

cobas[®] HEV

Pour une utilisation en diagnostic *in vitro*



cobas[®] HEV – 192	P/N: 09040986190
cobas[®] HEV Control Kit	P/N: 09040889190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190
cobas[®] omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas[®] omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas[®] omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas[®] omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Table des matières

Usage prévu	4
Résumé et explication du test.....	4
Réactifs et matériel	7
Réactifs et contrôles cobas® HEV	7
Réactifs cobas® omni pour préparation des échantillons.....	10
Conditions de manipulation et de stockage des réactifs	11
Conditions de manipulation des réactifs pour le cobas® 5800 System	11
Conditions de manipulation des réactifs pour les cobas® 6800/8800 Systems	12
Matériel supplémentaire nécessaire pour le cobas® 5800 System	12
Matériel supplémentaire nécessaire pour les cobas® 6800/8800 Systems	13
Instruments et logiciels nécessaires	13
Précautions et conditions de manipulation	14
Avertissements et précautions	14
Manipulation des réactifs.....	14
Bonnes pratiques de laboratoire.....	15
Prélèvement, transport, stockage et poolage des échantillons	15
Échantillons de donneurs vivants	15
Instructions d'utilisation	19
Pipetage et poolage automatisés des échantillons (en option)	19
Notes de procédure	19
Exécution du test cobas® HEV sur le cobas® 5800 System.....	20
Exécution du test cobas® HEV sur les cobas® 6800/8800 Systems.....	21
Résultats	22
Contrôle qualité et validité des résultats sur le cobas® 5800 System.....	22
Résultats des contrôles sur le cobas® 5800 System	22
Contrôle qualité et validité des résultats sur les cobas® 6800/8800 Systems.....	23
Alertes de contrôle sur les cobas® 6800/8800 Systems	23
Interprétation des résultats	23

Informations supplémentaires pour l'interprétation des résultats sur le cobas® 5800 System.....	23
Répétition du test d'échantillon(s) individuel(s).....	24
Limitations procédurales.....	24
Équivalence des systèmes/comparaison des systèmes.....	24

Évaluation des performances non cliniques réalisée sur les cobas® 6800/8800

Systems25

Caractéristiques clés des performances - échantillons de donneurs vivants.....	25
Limite de détection (LoD)	25
Reproductibilité	26
Vérification des géotypes.....	27
Spécificité analytique.....	28
Spécificité analytique - substances interférentes	29
Corrélation.....	30
Échec complet du système.....	30

Informations supplémentaires31

Caractéristiques clés du test	31
Symboles.....	32
Assistance technique.....	33
Fabricant et importateur	33
Marques commerciales et brevets	33
Copyright.....	33
Références.....	34
Révision du document.....	37

Usage prévu

Le test cobas® HEV, à utiliser avec les cobas® 5800/6800/8800 Systems est un test *in vitro* qualitatif d'amplification de l'acide nucléique destiné à la détection directe de l'ARN du virus de l'hépatite E (VHE) (génotypes 1-4) dans le plasma humain.

Ce test est destiné au dépistage de l'ARN du VHE dans des échantillons de plasma de donneurs humains individuels, y compris les donneurs de sang total, de composants sanguins (globules rouges, plaquettes et plasma) et autres donneurs vivants. Les plasmas de tous les donneurs peuvent être analysés comme des échantillons individuels. Pour les dons de sang total et de composants sanguins, les échantillons de plasma peuvent être testés individuellement ou le plasma peut être testé en pools composés d'aliqotes d'échantillons individuels.

Ce test n'est pas destiné à être utilisé sur des échantillons de sang de cordon ombilical.

Ce test n'est pas destiné à être utilisé comme une aide au diagnostic du VHE.

Résumé et explication du test

Contexte : Dépistage des infections virales transmises par transfusion sanguine

Le virus de l'hépatite E (VHE), virus à ARN non enveloppé de petite taille appartenant au genre Hepevirus (famille Hepeviridae), est un pathogène humain présent dans le monde entier¹. Le virus est constitué d'une particule icosaédrique comprenant un génome d'ARN monocaténaire de sens positif de 7,2 kb². Quatre génotypes principaux du VHE, représentant un sérotype unique, ont été identifiés chez les humains et les animaux, notamment chez les porcs domestiques, les sangliers, les cervidés et les rongeurs^{1,3,4}.

La caractérisation moléculaire de diverses souches de VHE circulant parmi les humains et les animaux a entraîné la reconnaissance de quatre principaux génotypes¹. Le génotype 1, principalement présent en Asie et le génotype 2, présent en Afrique et au Mexique, se limitent aux humains et sont transmis par l'eau contaminée dans les pays en développement^{1,5}. Les génotypes 3 et 4 infectent les humains, les porcs et d'autres espèces de mammifères et provoquent des cas sporadiques de VHE autochtone dans les pays en développement tout comme dans les pays développés⁶. Le génotype 3 est le seul génotype actuellement identifié comme cause d'infection autochtone aux États-Unis⁷. Il constitue également la cause de la grande majorité des infections en Europe, en Nouvelle-Zélande et en Amérique du Nord^{1,8-12}. Les génotypes 3 et 4 sont tous deux présents au Japon¹. Les génotypes du VHE 1, 3 et 4 sont endémiques à la Chine¹. L'hépatite aiguë E est plus commune que l'hépatite A en Chine, en France, aux Royaume-Uni et au Japon¹.

Le principal mode de transmission du VHE est la voie fécale-orale, via la consommation d'eau contaminée¹, bien qu'on ait aussi signalé des cas de transmission par les aliments, via la consommation de viande de porc crue ou insuffisamment cuite, de viande d'organe ou de fruits de mer, ainsi que des cas de transmission zoonotique à la suite d'un contact avec des porcs ou d'autres animaux domestiques ou sauvages^{7,13-16}. L'étendue complète de réservoirs du VHE est inconnue¹.

L'infection au VHE provoque généralement une infection légère ou subclinique avec une maladie spontanément résolutive durant de 4 à 6 semaines^{1,8-11,17,18}. Les symptômes sont très similaires à ceux d'autres formes d'infection à l'hépatite virale, en particulier l'hépatite A, avec fatigue, ictère, fièvre, malaise, nausée, vomissements, anorexie et douleurs abdominales¹. Les patients présentent souvent des niveaux élevés d'alanine aminotransférase (~1 500 UI/L) et nombre d'entre eux présentent un ictère¹. Les infections au VHE peuvent occasionnellement être plus sévères et entraîner une insuffisance hépatique fulminante, en particulier chez les femmes enceintes, où le taux de mortalité peut atteindre de 10 % à 25 %, chez les nourrissons et enfants de moins de 2 ans, chez les individus avec une maladie hépatique sous-jacente (par exemple, une cirrhose) et chez les personnes immunodéprimées^{1,19-23}. L'infection au VHE provoque chaque année dans le monde plus de

3 millions de cas symptomatiques d'hépatite aiguë E, lesquels entraînent à leur tour environ 70 000 morts par an²⁴. Le taux de mortalité global est compris entre 0,2 % et 4,0 %¹. La plupart des morts dues à une infection au génotype 3 (VHE3) sont le résultat d'une insuffisance hépatique aiguë ou sous-aiguë chez des patients qui souffraient déjà d'une maladie hépatique liée, par exemple, à l'alcool^{1, 22, 25, 26}.

Le VHE3 provoque une infection chronique, notamment chez jusqu'à 60 % des individus immunodéprimés infectés, dont environ 10 % développent une cirrhose¹. L'infection chronique est définie comme la présence persistante d'ARN du VHE dans le sérum ou les selles pendant 6 mois ou plus¹. La plupart des cas ont lieu chez des receveurs de greffe d'organe solide, bien qu'on ait aussi signalé des cas d'infection chez des individus présentant des troubles hématologiques et recevant une transfusion et une chimiothérapie, ainsi que chez quelques individus porteurs du VIH²⁷⁻³³. L'infection chronique n'a pas été rapportée avec le VHE1 ou le VHE2¹.

