



Rx Only

cobas[®] Influenza A/B & RSV UC

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

Pour une utilisation en diagnostic *in vitro*

| | |
|---|------------------|
| cobas[®] Influenza A/B & RSV UC | P/N: 09233962190 |
| cobas[®] Influenza A/B & RSV UC Control Kit | P/N: 09356525190 |
| cobas omni Utility Channel Reagent Kit | P/N: 09052011190 |
| cobas[®] Buffer Negative Control Kit | P/N: 07002238190 |

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Usage prévu | 4 |
| Résumé et explication du test..... | 4 |
| Réactifs et matériel..... | 7 |
| Réactifs et contrôles cobas® Influenza A/B & RSV UC..... | 7 |
| Réactifs cobas omni pour préparation des échantillons..... | 9 |
| Conditions de manipulation et de stockage des réactifs..... | 10 |
| Matériel supplémentaire nécessaire..... | 11 |
| Instruments et logiciels nécessaires | 11 |
| Précautions et conditions de manipulation | 12 |
| Avertissements et précautions..... | 12 |
| Manipulation des réactifs..... | 12 |
| Bonnes pratiques de laboratoire..... | 13 |
| Prélèvement, transport et conservation des échantillons | 13 |
| Prélèvement d'échantillons..... | 13 |
| Transport et conservation..... | 13 |
| Instructions d'utilisation | 14 |
| Notes de procédure..... | 14 |
| Exécution du test cobas® Influenza A/B & RSV UC..... | 14 |
| Préparation de la cassette de réactifs | 16 |
| Préparation des échantillons et des contrôles | 17 |
| Définition de demandes de tests | 18 |
| Résultats | 19 |
| Contrôle qualité et validité des résultats | 19 |
| Interprétation des résultats..... | 20 |
| Limites du test | 21 |

| | |
|---|-----------|
| Évaluation des performances non cliniques | 22 |
| Caractéristiques clés des performances..... | 22 |
| Limite de détection (LoD)..... | 22 |
| Précision intra-laboratoire..... | 23 |
| Inclusivité..... | 27 |
| Spécificité analytique (réactivité croisée et interférence microbienne) | 28 |
| Substances interférentes..... | 30 |
| Co-infection (interférence compétitive) | 31 |
| Échec complet du système | 32 |
| | |
| Évaluation des performances cliniques | 33 |
| | |
| Informations supplémentaires | 34 |
| Caractéristiques clés du test..... | 34 |
| Symboles..... | 35 |
| Assistance technique..... | 36 |
| Fabricant et distributeurs..... | 36 |
| Marques commerciales et brevets..... | 36 |
| Copyright | 36 |
| Références | 37 |
| Révision du document..... | 39 |

Usage prévu

Le test qualitatif sur acides nucléiques **cobas**® Influenza A/B & RSV UC à utiliser avec le **cobas omni** Utility Channel sur les **cobas**® 6800/8800 Systems est un test de réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse en temps réel (RT-PCR) multiplex automatisé en temps réel pour la détection qualitative et la discrimination *in vitro* rapides de l'ARN du virus Influenza A, du virus Influenza B et du virus respiratoire syncytial (VRS) dans des échantillons nasopharyngés prélevés sur écouvillons chez des patients présentant des signes et symptômes d'infection respiratoire associés à des facteurs de risque épidémiologiques et cliniques. Le test est prévu pour contribuer au diagnostic et à la différenciation des virus Influenza A, Influenza B et VRS chez l'homme mais n'est pas destiné à détecter le virus Influenza C.

Les résultats négatifs n'excluent pas définitivement une infection par le virus Influenza et ne devraient pas constituer le seul critère sur lequel fonder une décision de traitement ou de prise en charge du patient. Inversement, les résultats positifs n'écartent pas une infection bactérienne ni une co-infection par d'autres virus. Il est possible que l'agent détecté ne soit pas la cause précise de la maladie.

Le test qualitatif sur acides nucléiques **cobas**® Influenza A/B & RSV UC à utiliser avec le **cobas omni** Utility Channel sur les **cobas**® 6800/8800 Systems est destiné à être utilisé par des professionnels de santé dans le contexte d'un laboratoire clinique.

Résumé et explication du test

Contexte

La grippe et les infections de voies respiratoires inférieures entraînent des taux de morbidité et de mortalité significatifs à l'échelle mondiale.¹⁻⁴ On estime que le virus de la grippe 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 et les enfants en bas âge, les personnes âgées et les personnes atteintes d'affections sous-jacentes comme les maladies pulmonaires chroniques.^{3,4} 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.^{3,4}

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est une cause majeure d'infections des voies respiratoires inférieures et d'hospitalisations chez les nourrissons et les enfants, la plupart des enfants contractant une infection au VRS avant l'âge de deux ans.⁵⁻⁷ Chez les enfants de cinq ans ou de moins de cinq ans, on compte plus de 3 millions d'hospitalisations et plus de 100 000 de décès estimés à l'échelle mondiale dus à des infections des voies respiratoires inférieures en lien avec le VRS.⁵ 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 et à un fardeau économique au niveau sanitaire.⁸

Un diagnostic efficace et une différenciation des infections de grippe et du VRS d'autres agents pathogènes respiratoires chez les patients les plus vulnérables sont nécessaires en réponse à cette lourde réalité.⁹ Au niveau mondial, la saisonnalité des épidémies de grippe se recoupe avec celle des épidémies 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.¹⁰ Par ailleurs, les signes et symptômes d'infection aux virus de grippe ou au VRS sont le plus souvent insuffisants pour définir un diagnostic définitif ou pour différencier cliniquement entre les symptômes « grippaux » et ceux d'un « simple rhume », tels que la fièvre, la toux, la congestion ou la fatigue, pouvant être observés chez les patients ayant contracté un virus de grippe ou le VRS, en plus de nombreux autres agents pathogènes respiratoires de type viral ou bactérien.⁹ Une détection rapide 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.⁹

Pourquoi avoir recours aux tests PCR ?

Les méthodes de diagnostic conventionnelles telles que les tests rapides par détection d'antigènes pour la grippe et le VRS présentent une sensibilité inférieure à celle des méthodes moléculaires rapides plus modernes.^{11, 12} Pour permettre une gestion médicale rapide et un contrôle d'infection efficace, une cadence soutenue et précise et une solution de diagnostic conviviale sont nécessaires à la détection des virus de grippe et du VRS chez les patients à risque de tous âges présentant des symptômes respiratoires aigus.¹³ Au vu de leurs performances cliniques améliorées, les méthodes moléculaires de tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) comme la réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse en temps réel (RT-PCR) se sont imposées comme méthodes favorites des laboratoires pour la détection de la grippe et du VRS, au détriment des méthodes à base de culture exigeant beaucoup de temps.^{14, 15}

Explication du test

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

Principes de la procédure

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

Les acides nucléiques des échantillons de patient et des molécules de contrôle interne d'ARN (RNA IC) ajoutées sont extraits simultanément. L'acide nucléique est libéré par l'ajout de protéinase et de réactif de lyse à l'échantillon. L'acide nucléique libéré se lie à la surface des particules magnétiques de verre (silice) ajoutées. Les substances non liées et les impuretés, telles que les protéines dénaturées, les débris cellulaires et les inhibiteurs potentiels de PCR sont éliminées lors des étapes de lavage suivantes, et l'acide nucléique purifié est séparé des particules magnétiques de verre à l'aide d'un tampon d'éluion à température élevée. Les contrôles externes (positif et négatif) sont traités de la même manière pour chaque exécution du test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC.

