % (41/43)	(84,5 %, 98,7 %)	99,7 % (336/337)	(98,3 %, 99,9 %)	99,2 % (377/380)	(97,7 %, 99,7 %)
Virus parainfluenza 3	Général	95,8 % (46/48)	(86,0 %, 98,8 %)	99,9 % (1 123/1 124)	(99,5 %, 100,0 %)	99,7 % (1 169/1 172)	(99,3 %, 99,9 %)
Virus parainfluenza 4	Prospectif	100,0 % (1/1)	(20,7 %, 100,0 %)	100,0 % (791/791)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Virus parainfluenza 4	Archivé	97,3 % (36/37)	(86,2 %, 99,5 %)	98,3 % (337/343)	(96,2 %, 99,2 %)	98,2 % (373/380)	(96,2 %, 99,1 %)
Virus parainfluenza 4	Général	97,4 % (37/38)	(86,5 %, 99,5 %)	99,5 % (1 128/1 134)	(98,9 %, 99,8 %)	99,4 % (1 165/1 172)	(98,8 %, 99,7 %)

Remarque : a = nombre d'échantillons où le test cobas® Respiratory flex et les tests de comparaison sont positifs ; b = nombre d'échantillons où le test cobas® Respiratory flex est négatif et le test de comparaison est positif ; c = nombre d'échantillons où le test cobas® Respiratory flex est positif et le test de comparaison est négatif ; d = nombre d'échantillons où le test cobas® Respiratory flex et le test de comparaison sont négatifs ; N = nombre total d'échantillons appariés. PCP : pourcentage de corrélation positive. PCN : pourcentage de corrélation négative. PCG : pourcentage de corrélation globale.

VRS : virus respiratoire syncytial ; SARS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère.

Un total de 140 résultats ont présenté des différences entre le test **cobas**® Respiratory flex et le test de comparaison : parmi ces résultats, 113 résultats étaient positifs lors du test **cobas**® Respiratory flex et négatifs lors du test de comparaison, tandis que 27 résultats étaient négatifs lors du test **cobas**® Respiratory flex et positifs lors du test de comparaison. L'analyse des résultats discordants des 113 échantillons positifs du test **cobas**® Respiratory flex après le test supplémentaire des échantillons lors d'un test alternatif autorisé par la FDA 510(k) et marqué CE et/ou le séquençage de l'ADN des amplicons a confirmé la présence d'organismes cibles dans 104 échantillons. Dans les 9 échantillons restants, une analyse des discordances n'a pas été possible en raison du volume d'échantillon limité. La grande majorité (96/113, 85,0 %) de ces résultats discordants issus du test **cobas**® Respiratory flex étaient probablement des échantillons de titre faible (Ct > 30) (à la LoD ou autour de celle des tests candidat et de comparaison), où les différences entre les LoD analytiques entre les méthodes peuvent fréquemment entraîner des discordances.

Parmi les 27 échantillons négatifs du test **cobas**® Respiratory flex, une analyse des discordances n'a pas été possible pour 1 échantillon en raison du volume d'échantillon limité. Une analyse des discordances a été effectuée sur les 26 échantillons négatifs du test **cobas**® Respiratory flex à l'aide d'un TAAAN alternatif autorisé par la FDA 510(k) et marqué CE. L'analyse des discordances a confirmé le résultat du test **cobas**® Respiratory flex dans 16 échantillons et confirmé les résultats du test de comparaison dans 10 échantillons.

Le Tableau 33 présente des cas de détection de virus multiples par le test **cobas**® Respiratory flex. La combinaison la plus fréquemment identifiée, trouvée dans neuf échantillons, était une combinaison de l'adénovirus et du rhinovirus/ de l'entérovirus. Parmi ceux-ci, six ont également été détectés par un test de comparaison.

Tableau 33 Détection de virus multiples (≥ 3 cas) par le test **cobas**® Respiratory flex

Analyte 1	Analyte 2	Total de détections multiples	Nombre d'échantillons avec détections de faux positifs	Analyte(s) faux positifs
Adénovirus	Rhinovirus/entérovirus	9	3	Rhinovirus/entérovirus (1), adénovirus (2)
Virus respiratoire syncytial	Rhinovirus/entérovirus	8	3	Rhinovirus/entérovirus (2), virus respiratoire syncytial (1)
Adénovirus	Virus respiratoire syncytial	6	5	Adénovirus (5)
Parainfluenza humain 1	Rhinovirus/entérovirus	6	3	Rhinovirus/entérovirus (1), parainfluenza humain 1 (2)
Coronavirus	Influenza A	5	3	Influenza A (1), coronavirus (2)
Coronavirus	Virus respiratoire syncytial	5	4	Coronavirus (4), virus respiratoire syncytial (1)
Coronavirus	Rhinovirus/entérovirus	5	4	Coronavirus (4), rhinovirus/entérovirus (1)
Adénovirus	Coronavirus	4	2	Adénovirus (2)
Adénovirus	Métagneumovirus humain	3	1	Adénovirus (1)
Coronavirus	Métagneumovirus humain	3	1	Coronavirus (1)
Coronavirus	Parainfluenza humain 3	3	2	Coronavirus (2)
Coronavirus	SARS-CoV-2	3	1	Coronavirus (1)
Parainfluenza humain 1	Influenza A	3	2	Parainfluenza humain 1 (2)