L'infection au VHE a également été associée à des syndromes neurologiques, notamment le syndrome de Guillain-Barré, la paralysie de Bell, la myélite transverse aiguë, la méningo-encéphalite aiguë, l'ataxie et l'encéphalite ; les symptômes neurologiques se résolvent généralement chez les patients éliminant le virus¹. La glomérulonéphrite membrano-proliférative et membraneuse, la pancréatite aiguë et la thrombocytopénie sévère ont été rapportées durant l'infection au VHE aiguë, bien que les mécanismes physiopathologiques et le lien de causalité, le cas échéant, n'aient pas été établis¹. Il a été démontré que le traitement à la ribavirine est efficace face à l'infection au VHE3 aiguë sévère et les receveurs de greffe atteints d'une infection chronique au VHE sont généralement traités par une réduction de l'immunosuppression (notamment des médicaments ciblant les cellules T), par interféron α et par ribavirine¹.

Pourquoi employer les tests d'amplification génétique ?

Comme les autres hépatites, le VHE peut être transmis via une transfusion de sang ou de produits sanguins. L'hépatite E post-transfusionnelle a été rapportée dans de nombreux pays^{1, 33-38}. Un taux de séropositivité pour le VHE variant entre 0,4 % et 20,6 % parmi la population mondiale de donneurs de sang a été rapporté³⁹⁻⁴⁷. Le taux mondial d'infections asymptomatiques au VHE est élevé et, en raison de la prévalence du virus, de nombreux donneurs de sang peuvent être infectés et transmettre le virus aux receveurs de produits sanguins. Par exemple, une étude récente sur les donneurs de sang britanniques a révélé que 11 % des sérums de donneurs étaient réactifs à l'igG du VHE, indiquant une infection passée, et que 0,7 % des sérums de donneurs étaient réactifs à l'IgM, indiquant une infection aiguë⁴⁵. En outre, 0,7 % des mini-pools de plasma de donneurs anglais contenaient de l'ARN du VHE⁴⁶. Une étude sur les donneurs de sang chinois a révélé des résultats similaires : 32,6 % des sérums de donneurs étaient réactifs à l'IgG, 0,94 % des sérums de donneurs étaient réactifs à l'IgM et 0,07 % des dons présentaient une virémie VHE⁴⁷. Lors d'une enquête mondiale sur les pools de fractionnement de plasma, 10 % des pools testés étaient positifs à l'ARN du VHE^{47, 48}.

Explication du test

Le test **cobas**® HEV est un test PCR qualitatif destiné à la détection de l'ARN du VHE et exécuté sur les **cobas**® 5800/6800/8800 Systems. Le test **cobas**® HEV permet la détection de l'ARN du VHE et du contrôle interne dans un test unique d'un don individuel infecté ou de plasma en pools de dons individuels.

Principes de la procédure

Le test **cobas**® HEV repose sur la technologie de PCR en temps réel sur un système entièrement automatisé de préparation des échantillons (extraction et purification des acides nucléiques), de l'amplification et de la détection par PCR. Le **cobas**® 5800 System se compose d'un instrument intégré unique. 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**® 5800 ou 6800/8800 System, lequel attribue le résultat non réactif,

réactif ou invalide à chaque test. Lorsque le **cobas**® 5800 System est utilisé, il est recommandé d'utiliser le logiciel **cobas**® Synergy pour examiner les résultats et imprimer les rapports, et il est nécessaire d'envoyer les résultats à un système de gestion des informations de laboratoire (LIMS) ou autre système de gestion des résultats. Lorsque les **cobas**® 6800/8800 Systems sont utilisés, les résultats peuvent être consultés directement sur l'écran du système et imprimés sous forme de rapports ou envoyés à un système de gestion des informations de laboratoire (LIMS) ou autre système de gestion des résultats.

Les échantillons peuvent être testés individuellement ou en pools d'échantillons multiples.

Lorsque vous effectuez des tests sur le **cobas**® 5800 System, il est nécessaire d'utiliser le logiciel **cobas**® Synergy même si le poolage n'est pas effectué. Si un poolage est effectué lors d'une étape pré-analytique, le logiciel **cobas**® Synergy peut être utilisé avec le Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD.

Lorsque vous effectuez des tests sur les **cobas**® 6800/8800 Systems, le **cobas**® p 680 instrument ou le logiciel **cobas**® Synergy avec Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD peuvent être utilisés en option lors d'une étape pré-analytique si le poolage doit être effectué.

L'acide nucléique des échantillons et les molécules d'ARN encapsulées du contrôle interne (IC) ajoutées (qui servent de contrôle pour la préparation des échantillons et le processus d'amplification/détection) sont traités simultanément. En outre, le test utilise deux contrôles de kit : un contrôle positif et un négatif. L'acide nucléique viral 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 (par exemple, l'hémoglobine) sont éliminés lors d'étapes suivantes utilisant des réactifs de lavage, et l'acide nucléique purifié est séparé des particules de verre à l'aide de tampon d'élution à température élevée.

L'amplification sélective des acides nucléiques cibles dans l'échantillon de donneur est effectuée à l'aide d'amorces sens et antisens spécifiques des virus, sélectionnées dans des régions hautement conservées des acides nucléiques viraux. Une enzyme ADN polymérase thermostable est utilisée pour la transcription inverse et pour l'amplification. Le master mix comprend de la désoxyuridine triphosphate (dUTP) à la place de la désoxythymidine triphosphate (dTTP), incorporée dans l'ADN nouvellement synthétisé (amplicon)⁴⁹⁻⁵¹. Tout amplicon contaminant provenant de runs de PCR précédents est détruit par l'enzyme AmpErase [uracil-N-glycosylase], laquelle est incluse dans le master mix de PCR, lorsqu'il est chauffé au cours de la première étape de thermocyclage. Toutefois, un amplicon nouvellement formé n'est pas détruit car l'enzyme AmpErase est désactivée une fois exposée à une température supérieure à 55 °C.

Le master mix **cobas**® HEV contient des sondes de détection spécifiques aux acides nucléiques du VHE et de l'IC. Chacune des sondes de détection spécifiques au VHE et à l'IC est marquée par l'un des deux fluorophores uniques qui servent de rapporteurs. Les sondes possèdent également un autre fluorophore qui sert de quencher. Les deux fluorophores rapporteurs sont mesurés à des longueurs d'onde définies, permettant ainsi la détection et la discrimination simultanées de la cible VHE amplifiée et de l'IC^{52, 53}. Le signal fluorescent de la sonde intacte est supprimé 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 par l'activité nucléase 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 est intensifié simultanément. Comme les deux fluorophores rapporteurs spécifiques sont mesurés à des longueurs d'onde définies, la détection et la discrimination simultanées de la cible VHE amplifiée et de l'IC sont possibles.

Réactifs et matériel

Réactifs et contrôles cobas® HEV

Tout réactif ou contrôle non ouvert doit être stocké conformément aux recommandations du Tableau 1 au Tableau 4.

Tableau 1 Test cobas® HEV

(HEV)

Conserver à 2-8 °C

Cassette de 192 tests (P/N 09040986190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit 192 tests
Solution de protéinase (PASE)	Tampon Tris, < 0,05 % d'EDTA, chlorure de calcium, acétate de calcium, 8 % de protéinase (m/v), 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 (IC)	Tampon Tris, < 0,05 % d'EDTA, < 0,001 % de construction d'ARN encapsulé de contrôle interne (ARN non infectieux encapsulé dans du bactériophage MS2), < 0,002 % d'ARN Poly rA (synthétique), < 0,1 % d'azoture de sodium	21,2 mL
Tampon d'élution (EB)	Tampon Tris, 0,2 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle	21,2 mL
Réactif 1 de master mix (MMX-R1)	Acétate de manganèse, hydroxyde de potassium, < 0,1 % d'azoture de sodium	7,5 mL
Réactif 2 du master mix HEV (HEV MMX-R2)	Tampon tricine, acétate de potassium, glycérol, 18 % de sulfoxyde de diméthyle, Tween 20, EDTA, < 0,06 % de dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % de dUTP, < 0,01 % d'amorces sens et antisens de VHE et de contrôle interne, < 0,01 % de sondes de VHE marquées par fluorescence, < 0,01 % de sonde de contrôle interne marquée par fluorescence, < 0,01 % d'aptamère d'oligonucléotide, < 0,01 % d'ADN polymérase Z05D, < 0,01 % d'enzyme (microbienne) AmpErase (uracil-N-glycosylase), < 0,1 % d'azoture de sodium	9,7 mL

Tableau 2 cobas® HEV Control Kit
(HEV (+) C)

Conserver à 2-8 °C

(P/N 09040889190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit	Symboles de sécurité et avertissements*
Contrôle positif VHE (HEV (+) C)	< 0,001 % d'ARN (encapsulé) synthétique du VHE encapsulé dans la protéine d'enveloppe bactériophage MS2, plasma humain normal, ARN du VHE non détectable par les méthodes de PCR 0,1 % de conservateur ProClin® 300**	16 mL (16 × 1 mL)	  AVERTISSEMENT H317 : Peut provoquer une allergie cutanée. H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. P261 : Éviter de respirer les brouillards ou vapeurs. P273 : Éviter le rejet dans l'environnement. P280 : Porter des gants de protection. P333 + P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. P362 + P364 : Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation. P501 : Éliminer le contenu/récipient dans une installation d'élimination des déchets agréée. 55965-84-9 Masse réactionnelle de 5-chloro-2-méthyl-2H-isothiazol-3-one et de 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one (3:1).