Le test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC contient les amorces et les sondes de virus Influenza A, Influenza B et RSV utilisées conjointement avec le **cobas omni** Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2) et la cassette de 192 tests incluse dans le kit **cobas omni** Utility Channel Reagent. La cassette de 192 tests contient un contrôle interne reconnu par les amorces et les sondes spécifiques incluses dans le **cobas omni** Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2).

L'amplification sélective des acides nucléiques cibles de virus Influenza A et Influenza B de l'échantillon est assurée à l'aide d'amorces sens et antisens spécifiques à la cible pour les protéines de matrice 1 et 2 (M1/M2) pour l'Influenza A et les gènes de protéine d'export nucléaire (NEP) / de protéine non-structurale 1 (NS1) pour l'Influenza B, respectivement. Pour le VRS, 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 pour les séquences de protéines de matrice de VRS. L'amplification sélective du contrôle interne d'ARN s'effectue au moyen d'amorces sens et antisens non compétitives spécifiques à la séquence ne présentant aucune homologie avec le génome du VRS ou de l'Influenza. La cible amplifiée est détectée à travers le clivage de sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence spécifiques. Une enzyme ADN polymérase thermostable est utilisée pour l'amplification.

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

Réactifs et matériel

Le matériel fourni pour le test cobas® Influenza A/B & RSV est décrit dans le Tableau 1. Le matériel nécessaire mais non fourni est décrit dans les tableaux suivants : Tableau 2, Tableau 3, Tableau 4, Tableau 5 et Tableau 9.

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

Réactifs et contrôles cobas® Influenza A/B & RSV UC

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

Tableau 1 cobas® Influenza A/B & RSV UC (amorces et sondes)

Conserver à 2-8 °C

Amorces et sondes (P/N 09233962190)

| Composants du kit | Ingrédients du réactif | Quantité par kit 192 tests |
|---|---|-------------------------------|
| INFLUENZA A/B & RSV UC PP (FluA/B-RSV) | Tampon TE, < 0,02 % d'amorces d'amont et d'aval de d'Influenza A, < 0,02 % d'amorces d'amont et d'aval de d'Influenza B, < 0,02 % d'amorces d'amont et d'aval de VRS, < 0,01 % de sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence spécifiques à l'Influenza A, à l'Influenza B, au VRS et au contrôle interne d'ARN, < 0,1 % d'azoture de sodium | 1 × 0,65 mL |

Tableau 2 Kit de contrôle cobas® Influenza A/B & RSV UC Control Kit

Conserver à 2-8 °C

(P/N 09356525190)

| Composants du kit | Ingrédients du réactif | Quantité par kit |
|--|--|------------------------|
| INFLUENZA A/B & RSV UC (+) C (FluA/B-RSV (+) C) | < 0,001 % d'ADN (plasmidique) synthétique d'Influenza A, d'ADN d'Influenza B et d'ADN de VRS dans du tampon Tris, < 0,1 % d'azoture de sodium, EDTA, < 0,002 % d'ARN Poly rA (synthétique) | 16 mL (10 × 1,6 mL) |

Tableau 3 cobas omni Utility Channel Reagent Kit (UC)

Conserver à 2-8 °C
(P/N 09052011190)

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

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

Conserver à 2-8 °C
(P/N 07002238190)

| 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 % (m/m) de thiocyanate de guanidinium***, 5 % (m/v) de polidocanol***, 2 % (m/v) de dithiothréitol***, citrate de sodium dihydraté | 4 × 875 mL |  <p>DANGER</p> <p>H302 + H332 : Nocif en cas d'ingestion ou par inhalation. H314 : Provoque des brûlures de la peau et des graves lésions des yeux. H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. EUH032 : Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique. P273 : Éviter le rejet dans l'environnement. P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage/un équipement de protection auditive. P303 + P361 + P353 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) : enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau. P304 + P340 + P310 : EN CAS D'INHALATION : transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer. Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. P305 + P351 + P338 + P310 : EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. P391 : Recueillir le produit déversé. 593-84-0 Thiocyanate de guanidinium 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</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®** Influenza A/B & RSV UC. Voir la liste du matériel supplémentaire nécessaire (Tableau 8).

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

*** Substance dangereuse.

Conditions de manipulation et de stockage des réactifs

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

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

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

| Réactif | Température de stockage |
|--|-------------------------|
| cobas® Influenza A/B & RSV UC ^a | 2-8 °C |
| cobas® Influenza A/B & RSV UC Control Kit | 2-8 °C |
| cobas omni Utility Channel Reagent Kit | 2-8 °C |
| cobas® Buffer Negative Control Kit | 2-8 °C |
| cobas omni Lysis Reagent | 2-8 °C |
| cobas omni MGP Reagent | 2-8 °C |
| cobas omni Specimen Diluent | 2-8 °C |
| cobas omni Wash Reagent | 15-30 °C |

^a La cassette de réactifs préparée peut être conservée jusqu'à 30 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C avant sa première utilisation. Après sa première utilisation, merci de vous référer aux conditions de péremption du cobas omni Utility Channel Reagent Kit dans le Tableau 7.

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

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

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

^a Réactifs non expirés

^b Réactifs à usage unique

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

Matériel supplémentaire nécessaire

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

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

Instruments et logiciels nécessaires

Le logiciel **cobas®** 6800/8800 et les fichiers d'analyse **cobas®** Influenza A/B & RSV UC doivent être installés sur le ou les instruments. Le serveur IG (Instrument Gateway) est livré avec le système.

Tableau 9 Instrumentation

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

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

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

Précautions et conditions de manipulation

Avertissements et précautions

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

- Destiné uniquement au diagnostic *in vitro*.
- 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.^{16, 17} Seul le personnel expert dans la manipulation du matériel présentant un risque biologique et l'utilisation du test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC et des **cobas**® 6800/8800 Systems doit effectuer cette procédure.
- Tout produit d'origine humaine doit être considéré comme potentiellement infectieux et doit être manipulé selon les précautions universelles. En cas d'éclaboussures, désinfecter immédiatement avec une solution fraîchement préparée contenant 0,5 % d'hypochlorite de sodium dans de l'eau distillée ou déionisée (eau de javel ménagère diluée à 1:10) ou suivre les procédures locales appropriées.
- Il est recommandé d'utiliser des pipettes stériles jetables et des embouts de pipetage sans nucléase. Utiliser uniquement les consommables nécessaires fournis ou indiqués afin d'assurer des performances de test optimales.
- Les fiches de sécurité (ou SDS pour Safety Data Sheets) sont disponibles sur demande auprès de votre représentant Roche local.
- Suivre rigoureusement les procédures et les directives fournies pour assurer le bon déroulement du test. Toute déviation des procédures et directives peut affecter les performances du test.
- Il existe un risque de faux positifs si la contamination croisée des échantillons n'est pas correctement contrôlée lors de la manipulation et du traitement des échantillons.
- Informez votre autorité locale compétente au sujet de tout incident grave pouvant survenir lors de l'utilisation de ce test.