Remarque : Un faux positif survient lorsqu'un échantillon est détecté par le test **cobas**® Respiratory flex mais qu'il n'est pas détecté par le test de comparaison.

Informations supplémentaires

Caractéristiques clés du test

Type d'échantillon	Échantillons nasopharyngés sur écouvillon prélevés sur le système UTM-RT® Copan ou le système UVT BD™ ou équivalent dilués dans cobas® MIS
Quantité d'échantillon requise	1,2 mL (0,4 mL d'échantillon patient dilué dans 0,8 mL de cobas® MIS)
Volume de prise d'essai d'échantillon	0,85 mL

Symboles

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

Tableau 34 Symboles utilisés dans l'étiquetage des produits de diagnostic par PCR de Roche

 Age/DOB Âge ou date de naissance	 Dispositif non adapté aux diagnostic près 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.
 SW Logiciel auxiliaire	 Dispositif non destiné à l'autodiagnostic	 SN Numéro de série
 Assigned Range [copies/mL] Plage assignée (copies/mL)	 Distributeur <i>(Remarque : le pays/la région économique applicable peut être indiqué(e) sous le symbole.)</i>	 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
 BARCODE Fiche technique à code-barres	 Pour évaluation des performances DIV uniquement	 Conserver dans un endroit sombre
 LOT Code de la série	 GTIN Code article international	 Limites de température
 Risques biologiques	 Importateur	 TDF Fichier de définition de tests
 REF Référence du catalogue	 IVD Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>	 Orienté vers le haut
 CE 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 Identifiant unique des dispositifs
 Consultez les instructions d'utilisation	 Fabricant	 ULR Limite supérieure de la plage assignée
 Contenu suffisant pour <n> tests	 CONTROL - Contrôle négatif	 Urine Fill Line Ligne de remplissage d'urine
 CONTENT Contenu du kit	 NON STERILE 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 de diagnostic près du patient	 Retirer ici	
 Dispositif d'autodiagnostic	 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 35 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 <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Droit d'auteur

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Références

1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:404-6.
2. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ*. 2016;355:i6258.
3. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Published: 2 Mar 2004; Accessed 29 Jan 2024. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43942/9789241563710_eng.pdf?sequence=1.
4. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390:946-58.
5. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004;291:1238-45.
6. Passiotti M, Maggina P, Megremis S, Papadopoulos NG. The common cold: Potential for future prevention or cure. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:413.
7. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361:51-9.
8. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017;389:211-24.
9. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386:1097-108.
10. Dasaraju PV, Liu C. Infections of the respiratory system. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th Edition. Galveston, TX (USA): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
11. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD013705.
12. Azar MM, Landry ML. Detection of influenza A and B viruses and respiratory syncytial virus by use of Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)-waived point-of-care assays: A paradigm shift to molecular tests. *J Clin Microbiol*. 2018;56.
13. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: Background. *Ann Intern Med*. 2001;134:490-4.
14. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289:179-86.
15. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): A global comparative review. *PLoS One*. 2013;8:e54445.
16. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470-3.
17. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9.
18. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. Accessed: 29 Jan 2024. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.
19. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74.

20. American Academy of Pediatrics. Coronaviruses, including SARS and MERS. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2018. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st Edition. American Academy of Pediatrics; 2018:297-301.
21. World Health Organization. Influenza (seasonal) [Fact sheet]. Published: 3 Oct 2023; Accessed: 29 Jan 2024. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
22. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2017;167:ITC33-ITC48.
23. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in children. *J Infect Dis*. 2017;215:17-23.
24. Chosewood LC, Wilson DE, editors. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th Edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. Atlanta, GA (USA): Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th Edition. M29-A4. Wayne, PA (USA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

Révision du document

Informations sur la révision du document	
Doc. Rev. 1.0 09/2024	Première publication.

Le résumé du rapport sur la sécurité et les performances peut être consulté en utilisant le lien suivant :
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>