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

** Substance dangereuse.

Tableau 3 cobas® NHP Negative Control Kit
(NHP-NC)

Conserver à 2-8 °C

(P/N 09051554190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit	Symboles de sécurité et avertissements*
Contrôle négatif de plasma humain normal (NHP-NC)	Plasma humain normal, ARN du VHE non détectable par les méthodes de PCR < 0,1 % de conservateur ProClin® 300**	16 mL (16 × 1 mL)	  AVERTISSEMENT H317 : Peut provoquer une allergie cutanée. P261 : Éviter de respirer les brouillards ou vapeurs. P272 : Les vêtements de travail contaminés ne doivent pas sortir du lieu de travail. P280 : Porter des gants de protection. P333 + P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. P362 + P364 : Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation. P501 : Éliminer le contenu/récipient dans une installation d'élimination des déchets agréée. 55965-84-9 Masse réactionnelle de 5-chloro-2-méthyl-2H-isothiazol-3-one et de 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one (3:1).

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

** Substance dangereuse.

Réactifs cobas® omni pour préparation des échantillons

Tableau 4 Réactifs **cobas® omni** pour préparation des échantillons*

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

* Ces réactifs ne sont pas inclus dans le kit de test **cobas® HEV**. Voir la liste du matériel supplémentaire nécessaire (Tableau 8 et Tableau 9).

** 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 5, le Tableau 6 et le Tableau 7.

Lorsque les réactifs ne sont pas chargés sur les cobas® 5800/6800/8800 Systems, ils doivent être stockés à la température spécifiée dans le Tableau 5.

Tableau 5 Stockage des réactifs (lorsque le réactif n'est pas sur le système)

Réactif	Température de stockage
cobas® HEV – 192	2-8 °C
cobas® HEV Control Kit	2-8 °C
cobas® NHP 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 cobas® 5800 System

Les réactifs chargés sur le cobas® 5800 System 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 6 sont remplies. Le système empêche automatiquement l'utilisation de réactifs périmés. Le Tableau 6 permet à l'utilisateur de comprendre les conditions de manipulation des réactifs appliquées par le cobas® 5800 System.

Tableau 6 Conditions de péremption des réactifs appliquées par le cobas® 5800 System

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® HEV – 192	Date non passée	90 jours à partir de la première utilisation	40 runs max.	36 jours max.
cobas® HEV Control Kit	Date non passée	Non applicable*	Non applicable	36 jours max.
cobas® NHP Negative Control Kit	Date non passée	Non applicable*	Non applicable	36 jours max.
cobas® omni Lysis Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement**	Non applicable	Non applicable
cobas® omni MGP Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement**	Non applicable	Non applicable
cobas® omni Specimen Diluent	Date non passée	30 jours à partir du chargement**	Non applicable	Non applicable
cobas® omni Wash Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement**	Non applicable	Non applicable

* Réactifs à usage unique.

** Durée mesurée à partir du premier chargement du réactif sur le cobas® 5800 System.

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

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. 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 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® HEV – 192	Date non passée	90 jours à partir de la première utilisation	40 runs max.	40 heures max.
cobas® HEV Control Kit	Date non passée	Non applicable*	Non applicable	10 heures max.
cobas® NHP Negative Control Kit	Date non passée	Non applicable*	Non applicable	10 heures max.
cobas® omni Lysis Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement**	Non applicable	Non applicable
cobas® omni MGP Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement**	Non applicable	Non applicable
cobas® omni Specimen Diluent	Date non passée	30 jours à partir du chargement**	Non applicable	Non applicable
cobas® omni Wash Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement**	Non applicable	Non applicable

* Réactifs à usage unique.

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

Matériel supplémentaire nécessaire pour le cobas® 5800 System

Tableau 8 Matériel et consommables à utiliser sur le cobas® 5800 System

Matériel	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
CORE Tips with Filter, 1 mL	04639642001
CORE Tips with Filter, 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

Matériel supplémentaire nécessaire pour les cobas® 6800/8800 Systems

Tableau 9 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	07435967001
Réservoir à déchets solides ou Sac à déchets solides avec insert	07094361001 ou 08030073001

Instruments et logiciels nécessaires

Les fichiers d'analyse **cobas® HEV** pour le **cobas® 5800 System** doivent être installés sur le **cobas® 5800 System**. Le logiciel **x800 Data Manager** pour le **cobas® 5800 System** sera fourni avec le système. Le logiciel **cobas® Synergy** doit être installé.

Le logiciel **cobas® 6800/8800** et les fichiers d'analyse **cobas® HEV** doivent être installés sur le(s) instrument(s). Le serveur IG (Instrument Gateway) est livré avec le système. Le logiciel **cobas® Synergy** doit être installé, le cas échéant.

Tableau 10 Instrumentation

cobas® 6800/8800 Systems	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 les cobas® 6800/8800 Systems	06301037001
Licence électronique du logiciel cobas® Synergy (pour le cobas® 5800 System uniquement)	09311246001
Options de pipetage et de pooling	P/N
Instrument cobas® p 680	06570577001
Licence électronique du logiciel cobas® Synergy (cobas® 6800/8800 Systems) (en option)	09311238001
Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001
Hamilton MICROLAB® STAR/let IVD	04872649001

Se reporter à l'Assistance Utilisateur du **cobas® 5800 System** ou à l'Assistance Utilisateur des **cobas® 6800/8800 Systems** pour obtenir plus d'informations. Se reporter à l'Assistance Utilisateur du **cobas® p 680** instrument ou à l'Assistance Utilisateur du logiciel **cobas® Synergy** pour obtenir plus d'informations sur les tubes primaires et tubes secondaires acceptés sur les instruments.

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 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.^{54,55} Seul le personnel expert dans la manipulation du matériel présentant un risque biologique et l'utilisation du test **cobas® HEV**, des **cobas® 5800/6800/8800 Systems**, du **cobas® p 680** instrument (pour les **cobas® 6800/8800 Systems**) ou de Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD avec le logiciel **cobas® Synergy** 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 0,6 % d'hypochlorite de sodium dans de l'eau distillée ou déionisée ou suivre les procédures locales appropriées.
- Le **cobas® HEV Control Kit** et le **cobas® NHP Negative Control Kit** contiennent du plasma dérivé de sang humain. Les tests PCR sur le plasma humain négatif n'indiquaient pas d'ARN du VHE détectables. Toutefois, aucune méthode de test connue ne peut garantir avec une certitude absolue que des produits dérivés de sang humain sont exempts de tout risque de transmission d'agents infectieux.
- Ne pas congeler le sang total.
- 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.
- 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.
- La perturbation de l'interface cellule-plasma ou la diffusion de matériel post-centrifugation peut entraîner des taux d'invalidité plus élevés.
- 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 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** 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.