Manipulation des réactifs

- Manipuler tous les réactifs, contrôles et échantillons selon les bonnes pratiques de laboratoire afin d'éviter une contamination croisée des échantillons ou des contrôles.
- Avant utilisation, inspecter visuellement la cassette de réactifs et les flacons, diluant, réactif de lyse et réactif de lavage pour détecter tout signe de fuite. En présence de fuite, ne pas utiliser ce matériel pour le test.
- Le **cobas omni** Lysis Reagent contient du thiocyanate de guanidine, un produit chimique dangereux. Éviter tout contact des réactifs avec la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas de contact, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Il existe sinon un risque de brûlure.
- Le kit de test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC, le **cobas**® Influenza A/B & RSV UC Control Kit, le **cobas omni** Utility Channel Kit, le **cobas**® Buffer Negative Control Kit, le **cobas omni** MGP Reagent et le **cobas omni** Specimen Diluent contiennent de l'azotate de sodium en tant que conservateur. Éviter tout contact des réactifs avec la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas de contact, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Il existe sinon un risque de brûlure. Si ces réactifs sont renversés, diluer avec de l'eau avant d'essuyer.

- Éviter tout contact entre le **cobas omni** Lysis Reagent, qui contient du thiocyanate de guanidine, et la solution d'hypochlorite de sodium (eau de javel). Le mélange peut produire un gaz extrêmement toxique.
- Jeter tout le matériel qui a été en contact avec les échantillons et réactifs conformément à la réglementation nationale, fédérale, régionale et locale.

Bonnes pratiques de laboratoire

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

Prélèvement, transport et conservation des échantillons

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

Conserver tous les échantillons aux températures indiquées.

La stabilité des échantillons est affectée par les températures élevées.

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

Prélèvement d'échantillons

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

Transport et conservation

- Le transport des échantillons collectés doit respecter toute réglementation en vigueur sur le transport d'agents étiologiques.
- Suite au prélèvement, les échantillons peuvent être stockés dans des tubes primaires jusqu'à 48 heures entre 2 et 25 °C, jusqu'à 3 jours entre 2 et 8 °C et jusqu'à 30 jours à une température ≤ -15 °C.
- Les échantillons sont stables pendant un maximum de trois cycles de congélation/décongélation lorsqu'ils sont congelés dans des échantillons primaires à ≤ -15 °C.

Instructions d'utilisation

Notes de procédure

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

Exécution du test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC

Le test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC peut être exécuté avec un volume d'échantillon requis minimal de 0,6 mL dans le tube secondaire **cobas omni** pour les échantillons prélevés dans du milieu de transport universel (UTM-RT) Copan, du transport viral universel (UVT) BD™, ou équivalent.

Figure 1 cobas® Influenza A/B & RSV UC : procédure de test

| | |
|----------|---|
| 1 | Se connecter au système Appuyer sur « Démarrer » pour préparer le système Demander des tests |
| 2 | Charger les réactifs et les consommables comme indiqué par le système : <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 | Chargement des échantillons sur le système : <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 | Démarrer le run en sélectionnant le bouton « Démarrer manuellement » sur l'interface utilisateur ou le faire démarrer automatiquement après 120 minutes ou si la série est pleine |
| 5 | Consulter et exporter les résultats |
| 6 | Retirer et boucher tous les tubes d'échantillon présentant le volume minimum requis s'ils doivent être réutilisés ultérieurement Nettoyer l'instrument : <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 |

Préparation de la cassette de réactifs

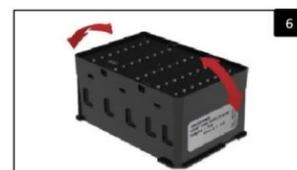
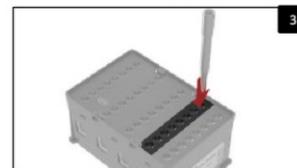
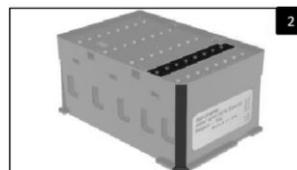
Le PCR MMX R2 est préparé à partir du mélange Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2) et des sondes et amorces de cobas® Influenza A/B & RSV UC chargées dans la cassette de 192 tests du cobas® **omni** Utility Channel Reagent Kit.

- Retirer le Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2, voir image 1) du cobas® **omni** Utility Channel Reagent Kit et des sondes et amorces de cobas® Influenza A/B & RSV UC depuis leur emplacement de stockage à 2-8 °C.
- Mélanger le UC MMX-R2 dans l'agitateur à rouleaux pendant 5 minutes à température ambiante.
Remarque : si aucun agitateur à rouleaux n'est disponible, retourner le flacon 20 fois.
- Transférer 10 mL de réactif UC MMX-R2 dans un tube en polypropylène opaque.
Remarque : se référer à l'Assistance Utilisateur de cobas® **omni** Utility Channel pour obtenir des détails sur les étapes de l'option de transfert.
- Mélanger les sondes et amorces de cobas® Influenza A/B & RSV UC en retournant 20 fois.
- Ajouter 0,600 mL d'amorces et de sondes de cobas® Influenza A/B & RSV UC (se référer au Tableau 1) au tube en polypropylène opaque.
- Mélanger le tube en polypropylène pendant 5 minutes dans l'agitateur à rouleaux.
Remarque : si aucun agitateur à rouleaux n'est disponible, retourner le flacon 20 fois.



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

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



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

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

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

- Ouvrir l'outil **cobas omni** Utility Channel Tool à l'aide de l'icône de lancement de Roche Utility Channel Tool sur votre bureau.
- Cliquer sur le bouton « Open UC analysis package » (Ouvrir le fichier d'analyse UC) et sélectionner le fichier USAP.zip dans la section des fichiers d'analyse UC spécifiques récemment utilisés ou charger le **cobas**® Flu AB_RSV USAP ou le **cobas**® RSV USAP via l'option « Open published UC analysis package to write on reagent cassette RFID tag » (Ouvrir le fichier d'analyse UC publié pour l'enregistrer sur l'étiquette RFID). L'écran de fichier d'analyse UC dans l'onglet UCAP s'ouvre.
- Dans le panneau de fichier d'analyse UC, cliquer sur le bouton « Reagent cassette » (cassette de réactifs).
- Saisir le numéro de lot de **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit dans le champ correspondant à l'ID de lot de cassette de réactifs.
- Placer le lecteur/enregistreur RFID à côté de l'étiquette RFID de la cassette de réactifs Utility Channel sur lequel l'enregistrement doit avoir lieu.
- Cliquer sur le bouton « Write data on the RFID tag » (Enregistrer les données sur l'étiquette RFID) pour élaborer l'étiquette RFID.
- Charger la cassette de réactifs préparée sur les **cobas**® 6800/8800 Systems.
- La cassette de réactifs préparée peut être conservée jusqu'à 30 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C avant sa première utilisation. Après sa première utilisation, merci de vous référer aux conditions de péremption du **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit dans le Tableau 7.

Préparation des échantillons et des contrôles

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

Les échantillons prélevés dans du milieu de transport universel (UTM-RT) Copan, du transport viral universel (UVT) BD™ ou équivalent doivent être transférés dans un tube secondaire **cobas omni** avant d'être traités sur les **cobas**® 6800/8800 Systems. Les échantillons transférés dans des tubes secondaires **cobas omni** doivent être traités en sélectionnant le type d'échantillon « VTM ».

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

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

Toujours utiliser un embout de pipette neuf pour chaque échantillon.

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

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

- Dévisser le bouchon du tube d'échantillon primaire.
- Transférer 0,6 mL dans le tube secondaire préparé muni de code-barres.
- Transférer le tube secondaire dans un rack. Fermer le bouchon du tube d'échantillon primaire.

Définition de demandes de tests

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

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

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

Résultats

Les cobas® 6800/8800 Systems détectent automatiquement les virus Influenza A, Influenza B et VRS pour chaque échantillon et contrôle traité individuellement, affichant les résultats des cibles individuelles pour les échantillons et le contrôle positif, ainsi que la validité des tests et les résultats généraux pour le contrôle négatif.

Contrôle qualité et validité des résultats

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

La validation des résultats est effectuée automatiquement par le logiciel cobas® 6800/8800 en fonction des performances des contrôles négatifs. La validation du contrôle positif doit être réalisée par l'opérateur sur la base des performances du contrôle positif.

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

Tableau 10 Interprétation de validité de run et de résultat

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

Interprétation des résultats

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

Les résultats et l'interprétation correspondante pour détecter le virus Influenza A/B et le VRS sont indiqués ci-dessous (Tableau 11).

Tableau 11 cobas® Influenza A/B & RSV UC : interprétation des résultats (grippe = Influenza)

| Cible 2 (RSV) | Cible 3 (Flu A) | Cible 4 (Flu B) | Interprétation |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
| RSV Négatif | Quelconque | Quelconque | Le résultat cible pour le VRS est valide. Le résultat pour l'ARN de VRS est Non détecté. |
| RSV Valeur Ct | Quelconque | Quelconque | Le résultat cible pour le VRS est valide. Le résultat pour l'ARN A ARN est Détecté. |
| Invalide | Quelconque | Quelconque | Le résultat cible pour le VRS est invalide. L'échantillon doit être retesté. Si le résultat est toujours invalide, un nouvel échantillon doit être obtenu. |
| Quelconque | Flu A Négatif | Quelconque | Le résultat cible pour la grippe A est valide. Le résultat pour l'ARN de grippe A est Non détecté. |
| Quelconque | Flu A Valeur Ct | Quelconque | Le résultat cible pour la grippe A est valide. Le résultat pour l'ARN de grippe A est Détecté. |
| Quelconque | Invalide | Quelconque | Le résultat cible pour la grippe A est invalide. L'échantillon doit être retesté. Si le résultat est toujours invalide, un nouvel échantillon doit être obtenu. |
| Quelconque | Quelconque | Flu B Négatif | Le résultat cible pour la grippe B est valide. Le résultat pour l'ARN de grippe B est Non détecté. |
| Quelconque | Quelconque | Flu B Valeur Ct | Le résultat cible pour la grippe B est valide. Le résultat pour l'ARN de grippe B est Détecté. |
| Quelconque | Quelconque | Invalide | Le résultat cible pour la grippe B est invalide. L'échantillon doit être retesté. Si le résultat est toujours invalide, un nouvel échantillon doit être obtenu. |
| Invalide | Invalide | Invalide | Aucun des résultats cible n'est valide. L'échantillon doit être retesté. Si le résultat est toujours invalide, un nouvel échantillon doit être obtenu. |

Limites du test

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

Évaluation des performances non cliniques

Caractéristiques clés des performances

Limite de détection (LoD)

La limite de détection (LoD) détermine la plus faible concentration détectable de d'Influenza A, d'Influenza B et de VRS à laquelle une quantité supérieure ou égale à 95 % de tous les réplicats (vrais positifs) génère des résultats positifs.

Afin de déterminer la LoD, six virus en culture (deux d'Influenza A, deux d'Influenza B et deux de VRS) ont été dilués en série dans une matrice clinique simulée pour former deux panels cibles coformulés avec une souche par virus. Six niveaux de concentration, avec doubles dilutions en série entre les niveaux, ont été préparés sur trois jours et testés avec un total de 63 réplicats par concentration sur trois lots de réactifs. Du Tableau 12 au Tableau 14, les valeurs de LoD établies sont résumées.

Tableau 12 Résumé de LoD pour l'Influenza A

| Souche virale | Lot du kit | Probit à 95 % [DICT ₅₀ /mL] | Probit, IC à 95 % [DICT ₅₀ /mL] | Taux de succès ≥ 95 % [DICT ₅₀ /mL] | Ct moyenne à un taux de succès ≥ 95 % |
|--|------------|---|---|--|---|
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1) N° réf. 0810585CF Lot n° 323771 | Lot n° 1 | 0,029 | 0,018-0,076 | 0,024 | 37,2 |
| | Lot n° 2 | 0,017 | 0,011-0,38 | 0,024 | 37,1 |
| | Lot n° 3 | 0,016 | 0,011-0,034 | 0,024 | 36,9 |
| | Lot 1-3 | 0,020 | 0,015-0,031 | 0,024 | 37,1 |
| A/Kansas/14/2017 (H3N2) N° réf. 0810586CF Lot n° 324412 | Lot n° 1 | 0,56 | 0,39-1,05 | 0,50 | 37,3 |
| | Lot n° 2 | 0,78 | 0,49-1,80 | 1,00 | 35,8 |
| | Lot n° 3 | 0,52 | 0,37-0,98 | 0,50 | 37,5 |
| | Lot 1-3 | 0,61 | 0,48-0,86 | 1,00 | 36,0 |

Tableau 13 Résumé de LoD pour l'Influenza B

| Souche virale | Lot du kit | Probit à 95 % [DICT ₅₀ /mL] | Probit, IC à 95 % [DICT ₅₀ /mL] | Taux de succès ≥ 95 % [DICT ₅₀ /mL] | Ct moyenne à un taux de succès ≥ 95 % |
|---|------------|---|---|--|---|
| B/Colorado/06/17 (lignée Victoria) N° réf. 0810573CF Lot n° 323459 | Lot n° 1 | 0,022 | 0,015-0,043 | 0,026 | 36,0 |
| | Lot n° 2 | 0,020 | 0,013-0,045 | 0,026 | 35,6 |
| | Lot n° 3 | 0,017 | 0,012-0,034 | 0,013 | 37,0 |
| | Lot 1-3 | 0,020 | 0,015-0,028 | 0,026 | 35,9 |
| B/Phuket/3073/13 (lignée Yamagata) N° réf. 0810515CF Lot n° 324397 | Lot n° 1 | 0,010 | 0,0062-0,022 | 0,010 | 36,1 |
| | Lot n° 2 | 0,0054 | 0,0036-0,011 | 0,010 | 36,7 |
| | Lot n° 3 | 0,0079 | 0,0052-0,017 | 0,010 | 36,5 |
| | Lot 1-3 | 0,0077 | 0,0059-0,011 | 0,010 | 36,4 |