- Les kits de test **cobas® HEV**, le **cobas® omni** MGP Reagent et le **cobas® omni** Specimen Diluent contiennent de l'azoture de sodium en tant que conservateur. Éviter tout contact des réactifs avec la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas de contact, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Il existe sinon un risque de brûlure. Si ces réactifs sont renversés, diluer avec de l'eau avant d'essuyer.
- Éviter tout contact entre le **cobas® omni** Lysis Reagent, qui contient du thiocyanate de guanidine, et la solution d'hypochlorite de sodium (eau de javel). Le mélange peut produire un gaz extrêmement toxique.
- Les fiches de sécurité (ou SDS pour Safety Data Sheets) sont disponibles sur demande auprès de votre représentant Roche local.
- 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 changés entre la manipulation d'échantillons et la manipulation de kits **cobas® HEV** 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.
- En cas d'éclaboussures sur le **cobas® 5800** instrument, suivre les instructions de l'Assistance Utilisateur du **cobas® 5800 System** afin de nettoyer et de décontaminer correctement les surfaces du ou des instruments.
- Nettoyer et désinfecter soigneusement tous les plans de travail du laboratoire avec une solution à 0,6 % 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 le **cobas® 6800/8800** instrument, suivre les instructions de l'Assistance Utilisateur des **cobas® 6800/8800 Systems** afin de nettoyer et de décontaminer correctement les surfaces du ou des instruments.

Prélèvement, transport, stockage et poolage des échantillons

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

Conserver tous les échantillons de donneurs aux températures indiquées.

La stabilité des échantillons est affectée par les températures élevées.

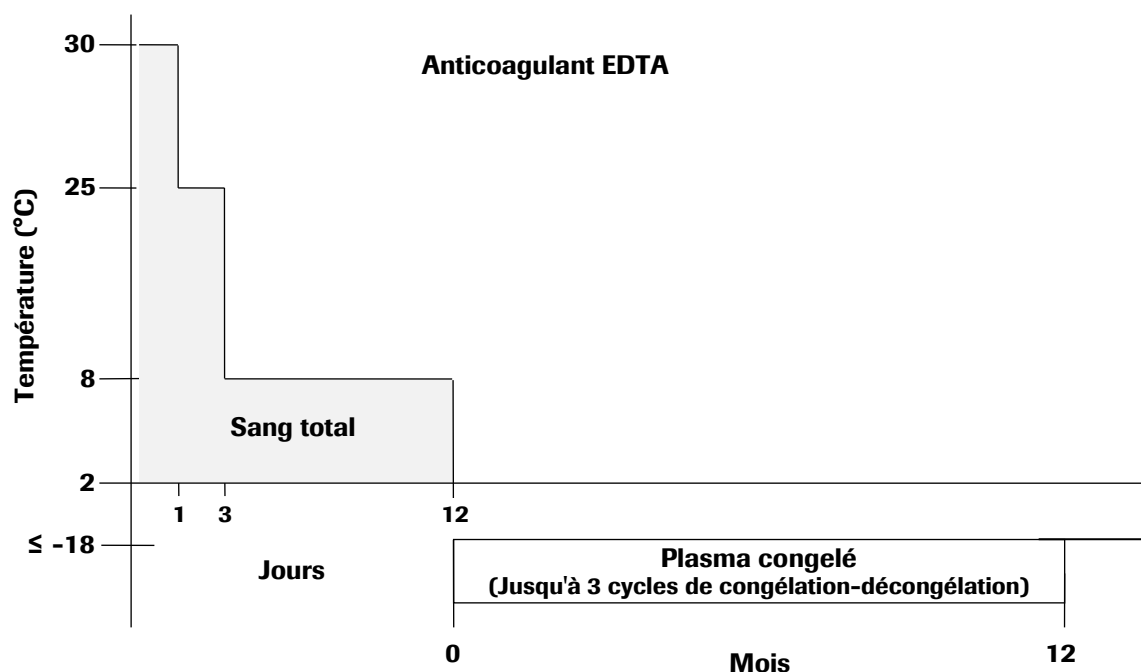
Échantillons de donneurs vivants

- Le plasma prélevé sur les anticoagulants EDTA, CPD, CPDA1, CP2D et l'anticoagulant citrate de sodium à 4 % peut être utilisé avec le test **cobas® HEV**. Suivre les instructions relatives à la manipulation et à la centrifugation fournies par le fabricant des tubes/sacs de prélèvement d'échantillons.
- Les échantillons de sang prélevés sur l'anticoagulant EDTA, dans des Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) ou dans des Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes peuvent être soumis à une centrifugation supplémentaire à 600 × g pendant 5 minutes avant le chargement, le poolage optionnel ou la réalisation d'un nouveau test.

- Le sang prélevé sur anticoagulant EDTA peut être stocké jusqu'à 12 jours dans les conditions suivantes :
 - Les échantillons doivent être centrifugés dans les 72 heures suivant le prélèvement.
 - Pour le stockage à plus de 8 °C, les échantillons peuvent être stockés pendant 72 heures à 25 °C maximum et pendant 24 heures à 30 °C maximum, au cours des 72 heures.

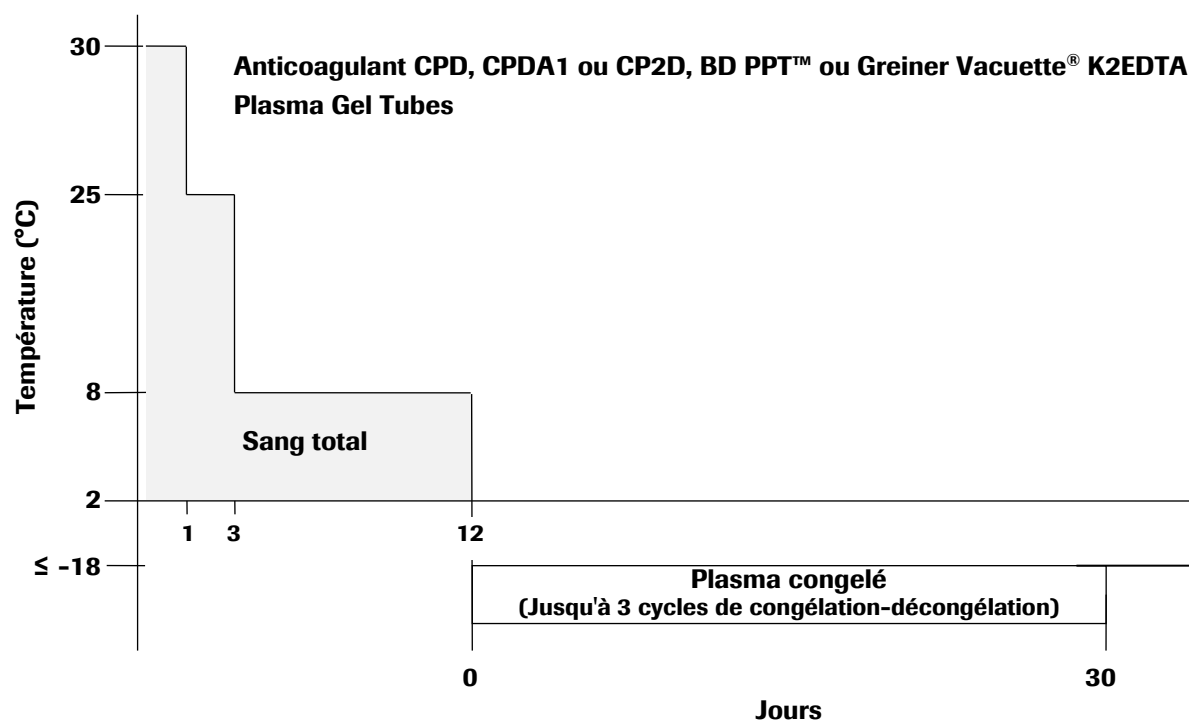
En dehors des conditions ci-dessus, les échantillons sont stockés à une température comprise entre 2 et 8 °C. En outre, le plasma séparé des cellules peut être stocké jusqu'à 12 mois à ≤ -18 °C avec trois cycles de congélation/décongélation. Consultez la Figure 1.

Figure 1 Conditions de stockage des échantillons de sang prélevé sur l'anticoagulant EDTA



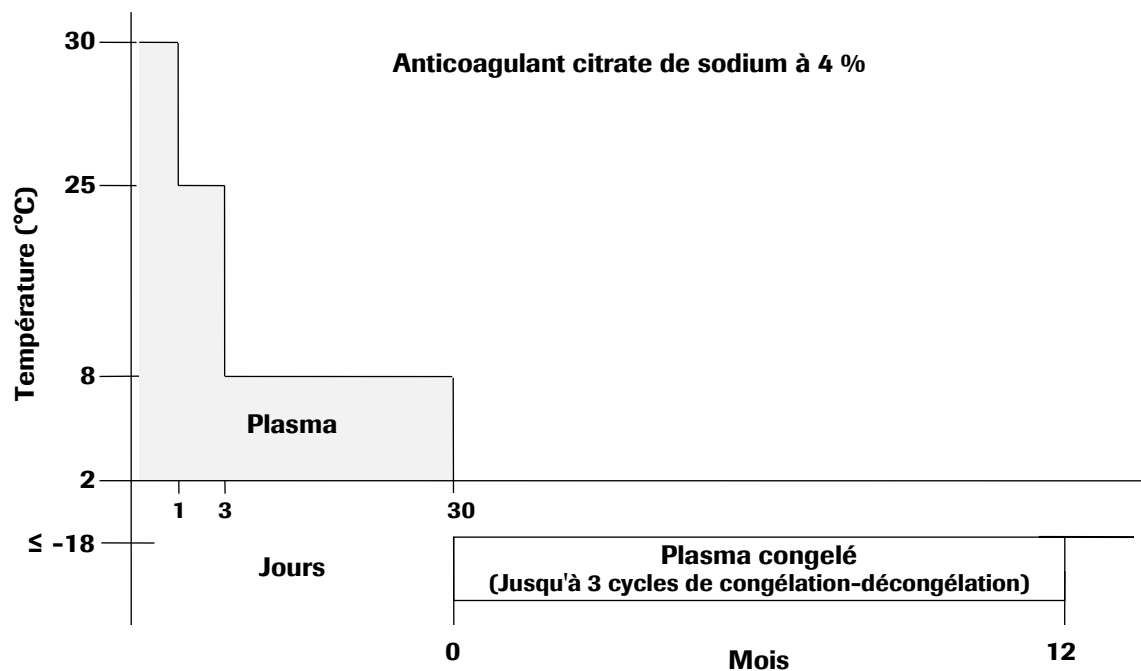
- Le sang prélevé sur les anticoagulants CPD, CPDA1 ou CP2D, dans des Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) ou dans des Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes peut être stocké jusqu'à 12 jours dans les conditions suivantes :
 - Les échantillons doivent être centrifugés dans les 72 heures suivant le prélèvement.
 - Pour le stockage à plus de 8 °C, les échantillons peuvent être stockés pendant 72 heures à 25 °C maximum et pendant 24 heures à 30 °C maximum, au cours des 72 heures.

En dehors des conditions ci-dessus, les échantillons sont stockés à une température comprise entre 2 et 8 °C. En outre, le plasma séparé des cellules peut être stocké jusqu'à 30 jours à ≤ -18 °C avec 3 cycles de congélation/décongélation. Consultez la Figure 2.

Figure 2 Conditions de stockage des échantillons

- Le plasma prélevé sur anticoagulant citrate de sodium à 4 % peut être stocké à 2-8 °C jusqu'à 30 jours.
 - Pour le stockage à plus de 8 °C, les échantillons peuvent être stockés pendant 72 heures à 25 °C maximum et pendant 24 heures à 30 °C maximum, au cours des 72 heures.

En dehors des conditions ci-dessus, les échantillons sont stockés à une température comprise entre 2 et 8 °C. En outre, le plasma séparé des cellules peut être stocké jusqu'à 12 mois à ≤ -18 °C avec trois cycles de congélation/décongélation. Consultez la Figure 3.

Figure 3 Conditions de stockage des échantillons prélevés sur anticoagulant citrate de sodium à 4 %

- Si les échantillons sont expédiés, ils doivent être emballés et étiquetés conformément aux réglementations nationales et internationales sur le transport d'échantillons et d'agents étiologiques.

Instructions d'utilisation

Pipetage et poolage automatisés des échantillons (en option)

Le **cobas**® p 680 instrument ou le logiciel **cobas**® **Synergy** avec le Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet peuvent être utilisés en tant qu'instrument optionnel avec les **cobas**® 6800/8800 Systems pour le pipetage et le poolage automatisés d'aliquotes d'échantillons primaires multiples en un pool d'échantillons.

Le logiciel **cobas**® **Synergy** avec le Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD doit être utilisé en tant qu'accessoire de **cobas**® 5800 System pour le pipetage et le poolage automatisés d'aliquotes d'échantillons primaires multiples en un pool d'échantillons.

Se référer à l'Assistance Utilisateur du **cobas**® p 680 instrument ou à l'Assistance utilisateur du logiciel **cobas**® **Synergy** pour plus d'informations.

Notes de procédure

- Ne pas utiliser les réactifs du test **cobas**® HEV, le **cobas**® HEV Control Kit, le **cobas**® NHP 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.
- Se reporter à l'Assistance Utilisateur du **cobas**® 5800 System pour obtenir des informations sur la bonne maintenance des instruments.
- Se reporter à l'Assistance Utilisateur des **cobas**® 6800/8800 Systems pour obtenir des informations sur la bonne maintenance des instruments.

Exécution du test cobas® HEV sur le cobas® 5800 System

La procédure de test est décrite en détail dans l'Assistance Utilisateur du cobas® 5800 System. La Figure 4 ci-dessous résume la procédure. Se reporter à l'Assistance Utilisateur du logiciel cobas® Synergy pour obtenir plus d'informations sur les procédures de poolage optionnelles.

Figure 4 cobas® HEV : procédure du test sur le cobas® 5800 System

1	Pipetage et poolage
2	Chargement des racks d'échantillons sur le système : • Charger les racks d'échantillons sur le système • Demander manuellement les tests si aucune demande SIL n'est disponible
3	Charger les réactifs et les consommables comme indiqué par le système : • 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 « Start » de l'interface manuellement. Tous les runs ultérieurs démarreront automatiquement s'ils ne sont pas reportés manuellement.
5	Examiner les résultats
6	Retirer les tubes échantillon Nettoyer l'instrument : • Vider les cassettes de réactifs • Vider les mini-racks de contrôle • Vider le tiroir de plaques d'amplification • Vider les déchets liquides • Vider les déchets solides

Exécution du test cobas® HEV sur les cobas® 6800/8800 Systems

La procédure de test est décrite en détail dans l'Assistance Utilisateur des cobas® 6800/8800 Systems ; se reporter à l'Assistance Utilisateur du cobas® p 680 instrument ou à l'Assistance Utilisateur du logiciel cobas® Synergy pour plus d'informations sur les procédures optionnelles de poolage. La Figure 5 ci-dessous résume la procédure.

Figure 5 cobas® HEV : procédure du test sur les cobas® 6800/8800 Systems

1	Pipetage et poolage
2	Créer l'ordre
3	Charger les réactifs et les consommables comme indiqué par le système : • Charger le réactif de lavage, le réactif de lyse et le diluant • Charger les plaques de traitement et les plaques d'amplification • Charger les particules magnétiques de verre • Charger les réactifs spécifiques au test • Charger les cassettes de contrôles • Charger les racks d'embouts • Remplacer le rack pour embouts bouchés
4	Lancer le run : • Charger les échantillons sur les portoirs • Cliquer sur le bouton « Start » de l'interface
5	Consulter et exporter les résultats
6	Décharger les consommables : • Retirer les plaques d'amplification du module analytique • Décharger les cassettes de contrôles vides • Vider les déchets solides • Vider les déchets liquides

Résultats

Le **cobas**® 5800 et les **cobas**® 6800/8800 Systems détectent automatiquement l'ARN du VHE dans les échantillons et les contrôles simultanément.

Contrôle qualité et validité des résultats sur le cobas® 5800 System

Le **cobas**® 5800 System est livré avec le réglage par défaut consistant à effectuer des contrôles (positifs et négatifs) avec chaque run, mais un ingénieur de service Roche peut configurer une fréquence de contrôle inférieure selon les procédures de laboratoire et/ou la réglementation locale ; il est aussi possible de contacter l'assistance technique Roche à cet effet.

- Un contrôle négatif [(-) C] et un contrôle positif [HEV (+) C] sont traités au moins toutes les 24 heures et avec chaque nouveau lot de kits.
- Dans le **cobas**® 5800 System et/ou dans le rapport, consulter les alertes et les résultats associés pour s'assurer de la validité du contrôle.
- Les échantillons associés sont valides si aucune alerte n'apparaît pour l'ensemble des contrôles.