Tableau 14 Résumé de LoD pour le VRS

| Souche virale | Lot du kit | Probit à 95 % [DICT ₅₀ /mL] | Probit, IC à 95 % [DICT ₅₀ /mL] | Taux de succès ≥ 95 % [DICT ₅₀ /mL] | Ct moyenne à un taux de succès ≥ 95 % |
|--|------------|---|---|--|---|
| 2/2015 Isolat #2 (Type A) N° réf. 0810474CF Lot 317572 (sous-lot : 526637) | Lot n° 1 | 0,074 | 0,046-0,18 | 0,080 | 36,2 |
| | Lot n° 2 | 0,11 | 0,067-0,28 | 0,080 | 36,5 |
| | Lot n° 3 | 0,073 | 0,048-0,15 | 0,080 | 36,0 |
| | Lot 1-3 | 0,085 | 0,063-0,13 | 0,080 | 36,2 |
| 3/2015 Isolat #2 (Type B) N° réf. 0810480CF Lot 318797 (sous-lot : 531071) | Lot n° 1 | 0,015 | 0,0098-0,033 | 0,020 | 36,8 |
| | Lot n° 2 | 0,019 | 0,012-0,046 | 0,020 | 36,3 |
| | Lot n° 3 | 0,014 | 0,0088-0,034 | 0,010 | 37,6 |
| | Lot 1-3 | 0,016 | 0,012-0,024 | 0,020 | 36,5 |

Précision intra-laboratoire

La précision intra-laboratoire a été examinée au moyen de six virus en culture (deux d'Influenza A, deux d'Influenza B et deux de VRS), dilués en série dans une matrice clinique simulée pour former deux panels cibles coformulés. Les sources de variabilité ont été examinées à partir de deux panels composés de trois niveaux de concentration d'environ 0,3 ×, 1 × et 3 × la LoD du test cobas® Influenza A/B & RSV UC. Tous les membres des panels négatifs ont présenté un résultat de test négatif dans l'ensemble de l'étude.

Les tests ont été effectués pour les composants de variabilité suivants :

- Variabilité d'un jour à un autre sur une période de 12 jours
- Variabilité entre runs
- Variabilité entre les lots à l'aide de 3 lots de réactifs différents du cobas® Influenza A/B & RSV UC
- Variabilité entre les instruments à l'aide de 3 cobas® 6800/8800 Systems différents par 3 opérateurs

Vingt-quatre répliquats ont été testés avec chacun des 3 membres du panel pour chaque lot de réactifs pour un total de 72 répliquats sur l'ensemble des lots de réactifs par cible. Les résultats de précision ont été évalués en calculant le pourcentage de résultats de test réactif à chaque niveau de concentration pour chacun des composants de variabilité analysés.

Les limites des intervalles de confiance bilatéraux à 95 % pour chaque taux réactif ont été calculées pour chacun des trois niveaux des différentes souches d'Influenza A, d'Influenza B et de VRS testés sur 12 jours, sur 3 lots de réactifs et par 3 cobas® 6800/8800 Systems/opérateurs. Le test cobas® Influenza A/B & RSV UC est reproductible sur plusieurs jours, plusieurs lots de réactifs et plusieurs instruments/opérateurs. Les résultats de la variabilité entre les lots de réactifs sont résumés du Tableau 15 au Tableau 17.

Tableau 15 Résumé de la précision entre les lots de réactifs pour l'Influenza A

| Analyte | Concentration | Lot de réactifs | % réactifs (réactifs/réplicats valides) | Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % | Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % |
|---------------------------|---------------|-----------------|---|---|---|
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1) | ~0,3 × LoD | 1 | 83,3 % (20/24) | 62,6 % | 95,3 % |
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1) | ~0,3 × LoD | 2 | 75,0 % (18/24) | 53,3 % | 90,2 % |
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1) | ~0,3 × LoD | 3 | 70,8 % (17/24) | 48,9 % | 87,4 % |
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1) | ~1 × LoD | 1 | 95,8 % (23/24) | 78,9 % | 99,9 % |
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1) | ~1 × LoD | 2 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1) | ~1 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1) | ~3 × LoD | 1 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1) | ~3 × LoD | 2 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1) | ~3 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| A/Kansas/14/2017 (H3N2) | ~0,3 × LoD | 1 | 66,7 % (16/24) | 44,7 % | 84,4 % |
| A/Kansas/14/2017 (H3N2) | ~0,3 × LoD | 2 | 75,0 % (18/24) | 53,3 % | 90,2 % |
| A/Kansas/14/2017 (H3N2) | ~0,3 × LoD | 3 | 62,5 % (15/24) | 40,6 % | 81,2 % |
| A/Kansas/14/2017 (H3N2) | ~1 × LoD | 1 | 95,8 % (23/24) | 78,9 % | 99,9 % |
| A/Kansas/14/2017 (H3N2) | ~1 × LoD | 2 | 95,8 % (23/24) | 78,9 % | 99,9 % |
| A/Kansas/14/2017 (H3N2) | ~1 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| A/Kansas/14/2017 (H3N2) | ~3 × LoD | 1 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| A/Kansas/14/2017 (H3N2) | ~3 × LoD | 2 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| A/Kansas/14/2017 (H3N2) | ~3 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |

Tableau 16 Résumé de la précision entre les lots de réactifs pour l'Influenza B

| Analyte | Concentration | Lot de réactifs | % réactifs (réactifs/réplicats valides) | Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % | Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % |
|--------------------------------------|---------------|-----------------|---|---|---|
| B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria) | ~0,3 × LoD | 1 | 79,2 % (19/24) | 57,8 % | 92,9 % |
| B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria) | ~0,3 × LoD | 2 | 83,3 % (20/24) | 62,6 % | 95,3 % |
| B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria) | ~0,3 × LoD | 3 | 95,8 % (23/24) | 78,9 % | 99,9 % |
| B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria) | ~1 × LoD | 1 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria) | ~1 × LoD | 2 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria) | ~1 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria) | ~3 × LoD | 1 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria) | ~3 × LoD | 2 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria) | ~3 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) | ~0,3 × LoD | 1 | 75,0 % (18/24) | 53,3 % | 90,2 % |
| B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) | ~0,3 × LoD | 2 | 83,3 % (20/24) | 62,6 % | 95,3 % |
| B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) | ~0,3 × LoD | 3 | 79,2 % (19/24) | 57,8 % | 92,9 % |
| B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) | ~1 × LoD | 1 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) | ~1 × LoD | 2 | 95,8 % (23/24) | 78,9 % | 99,9 % |
| B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) | ~1 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) | ~3 × LoD | 1 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) | ~3 × LoD | 2 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) | ~3 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |

Tableau 17 Résumé de la précision entre les lots de réactifs pour le VRS

| Analyte | Concentration | Lot de réactifs | % réactifs (réactifs/réplicats valides) | Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % | Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % |
|---------------------------|---------------|-----------------|---|---|---|
| 2/2015 Isolat #2 (Type A) | ~0,3 × LoD | 1 | 75,0 % (18/24) | 53,3 % | 90,2 % |
| 2/2015 Isolat #2 (Type A) | ~0,3 × LoD | 2 | 75,0 % (18/24) | 53,3 % | 90,2 % |
| 2/2015 Isolat #2 (Type A) | ~0,3 × LoD | 3 | 83,3 % (20/24) | 62,6 % | 95,3 % |
| 2/2015 Isolat #2 (Type A) | ~1 × LoD | 1 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| 2/2015 Isolat #2 (Type A) | ~1 × LoD | 2 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| 2/2015 Isolat #2 (Type A) | ~1 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| 2/2015 Isolat #2 (Type A) | ~3 × LoD | 1 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| 2/2015 Isolat #2 (Type A) | ~3 × LoD | 2 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| 2/2015 Isolat #2 (Type A) | ~3 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| 3/2015 Isolat #2 (Type B) | ~0,3 × LoD | 1 | 79,2 % (19/24) | 57,8 % | 92,9 % |
| 3/2015 Isolat #2 (Type B) | ~0,3 × LoD | 2 | 66,7 % (16/24) | 44,7 % | 84,4 % |
| 3/2015 Isolat #2 (Type B) | ~0,3 × LoD | 3 | 95,8 % (23/24) | 78,9 % | 99,9 % |
| 3/2015 Isolat #2 (Type B) | ~1 × LoD | 1 | 91,7 % (22/24) | 73,0 % | 99,0 % |
| 3/2015 Isolat #2 (Type B) | ~1 × LoD | 2 | 95,8 % (23/24) | 78,9 % | 99,9 % |
| 3/2015 Isolat #2 (Type B) | ~1 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| 3/2015 Isolat #2 (Type B) | ~3 × LoD | 1 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| 3/2015 Isolat #2 (Type B) | ~3 × LoD | 2 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |
| 3/2015 Isolat #2 (Type B) | ~3 × LoD | 3 | 100 % (24/24) | 85,8 % | 100 % |

Inclusivité

L'inclusivité du test cobas® Influenza A/B & RSV UC pour la détection des virus Influenza A, Influenza B et VRS a été confirmée en testant dix souches d'Influenza A, cinq souches d'Influenza B et neuf souches de VRS. La concentration la plus faible de l'analyte cible pour laquelle tous les quatre réplicats testés ont été positifs est indiquée dans le Tableau 18.

Tableau 18 Résumé d'inclusivité

| Cible virale | Souche | Numéro de référence | Numéro de lot | Concentration la plus faible détectée |
|--------------|--------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Influenza A | A/Canada/6294/09 (H1N1) | 0810109CFJ | 306161 (sous-lot : 511440) | 0,010 DICT ₅₀ /mL |
| | A/California/07/09 (H1N1) | 0810165CF | 325194 | 0,055 DICT ₅₀ /mL |
| | A/Mexico/4108/09 (H1N1) | 0810166CF | 313217 (sous-lot : 514161) | 0,0079 DICT ₅₀ /mL |
| | A/Singapour/63/04 (H1N1) | 0810246CF | 313221 (sous-lot : 514205) | 2,72 DICT ₅₀ /mL |
| | A/Michigan/45/15 (H1N1) | 0810538CF | 321053 (sous-lot : 533618) | 0,056 DICT ₅₀ /mL |
| | A/Texas/50/12 (H3N2) | 0810238CF | 325079 | 0,20 DICT ₅₀ /mL |
| | A/Perth/16/09 (H3N2) | 0810251CF | 325143 | 0,0072 DICT ₅₀ /mL |
| | A/Wisconsin/67/05 (H3N2) | 0810252CF | 325407 | 0,098 DICT ₅₀ /mL |
| | A/Switzerland/9715293/13 (H3N2) | 0810511CF | 325276 | 0,018 DICT ₅₀ /mL |
| | A/Hong Kong/4801/14 (H3N2) | 0810526CF | 325191 | 0,095 DICT ₅₀ /mL |
| Influenza B | B/Florida/78/2015 (lignée Victoria) | VR-1931 | 70020870 | 0,23 DICT ₅₀ /mL |
| | B/Brisbane/60/08 (lignée Victoria) | 0810254CF | 313257 (sous-lot : 513438) | 0,0029 DICT ₅₀ /mL |
| | B/Alabama/2/17 (lignée Victoria) | 0810572CF | 322548 | 0,022 DICT ₅₀ /mL |
| | B/Wisconsin/1/2010 (lignée Yamagata) | VR-1883 | 70012127 | 0,20 CEID ₅₀ /mL |
| | B/Utah/9/14 (lignée Yamagata) | 0810516CF | 323752 | 0,0039 DICT ₅₀ /mL |
| VRS | Long (Type A) | VR-26PQ | 70024412 | 0,79 DICT ₅₀ /mL |
| | 2/2015 Isolat #3 (Type A) | 0810475CF | 317870 (529910) | 0,26 DICT ₅₀ /mL |
| | 4/2015 Isolat #1 (Type A) | 0810481CF | 322739 (534595) | 0,058 DICT ₅₀ /mL |
| | ATCC-2012-10 (Type B) | VR-1794 | 61635142 | 0,045 DICT ₅₀ /mL |
| | 18537 (Type B) | VR-1580PQ | 70025292 | 2,49 DICT ₅₀ /mL |
| | 9320 (Type B) | VR-955 | 70030486 | 3,25 DICT ₅₀ /mL |
| | 12/2014 Isolat #1 (Type B) | 0810450CF | 318798 (531073) | 0,0054 DICT ₅₀ /mL |
| | 3/2015 Isolat #1 (Type B) | 0810479CF | 325279 | 0,049 DICT ₅₀ /mL |
| | 11/2014 Isolat #2 (Type B) | 0810451CF | 318796 (531072) | 0,036 DICT ₅₀ /mL |

Spécificité analytique (réactivité croisée et interférence microbienne)

Un panel de 44 virus, bactéries et champignons (notamment ceux que l'on trouve communément dans les voies respiratoires) a été testé avec le cobas® Influenza A/B & RSV UC pour évaluer la spécificité analytique. Les organismes répertoriés dans le Tableau 19 ont été ajoutés à des concentrations de 1×10^5 unités/mL pour les virus et de 1×10^6 unités/mL pour les autres organismes, sauf mention contraire. Les tests ont été menés avec chaque micro-organisme pouvant interférer en l'absence et en présence de cible d'Influenza A, d'Influenza B et de VRS (co-formulés enrichis à $\sim 3 \times \text{LoD}$, soit 0,060, 0,057 et 0,23 DICT₅₀/mL, respectivement). Aucun des micro-organismes n'a interféré avec les performances du test en générant des résultats faussement positifs. La détection des cibles d'Influenza A, d'Influenza B et de VRS n'a pas été affectée en présence des organismes testés. Une réaction croisée potentielle d'Influenza C, de *Leptospira interrogans*, de *Chlamydia psittaci*, de *Bacillus anthracis* et de *Coxiella burnetii* a été évaluée *in silico*. Sur la base de ces analyses *in silico*, il est très peu probable que les organismes sélectionnés interfèrent avec les performances du test cobas® Influenza A/B & RSV UC.