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

Résultats des contrôles sur le cobas® 5800 System

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

- Les contrôles sont marqués par « Valid » dans la colonne « Résultat du contrôle » si toutes les cibles du contrôle sont signalées valides. Les contrôles sont marqués par « Invalide » dans la colonne « Résultat du contrôle » si toutes les cibles ou une cible du contrôle sont signalées invalides.
- Les contrôles marqués par « Invalide » sont accompagnés d'un symbole d'alerte dans la colonne « Alertes ». L'affichage détaillé offre plus d'informations sur les raisons du signalement invalide du contrôle, notamment des informations sur les alertes.
- Si le contrôle positif est invalide, répéter le test des contrôles positifs et tous les échantillons associés. Si le contrôle négatif est invalide, répéter le test pour tous les contrôles et tous les échantillons associés.

Tableau 11 Alertes de contrôle pour les contrôles négatifs et positifs sur le **cobas**® 5800 System

Contrôle négatif	Alerte	Résultat de contrôle	Interprétation
(-) C	Une alerte est affichée	Invalid	Le résultat invalide est attribué à la série complète si le résultat de (-) C est invalide.
Contrôle positif	Alerte	Résultat de contrôle	Interprétation
HEV (+) C	Une alerte est affichée	Invalid	Le résultat invalide est attribué à la série complète si le résultat de HEV (+) C est invalide.

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

- Un contrôle négatif [(-) C] et un contrôle positif [HEV (+) C] sont traités 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.
- La série est valide si aucune alerte n'apparaît pour les deux contrôles.

L'invalidation des résultats est effectuée automatiquement par le logiciel **cobas® 6800/8800** en fonction des échecs des contrôles négatifs et positifs.

Alertes de contrôle sur les cobas® 6800/8800 Systems

Tableau 12 Alertes de contrôle pour les contrôles négatifs et positifs

Contrôle négatif	Alerte	Résultat	Interprétation
(-) C	Q02	Invalid	Le résultat invalide est attribué à la série complète si le résultat de (-) C est invalide.
Contrôle positif	Alerte	Résultat	Interprétation
HEV (+) C	Q02	Invalid	Le résultat invalide est attribué à la série complète si le résultat de HEV (+) C est invalide.

Si la série est invalide, retester la série complète, y compris les échantillons et les contrôles.

Interprétation des résultats

Pour une série valide, vérifier l'absence d'alerte pour chaque échantillon individuel dans le logiciel **cobas® 5800/6800/8800 Systems** et/ou dans le rapport. Les résultats doivent être interprétés comme suit :

- Une série valide peut comprendre des résultats d'échantillons de donneur valides et invalides en fonction des alertes obtenues pour les échantillons individuels.
- Les résultats d'échantillons ne sont valides que si le contrôle positif respectif et le contrôle négatif de la série correspondante sont valides.

Deux paramètres sont mesurés simultanément pour chaque échantillon : VHE et le contrôle interne. Les résultats finaux des échantillons au test **cobas® HEV** sont rapportés par le logiciel. En plus des résultats globaux, des résultats cibles individuels sont affichés dans le logiciel **cobas® 5800/6800/8800 Systems**. Ils doivent être interprétés comme suit :

Tableau 13 Résultats cibles pour l'interprétation des résultats cibles individuels

Résultats cibles	Interprétation
HEV Non-Reactive	Aucun signal cible détecté pour le VHE et signal du contrôle interne détecté.
HEV Reactive	Le signal cible est détecté pour le VHE et le signal du contrôle interne peut être détecté ou non.
Invalid	Signal cible et signal du contrôle interne non détectés.

Si le logiciel **cobas® Synergy** est utilisé, le calcul du résultat final doit être examiné via le logiciel **cobas® Synergy**.

Informations supplémentaires pour l'interprétation des résultats sur le cobas® 5800 System

Les résultats des échantillons sont indiqués dans le **cobas® 5800 System**. Il est recommandé d'examiner les résultats dans le logiciel **cobas® Synergy**.

- Les échantillons associés avec une série de contrôles valide (telle que définie dans la configuration de contrôle du système) portent la mention « Valide » dans la colonne « Résultat du contrôle ». Les échantillons associés à l'échec d'une série de contrôles portent la mention « Invalide » dans la colonne « Résultat du contrôle ».
- 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 de cible d'échantillon individuel doivent être interprétées comme indiqué dans le Tableau 13 ci-dessus.
 - Le **cobas® 5800 System** affichera les résultats cibles individuels. Le résultat général sera indiqué uniquement dans la vue de résultats du logiciel **cobas® Synergy**.
 - Pour plus d'informations sur les résultats d'échantillons et les alertes, se reporter à l'Assistance Utilisateur du **cobas® 5800 System**.

Répétition du test d'échantillon(s) individuel(s)

Les tubes échantillon présentant un résultat final invalide pour la cible doivent être retestés.

Une centrifugation supplémentaire à 600 × g pendant 5 minutes peut aider à réduire les résultats invalides lors de la répétition pour les échantillons de sang prélevés sur l'anticoagulant EDTA, dans des Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) ou dans des Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes.

Limitations procédurales

- Le test **cobas® HEV** a été évalué uniquement pour être utilisé conjointement au **cobas® HEV Control Kit**, au **cobas® NHP 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 **cobas® 6800/8800 Systems**.
- La fiabilité des résultats dépend du suivi correct des procédures de prélèvement, stockage et manipulation des échantillons.
- Ne pas utiliser de plasma hépariné avec ce test car il a été démontré que l'héparine inhibe la PCR.
- La détection de l'ARN du VHE dépend du nombre de particules virales présentes dans l'échantillon et peut être affectée par le prélèvement, le stockage et la manipulation des échantillons, les facteurs relatifs aux patients (par exemple, l'âge, la présence de symptômes) et/ou le stade de l'infection et la taille du pool.
- Bien que cela soit rare, il est possible que des mutations au sein des régions hautement conservées d'un génome viral couvertes par le test **cobas® HEV** affectent les amorces et/ou la liaison à la sonde et entraînent l'échec de la détection d'un virus.
- En raison des différences inhérentes à chaque technologie, il est recommandé aux utilisateurs, avant de passer d'une technologie à l'autre, de mener des études de corrélation de méthodes au sein de leur laboratoire afin de caractériser les différences entre les diverses technologies. Les utilisateurs doivent suivre leurs propres politiques/procédures.

Équivalence des systèmes/comparaison des systèmes

L'équivalence du **cobas® 5800 System** avec les **cobas® 6800/8800 Systems** a été démontrée au moyen d'études d'équivalence.

Les résultats présentés dans ces instructions d'utilisation s'appuient sur des performances équivalentes pour tous les systèmes.

Évaluation des performances non cliniques réalisée sur les cobas® 6800/8800 Systems

Caractéristiques clés des performances - échantillons de donneurs vivants

Limite de détection (LoD)

Standard international de l'OMS

La limite de détection (LoD) du test cobas® HEV pour l'ARN du VHE a été déterminée à l'aide du standard international de l'OMS pour le VHE (code PEI 6329/10).

Pour le standard international de l'OMS, 3 séries de dilution indépendantes du standard viral ont été préparées avec du plasma EDTA humain normal négatif au virus (VHE). Chaque série de dilutions a été analysée avec 3 lots différents des kits du test cobas® HEV, avec 63 réplicats environ par lot, pour un total de 189 réplicats environ par concentration. Pour le VHE, l'analyse PROBIT à 95 % (Tableau 14) et l'analyse PROBIT à 50 % (Tableau 15) des données combinées des différentes séries de dilutions et des différents lots de réactifs ont été utilisées pour estimer la LoD, ainsi que les limites inférieure et supérieure des intervalles de confiance à 95 %. Les taux de réactivité observés dans les études de LoD pour le VHE sont résumés dans le Tableau 16.

Tableau 14 Résultats de l'analyse PROBIT à 95 % des données de LoD collectées avec le standard viral dans du plasma EDTA

Analyte	Unités de mesure	LoD	Limite inférieure de confiance à 95 %	Limite supérieure de confiance à 95 %
VHE	UI/mL	18,6	15,9	22,6

Tableau 15 Résultats de l'analyse PROBIT à 50 % des données de LoD collectées avec le standard viral dans du plasma EDTA

Analyte	Unités de mesure	LoD	Limite inférieure de confiance à 95 %	Limite supérieure de confiance à 95 %
VHE	UI/mL	3,9	3,4	4,3

Tableau 16 Résumé des taux de réactivité pour le VHE dans le plasma EDTA

Concentration de l'ARN du VHE (UI/mL)	Nombre de réactifs	Nb de réplicats valides	% réactifs	Limite inférieure de confiance à 95 % (unilatérale)
40	187	187	100,0 %	98,4 %
20	179	188	95,2 %	91,8 %
10	165	189	87,3 %	82,6 %
6	113	187	60,4 %	54,2 %
2	52	189	27,5 %	22,2 %

Reproductibilité

La reproductibilité du test **cobas® HEV** sur les **cobas® 6800/8800 Systems** a été déterminée à l'aide du standard international de l'OMS pour le VHE (code PEI 6329/10). Cette étude consistait à tester 3 panels de VHE à des concentrations d'environ $0,5 \times$, $1 \times$ et $2 \times$ la LoD du test **cobas® HEV**. Les tests ont été effectués pour les composants de variabilité suivants :

- Variabilité d'un jour à un autre sur une période de 3 jours
- Variabilité entre les lots à l'aide de 3 lots de réactifs différents du test **cobas® HEV**
- Variabilité entre les instruments à l'aide de 3 **cobas® 8800 Systems** différents

Environ 21 réplicats ont été testés avec chacun des 3 panels pour un total de 63 réplicats avec chaque lot de réactifs. Toutes les données de reproductibilité valides ont été évaluées en calculant le pourcentage des résultats de tests réactifs pour chaque niveau de concentration sur tous les composants variables.

Les limites des intervalles de confiance bilatéraux à 95 % pour chaque taux réactif ont été calculées pour chacun des trois niveaux de VHE testés sur 3 jours, sur 3 lots de réactifs et sur 3 **cobas® 8800 Systems**. Le test **cobas® HEV** est reproductible sur plusieurs jours, plusieurs lots de réactifs et plusieurs instruments. Les résultats de la variabilité entre les lots de réactifs sont résumés au Tableau 17.

Tableau 17 Résumé de la reproductibilité entre les lots de réactifs du test **cobas® HEV**

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 %
VHE	$2 \times$ LoD	1	100,0 % (61/61)	94,1 %	100,0 %
VHE	$2 \times$ LoD	2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
VHE	$2 \times$ LoD	3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
VHE	$1 \times$ LoD	1	88,9 % (56/63)	78,4 %	95,4 %
VHE	$1 \times$ LoD	2	96,8 % (60/62)	88,8 %	99,6 %
VHE	$1 \times$ LoD	3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
VHE	$0,5 \times$ LoD	1	82,5 % (52/63)	70,9 %	90,9 %
VHE	$0,5 \times$ LoD	2	95,2 % (60/63)	86,7 %	99,0 %
VHE	$0,5 \times$ LoD	3	84,1 % (53/63)	72,7 %	92,1 %

Vérification des géotypes

Les performances du test **cobas® HEV** dans la détection de 4 géotypes du VHE ont été déterminées en testant un total de 16 échantillons cliniques uniques et de 7 isolats en culture du VHE avec géotypes connus. Tous les échantillons ont été quantifiés de manière étalonnée sur le standard de l'OMS pour le VHE. Les 16 échantillons cliniques ont tous été testés après dilution avec du plasma EDTA humain normal négatif au virus (VHE) à $5 \times$ la LoD du test **cobas® HEV**, dont 10 échantillons ont aussi été testés purs. Les 7 isolats en culture ont tous été testés après dilution avec du plasma EDTA humain normal négatif au virus (VHE) à $5 \times$ la LoD du test **cobas® HEV**. Les échantillons cliniques et isolats en culture ont tous été détectés comme étant purs et/ou à $5 \times$ la LoD (Tableau 18).

Tableau 18 Échantillons cliniques et isolats en culture de VHE

Géotype	Échantillons cliniques	Échantillons cliniques	Isolats en culture
	% réactifs (réactifs/échantillons testés) purs	% réactifs (réactifs/échantillons testés) dilués à $5 \times$ la LoD	% réactifs (réactifs/échantillons testés) dilués à $5 \times$ la LoD
1	Non testé*	Non testé*	100,0 % (3/3)
2	Non testé*	Non testé*	100,0 % (1/1)
3	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)	Non testé*
4	Non testé*	100,0 % (6/6)	100,0 % (3/3)

* Volume insuffisant pour tester des échantillons purs/dilués.

Spécificité analytique

La spécificité analytique du test **cobas®** HEV a été évaluée pour la réactivité croisée avec 28 micro-organismes à 10^6 particules, copies ou PFU/mL, comprenant 21 isolats viraux, 6 souches bactériennes et 1 isolat de levure (Tableau 19). Les micro-organismes ont été ajoutés à du plasma EDTA humain normal négatif au virus et testés avec et sans VHE ajouté à une concentration d'environ $3 \times$ la LoD du test **cobas®** HEV. Les micro-organismes testés n'entraînent pas de réaction croisée et n'interfèrent pas avec le test **cobas®** HEV.

Tableau 19 Micro-organismes testés pour la spécificité analytique

Virus	Flavivirus	Bactéries	Levure
Adénovirus 5	Virus du Nil Occidental	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomégalovirus	Virus de la dengue type 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	-
Virus d'Epstein-Barr	Virus Usutu	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Virus de l'herpès simplex de type 1	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Virus de l'herpès simplex de type 2	-	<i>Streptococcus viridans</i>	-
Virus de l'hépatite A	-	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-
Virus de l'hépatite B	-	-	-
Virus de l'hépatite C	-	-	-
Virus de l'hépatite G	-	-	-
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 groupe M)	-	-	-
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH-2)	-	-	-
Virus lymphotrope humain à cellules T de type I	-	-	-
Virus lymphotrope humain à cellules T de type II	-	-	-
Virus de l'herpès humain 6	-	-	-
Virus influenza A	-	-	-
Parvovirus B19	-	-	-
Virus du chikungunya	-	-	-
Virus varicelle-zona	-	-	-

Des échantillons de plasma de chacun des états pathologiques (Tableau 20) ont été testés sans VHE et avec VHE ajouté à une concentration d'environ $3 \times$ la LoD du test **cobas®** HEV. Ces états pathologiques n'entraînent pas de réaction croisée et n'interfèrent pas avec le test **cobas®** HEV.

Tableau 20 Échantillons pathologiques testés pour la spécificité analytique

Pathologie	Pathologie	Pathologie
Adénovirus de type 5	Virus de l'hépatite B	Virus lymphotrope humain à cellules T de type I
Cytomégalovirus	Virus de l'hépatite C	Virus lymphotrope humain à cellules T de type II
Virus de la dengue	Virus de l'herpès simplex de type 1	Parvovirus B19
Virus d'Epstein-Barr	Virus de l'herpès simplex de type 2	Virus du Nil Occidental
Virus de l'hépatite A	Virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)	-

Spécificité analytique - substances interférentes

Substances endogènes interférentes

Les échantillons de plasma avec des niveaux anormalement élevés de triglycérides (jusqu'à 33,2 g/L), d'hémoglobine (jusqu'à 4,7 g/L), de bilirubine non conjuguée (jusqu'à 0,28 g/L), d'albumine (jusqu'à 60 g/L) et d'ADN humain (jusqu'à 0,004 g/L) ont été testés avec et sans VHE ajouté à une concentration d'environ 3 × la LoD du test **cobas®** HEV. Les échantillons contenant ces substances endogènes n'ont pas interféré avec la sensibilité ou la spécificité du test **cobas®** HEV.

Substances exogènes interférentes

Des échantillons de plasma EDTA humain normal négatif au virus (VHE) contenant des concentrations anormalement élevées de médicaments (Tableau 21) ont été testés avec et sans VHE ajouté à une concentration de 3 × la LoD du test **cobas®** HEV. Ces substances exogènes n'ont pas interféré avec la sensibilité ou la spécificité du test **cobas®** HEV.