Tableau 19 Micro-organismes testés pour la spécificité analytique/réactivité croisée

| Micro-organisme | Concentration |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| Adénovirus | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |
| <i>Bordetella pertussis</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| <i>Candida albicans</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | 7,9E+04 DICT ₅₀ /mL |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| Cytomégalovirus | 1,0E+05 UI/mL |
| Virus d'Epstein-Barr | 1,0E+05 cp/mL |
| <i>Escherichia coli</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| Virus de l'herpès simplex de type I | 1,0E+05 cp/mL |
| Virus de l'herpès simplex de type II | 1,0E+05 cp/mL |
| Coronavirus humain 229E | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |
| Coronavirus humain HKU1 | 1,0E+05 génome cp/mL |
| Coronavirus humain NL63 | 2,5E+04 DICT ₅₀ /mL |
| Coronavirus humain OC43 | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |
| Entérovirus humain | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |
| Métapneumovirus humain | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |
| Rhinovirus humain | 1,0E+05 PFU/mL |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| <i>Legionella longbeachae</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| <i>Legionella pneumophila</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| Virus de la rougeole | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |

| Micro-organisme | Concentration |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| Coronavirus du SRMO | 1,0E+05 cp/mL |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| Virus des oreillons | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 1,0E+06 UCC/mL |
| <i>Neisseria elongata</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| Virus parainfluenza 1 | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |
| Virus parainfluenza 2 | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |
| Virus parainfluenza 3 | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |
| Virus parainfluenza 4 | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |
| Paréchovirus | 1,0E+05 U/mL |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> | 5,0E+03 organismes/mL |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| SARS coronavirus | 1,0E+05 PFU/mL |
| SARS-CoV-2 (désactivé par la chaleur) | 1,0E+05 DICT ₅₀ /mL |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | 1,0E+06 UFC/mL |
| Virus varicelle-zona | 1,0E+05 cp/mL |

Substances interférentes

L'effet des substances exogènes potentiellement secrétées dans les prélèvements respiratoires a été évalué (Tableau 20). Chaque substance potentiellement interférente a été testée aux niveaux ou au-dessus des niveaux cliniquement pertinents dans une matrice clinique simulée négative dans de l'UTM™ en l'absence et en présence de cible d'Influenza A, d'Influenza B et de VRS (co-formulée enrichie à $\sim 3 \times$ la LoD, soit 0,060, 0,057 et 0,23 DICT₅₀/mL, respectivement).

Aucune des substances testées n'a interféré avec les performances du test en générant des résultats faussement négatifs ou faussement positifs. Aucune des substances n'a présenté d'interférences avec la réalisation du test en générant des résultats invalides.

Tableau 20 Liste des substances exogènes dont l'interférence a été testée

| Substance | Concentration |
|------------------------------------|---------------|
| Oxymétazoline | 0,011 mg/mL |
| Budésonide | 0,039 mg/mL |
| Fluticasone propionate | 0,167 mg/mL |
| Luffa operculata, Thryallis glauca | 2,14 mg/mL |
| Histaminum, Soufre | 1,072 mg/mL |
| Benzocaïne | 5,0 mg/mL |
| Menthol | 1,2 mg/mL |
| Glycérine | 10,31 mg/mL |
| Phénol | 0,47 mg/mL |
| Lidocaïne | 2,68 mg/mL |
| Mupirocine | 0,2 mg/mL |
| Zanamivir | 0,0015 mg/mL |
| Oseltamivir | 0,0073 mg/mL |
| Tobramycine | 0,018 mg/mL |

En outre, le FluMist® Quadrivalent, un vaccin vivant quadrivalent à administrer par pulvérisation nasale et contenant deux souches de virus du vaccin contre la grippe A et deux souches de virus du vaccin contre la grippe B, a été testé (Tableau 21) dans une matrice clinique simulée négative dans de l'UTM™ en l'absence et en présence de cible d'Influenza A, d'Influenza B et de RSV (co-formulée enrichie à $\sim 3 \times$ la LoD, soit 0,060, 0,057 et 0,23 DICT₅₀/mL, respectivement). Comme prévu, le test cobas® Influenza A/B & RSV UC a généré des résultats positifs pour les cibles d'Influenza A et d'Influenza B et des résultats négatifs pour les cibles de VRS en testant uniquement le FluMist® Quadrivalent et tous les résultats positifs pour les cibles d'Influenza A, d'Influenza B et de VRS en ajoutant de faibles niveaux d'Influenza A, d'Influenza B et de VRS coformulés.

Tableau 21 FluMist® Quadrivalent dont l'interférence a été testée

| Produit | Substance | Concentration |
|---|--|---------------------|
| FluMist® Quadrivalent (vaccin vivant contre la grippe, voie nasale) | Virus de la grippe A A/Hawaii/6 6/20 19 (H1N1), antigène vivant (atténué) | 1 336 620,81 UFF/mL |
| | Virus de la grippe A A/Hong Kong/26 71/20 19 (H3N2), antigène vivant (atténué) | |
| | Virus de la grippe B B/Phuket/30 73/20 13, antigène vivant (atténué) | |
| | Virus de la grippe B B/Washington/0 2/20 19, antigène vivant (atténué) | |

Les substances endogènes qui peuvent être présentes dans les prélèvements respiratoires ont été testées pour détecter d'éventuelles interférences (Tableau 22). Chaque substance potentiellement interférente a été testée aux niveaux ou au-dessus des niveaux cliniquement pertinents dans une matrice clinique simulée négative dans de l'UTM™ en l'absence et en présence de cible d'Influenza A, d'Influenza B et de VRS (co-formulée enrichie à $\sim 3 \times$ la LoD, soit 0,060, 0,057 et 0,23 DICT₅₀/mL, respectivement).

Les substances endogènes testées n'ont pas montré d'interférence avec les performances de test au niveau ou au-dessus des niveaux cliniquement pertinents à l'exception de la mucine, qui a montré une interférence au-dessus du niveau médicalement pertinent (0,4 %).¹⁸ Cependant, aucune interférence n'a été observée en dessous des concentrations de mucine médicalement pertinentes (Tableau 22).

Tableau 22 Liste des substances endogènes dont l'interférence a été testée

| Substance | Concentration sans interférence |
|-------------------|---------------------------------|
| Mucine | 0,3 % (m/v) |
| Sang total humain | 3,0 % (v/v) |

Co-infection (interférence compétitive)

Pour évaluer l'interférence compétitive potentielle entre Influenza A, Influenza B et RSV, des échantillons ont été testés en réplicats de 5, avec des concentrations faibles (environ $3 \times$ la LoD) de deux cibles quelconques mélangées à des concentrations très élevées ($1,0E+05$ DICT₅₀/mL) de la troisième cible. Aucune cible présente à une concentration très élevée n'a interféré avec la détection de faibles niveaux des deux autres cibles.

Échec complet du système

Le taux d'échec complet du système a été évalué en testant 100 échantillons de matrice clinique simulée co-enrichis avec une souche pour l'Influenza A (A/Brisbane/02/2018 (H1N1)), une souche pour l'Influenza B (B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria)) et une souche pour le VRS (2/2015 Isolat #2 (type A)) à une concentration d'environ $3 \times$ la LoD de la cible respective. D'après les résultats de cette étude, tous les répliquats étaient valides et positifs pour les virus Influenza A, Influenza B et VRS, donnant un taux d'échec complet du système de 0 % et un intervalle de confiance à 95 % supérieur unilatéral de 3,0 %.

Évaluation des performances cliniques

Les performances du test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC ont été évaluées en comparaison avec celles du test **cobas**® Influenza A/B & RSV sur un site externe à l'aide d'échantillons nasopharyngés sur écouvillons archivés de patients montrant les signes et symptômes d'une infection respiratoire, prélevés dans de l'UTM® ou de l'UVT. Les échantillons cliniques ont été recueillis par des membres du personnel qualifiés conformément aux instructions de la notice du dispositif de prélèvement.

L'étude d'évaluation clinique incluait un total de 377 échantillons nasopharyngés sur écouvillons aux résultats valides.

Comme indiqué au Tableau 23, le test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC a démontré un pourcentage de corrélation élevé avec le test comparateur pour la détection des virus Influenza A, Influenza B et VRS.

Tableau 23 Comparaison du test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC avec le test **cobas**® Influenza A/B & RSV à utiliser avec le **cobas**® Liat® System

| Virus | Nombre d'échantillons | Résultats du test | | | | Statistiques de corrélation | | |
|-------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---|
| | | Positif concordant (N) | Positif discordant (N) | Négatif concordant (N) | Négatif discordant (N) | Paramètre de corrélation | Pourcentage de corrélation (%) | IC à 95 % (limites sup. et inf. de contrôle)* |
| Influenza A | 377 | 91 | 6 | 280 | 0 | PCP | 100,0 % | (95,9 %, 100,0 %) |
| | | | | | | PCN | 97,9 % | (95,5 %, 99,0 %) |
| Influenza B | 377 | 85 | 4 | 287 | 1 | PCP | 98,8 % | (93,7 %, 99,8 %) |
| | | | | | | PCN | 98,6 % | (96,5 %, 99,5 %) |
| VRS | 377 | 98 | 2 | 277 | 0 | PCP | 100,0 % | (96,2 %, 100,0 %) |
| | | | | | | PCN | 99,3 % | (97,4 %, 99,8 %) |

PCP = Pourcentage de corrélation positive

PCN = Pourcentage de corrélation négative

IC = intervalle de confiance, LI = limite inférieure, LS = limite supérieure

* L'intervalle de confiance est calculé selon la méthode de score de Wilson.

Des résultats discordants entre le test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC et la méthode du test comparatif ont été observés pour 13 échantillons. Dans 12 de ces échantillons, le test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC a détecté six échantillons supplémentaires positifs au virus Influenza A, quatre échantillons supplémentaires positifs au virus Influenza B et deux échantillons supplémentaires positifs au VRS en comparaison avec le **cobas**® Influenza A/B & RSV à utiliser sur le **cobas**® Liat® System. À l'exception d'un échantillon, tous ces échantillons présentaient des valeurs Ct values proches de la LoD ou inférieures à la LoD de l'agent pathogène respectif. L'analyse d'amplicons post-PCR de ces échantillons positifs discordants a confirmé la présence de virus Influenza A, Influenza B et VRS, respectivement. L'un des 13 échantillons s'est avéré positif avec le test comparateur seul. Des analyses supplémentaires ont démontré une positivité au virus Influenza B à la fois par le test **cobas**® Influenza A/B & RSV UC et le test comparateur avec des valeurs Ct proches de la LoD des deux tests.

Informations supplémentaires

Caractéristiques clés du test

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

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

Symboles

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

Tableau 24 Symboles utilisés dans l'étiquetage des produits de diagnostic par PCR de Roche

| | | |
|---|--|--|
|  Age/DOB Âge ou date de naissance |  Dispositif non adapté aux tests à proximité du patient |  QS IU/PCR UI QS par réaction de PCR, utiliser les unités internationales (UI) QS par réaction de PCR pour le calcul des résultats. |
|  SW Logiciel auxiliaire |  Dispositif non adapté à l'auto-test |  SN Numéro de série |
|  Assigned Range [copies/mL] Plage assignée (copies/mL) |  D Distributeur |  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 |     Procedure UltraSensitive Procédure ultrasensible |
|  LOT Code du lot |  GTIN Code article international |     |
|  Risques biologiques |  IVD Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> |     |
|  REF Référence du catalogue |  LLR Limite inférieure de la plage assignée |     |
|  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> |  Homme |     |
|  Collect Date Date de collecte |  Fabricant |     |
|  Consulter les instructions d'utilisation |  CONTROL - Contrôle négatif |     |
|  Suffisant pour <n> tests |  NON STERILE Non stérile |     |
|  CONTENT Contenu du kit |  ? Nom du patient |     |
|  CONTROL Contrôle |  # Numéro patient |     |
|  Date de fabrication |  Retirer ici |     |
|  Dispositif pour tests à proximité du patient |  CONTROL + Contrôle positif |     |
|  Dispositif pour auto-test |  QS copies / PCR Copies QS par réaction de PCR, utiliser les copies QS par réaction de PCR pour le calcul des résultats. |  Rx Only États-Unis uniquement : la législation fédérale américaine limite la vente de ce dispositif aux professionnels de santé autorisés à exercer. |
| | |  Date limite d'utilisation |

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 distributeurs

Tableau 25 Fabricant et distributeurs



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

Fabriqué aux États-Unis

Distribué par

Roche Diagnostics
 9115 Hague Road
 Indianapolis, IN 46250-0457 USA
 (For Technical Assistance call the
 Roche Response Center
 Toll-free: 1-800-526-1247)

Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany

Marques commerciales et brevets

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

Copyright

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Str. 116
 68305 Mannheim
 Germany



Références

1. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1191-210. PMID: 30243584.
2. Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition. Sheffield, European Respiratory Society. 2017. Accessed: 17 June 2021. https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf.
3. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ.* 2016;355:i6258. PMID: 27927672.
4. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018-2019. *Pediatrics.* 2018;142. PMID: 30177511.
5. 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. PMID: 28689664.
6. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and Socioeconomic Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *J Infect Dis.* 2017;215:17-23. PMID: 27738052.
7. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician.* 2017;95:94-9. PMID: 28084708.
8. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, et al. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. *Clin Infect Dis.* 2019;69:197-203. PMID: 30452608.
9. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019;68:895-902. PMID: 30834445.
10. 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. PMID: 23457451.
11. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2015;53:3738-49. PMID: 26354816.
12. Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167:394-409. PMID: 28869986.
13. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67:e1-e94. PMID: 29955859.
14. 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. PMID: 29695519.

15. Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, et al. Rapid Molecular Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Clinical Impact Studies. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1243-53. PMID: 30689772.
16. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
18. Bose ME, McCaul KC, Mei H, et al. Simulated Respiratory Secretion for Use in the Development of Influenza Diagnostic Assays. *PLoS One*. 2016;11:e0166800. PMID: 27870895.

Révision du document

| Informations sur la révision du document | |
|--|-----------------------|
| Doc Rev. 1.0 06/2021 | Première publication. |