Tableau 21 Échantillons cliniques testés avec des médicaments

Nom du médicament testé	Concentration
Acétaminophène	1 324 µmol/L
Acide acétylsalicylique	3 620 µmol/L
Acide ascorbique	342 µmol/L
Atorvastatine	600 µg Éq/L
Fluoxétine	11,2 µmol/L
Ibuprofène	2 425 µmol/L
Loratadine	0,78 µmol/L
Nadolol	3,88 µmol/L
Naproxène	2 170 µmol/L
Paroxétine	3,04 µmol/L
Phényléphrine HCL	491 µmol/L
Sertraline	1,96 µmol/L

Corrélation

Évaluation comparative des performances du test cobas® HEV et du test Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0

Les performances du test cobas® HEV et du test Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0 (Altona Diagnostics) ont été comparées à l'aide de 100 échantillons de plasma individuels positifs au test de détection des acides nucléiques du VHE. 100 échantillons positifs ont été testés purs et 67 échantillons positifs ont été testés dilués à 1:6. En outre, 100 échantillons de plasma négatifs au VHE ont été testés purs avec les deux méthodes.

Les échantillons séronégatifs ont présenté une spécificité de 100 % en générant 100 résultats non réactifs sur 100 échantillons avec les deux méthodes.

Pour les échantillons positifs, les deux méthodes étaient en corrélation selon le test de McNemar, ce qui démontre que les performances du test cobas® HEV et du test Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0 sont équivalentes (Tableau 22).

Tableau 22 Corrélation des échantillons positifs (purs)

Méthodes	Méthodes	Résultats du VHE	Résultats du VHE
Test Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0	cobas® HEV	Pur	Dilué à 1:6
Non réactifs	Non réactifs	0	3
Réactifs	Non réactifs	0	3
Non réactifs	Réactifs	1	9
Réactifs	Réactifs	99	52
Total	Total	100	67
Test de McNemar, valeur de p (bilatérale, $\alpha = 0,05$)	Test de McNemar, valeur de p (bilatérale, $\alpha = 0,05$)	1,00	0,09

Échec complet du système

Le taux d'échec complet du système pour le test cobas® HEV a été déterminé en testant 100 répliquats de plasma EDTA dopés avec le VHE. Ces échantillons ont été testés à une concentration cible d'environ $3 \times$ la LoD et ont été analysés en pools de 1 (non dilués). L'étude a été réalisée à l'aide du cobas® 8800 System et du cobas® p 680 instrument (pipetage et pooling).

D'après les résultats de cette étude, tous les répliquats étaient réactifs pour le VHE. Le taux d'échec complet du système est donc de 0 %. L'intervalle de confiance bilatéral exact à 95 % était de 0 % pour la limite inférieure et de 3,62 % pour la limite supérieure [0 % : 3,62 %].

Informations supplémentaires

Caractéristiques clés du test

Type d'échantillon	Plasma
Quantité d'échantillon requise	1 000 µL*
Quantité d'échantillon traitée	850 µL

* Les tubes utilisés pour le test peuvent contenir des volumes morts différents et nécessiter un volume minimum plus ou moins élevé. Contactez votre représentant Roche local pour obtenir plus d'informations.

Symboles

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

Tableau 23 Symboles utilisés dans l'étiquetage des produits de diagnostic par PCR de Roche

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

Assistance technique

Pour bénéficier d'une assistance technique, merci de vous adresser à votre filiale locale :

https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricant et importateur

Tableau 24 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>

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Références

1. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477-88.
2. Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res*. 2011;161:47-58.
3. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:9860-5.
4. Yugo DM, Meng XJ. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:4507-33.
5. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20:23-31.
6. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:698-709.
7. Meng XJ. Hepatitis E as a zoonotic disease in the United States. Oral presentation at: National Institutes of Health Research Workshop: Hepatitis E in the United States; 7-8 March 2012; Bethesda, Maryland.
8. Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol*. 2004;74:419-24.
9. Dalton HR, Stableforth W, Thuraiajah P, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:784-90.
10. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis*. 2008;198:1732-41.
11. Dalton HR, Fellows HJ, Gane EJ, et al. Hepatitis E in New Zealand. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1236-40.
12. Tsang TH, Denison EK, Williams HV, et al. Acute hepatitis E infection acquired in California. *Clin Infect Dis*. 2000;30:618-9.
13. Teo CG. Much meat, much malady: changing perceptions of the epidemiology of hepatitis E. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:24-32.
14. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis*. 2010;202:825-34.
15. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis*. 2003;188:944.
16. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*. 2003;362:371-3.
17. Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H, et al. Ongoing subclinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. *J Med Virol*. 2007;79:734-42.
18. Mitsui T, Tsukamoto Y, Suzuki S, et al. Serological and molecular studies on subclinical hepatitis E virus infection using periodic serum samples obtained from healthy individuals. *J Med Virol*. 2005;76:526-33.
19. Nelson KE, Kmush B, Labrique AB. The epidemiology of hepatitis E virus infections in developed countries and among immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:1133-48.

20. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008;28:1190-9.
21. Jilani N, Das BC, Husain SA, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:676-82.
22. Peron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat.* 2007;14:298-303.
23. Ramachandran J, Eapen CE, Kang G, et al. Hepatitis E superinfection produces severe decompensation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:134-8.
24. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology.* 2012;55:988-97.
25. Dalton HR, Bendall RP, Rashid M, et al. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1200-5.
26. Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, Ijaz S, Bendall R. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet.* 2007;369:1260.
27. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008;358:811-7.
28. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med.* 2008;358:859-60.
29. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2008;14:547-53.
30. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology.* 2011;140:1481-9.
31. Colson P, Kaba M, Moreau J, Brouqui P. Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J Clin Virol.* 2009;45:269-71.
32. Peron JM, Mansuy JM, Recher C, et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1223-4.
33. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res.* 2007;37:113-20.
34. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion.* 2004;44:934-40.
35. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol.* 2004;74:563-72.
36. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med.* 2006;16:79-83.
37. Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:648-9.
38. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:778-84.
39. Zaaijer HL, Kok M, Lelie PN, et al. Hepatitis E in the Netherlands: imported and endemic. *Lancet.* 1993;341:826.

40. Christensen PB, Engle RE, Hjort C, et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1026-31.
41. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Cruciere C, Pavio N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2009-10.
42. Kaufmann A, Kenfak-Foguena A, Andre C, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in southwest Switzerland. *PLoS One*. 2011;6:e21150.
43. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, et al. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2708-13.
44. Takeda H, Matsubayashi K, Sakata H, et al. A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. *Vox Sang*. 2010;99:307-13.
45. Beale MA, Tettmar K, Szypulska R, Tedder RS, Ijaz S. Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? *Vox Sang*. 2011;100:340-2.
46. Ijaz S, Szypulska R, Tettmar KI, Kitchen A, Tedder RS. Detection of hepatitis E virus RNA in plasma mini-pools from blood donors in England. *Vox Sang*. 2012;102:272.
47. Guo QS, Yan Q, Xiong JH, et al. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J Clin Microbiol*. 2010;48:317-8.
48. Baylis SA, Hanschmann KM, Blumel J, Nubling CM, HEV Collaborative Study Group. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1234-9.
49. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
50. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93.
51. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78.
52. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
53. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
54. Chosewood LC, Wilson DE, eds. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. US Department of Health and Human Services; 2009.
55. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th ed. M29-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA; 2014.

Révision du document

Informations sur la révision du document	
Doc Rev. 2.0 09/2023	Ajout du cobas® 5800 Instrument dans l'ensemble du document. Mise à jour de la section Principes de la procédure. Ajout de la section Conditions de manipulation des réactifs pour le cobas® 5800 System. Ajout de la section Matériel supplémentaire nécessaire pour le cobas® 5800 System. Mise à jour de la section Instruments et logiciels nécessaires. Mise à jour de la section Précautions et conditions de manipulation. Mise à jour de la section Instructions d'utilisation. Mise à jour de la section Résultats section et ajout de la section Équivalence des systèmes/ comparaison des systèmes. Mise à jour de la marque cobas®. Veillez contacter votre représentant local Roche si vous avez des questions.
Doc Rev. 3.0 08/2024	Mise à jour de la marque cobas®. Tableau 6 : correction de la stabilité à bord de 10 heures à 36 jours pour cobas® HEV Control Kit et cobas® NHP Negative Control Kit. Mise à jour de la page des symboles harmonisés. Veillez contacter votre représentant local Roche si vous avez des questions.

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