

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Notice d'utilisation

À utiliser uniquement avec les systèmes GeneXpert[®] Dx et
GeneXpert[®] Infinity

IVD

Déclarations sur les marques de commerce, les brevets et le droit d'auteur

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2023–2024 Cepheid.

Cepheid[®], le logo Cepheid, GeneXpert[®] et Xpert[®] sont des marques commerciales de Cepheid enregistrées aux États-Unis et dans d'autres pays.

Toutes les autres marques commerciales sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

L'ACHAT DE CE PRODUIT CONCÈDE À L'ACHETEUR LE DROIT NON TRANSFÉRABLE DE L'UTILISER CONFORMÉMENT À CETTE NOTICE D'UTILISATION. AUCUN AUTRE DROIT N'EST CONCÉDÉ QUE CE SOIT EXPRESSÉMENT, DE FAÇON IMPLICITE OU PAR PRÉCLUSION. DE PLUS, AUCUN DROIT DE REVENTE N'EST CONCÉDÉ AVEC L'ACHAT DE CE PRODUIT.

© 2023–2024 Cepheid.

Voir Section 25, Historique des révisions pour une description des modifications.

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*



1 Nom de marque déposée

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

2 Nom commun ou usuel

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

3 Utilisation prévue

Le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* est un test rapide multiplexé par RT-PCR en temps réel, conçu pour la détection qualitative et la différenciation simultanées de l'ARN du SARS-CoV-2, de la grippe A, de la grippe B et/ou du virus respiratoire syncytial (VRS) dans des échantillons sur écouvillon nasopharyngé, sur écouvillon nasal antérieur ou d'aspiration/de lavage nasal prélevés sur des sujets suspectés par leur prestataire de soins de santé d'avoir une infection virale des voies respiratoires, compatible avec la COVID-19. Les signes et symptômes cliniques d'une infection virale des voies respiratoires due au SARS-CoV-2, au virus de la grippe et au VRS peuvent être similaires.

Le test d'échantillons sur écouvillon nasopharyngé, sur écouvillon nasal antérieur ou d'aspiration/de lavage nasal, effectué sur les systèmes GeneXpert Dx et GeneXpert Infinity, est limité aux laboratoires.

Le test d'échantillons sur écouvillon nasopharyngé ou nasal antérieur, effectué sur le système GeneXpert Xpress (configurations de tablette et de concentrateur), est autorisé en biologie délocalisées, c.-à-d. dans les environnements de soins auprès du patient.

Les résultats obtenus permettent la détection et la différenciation simultanées des acides nucléiques du virus du SARS-CoV-2, du virus de la grippe A, du virus de la grippe B et du VRS dans des échantillons cliniques et ne sont pas destinés à la détection du virus de la grippe C. Les ARN du SARS-CoV-2, de la grippe A, de la grippe B et du VRS sont généralement détectables dans les échantillons prélevés des voies respiratoires supérieures pendant la phase aiguë de l'infection. Des résultats positifs indiquent une infection active, mais n'excluent pas une infection bactérienne ou une co-infection avec d'autres pathogènes non détectés par le test.

Une corrélation clinique avec les antécédents du patient et les autres informations de diagnostic est nécessaire pour déterminer le statut infectieux du patient. L'agent détecté peut ne pas être la cause réelle de la maladie. Les laboratoires des États-Unis et de ses territoires sont tenus de signaler tous les résultats de dépistage du SARS-CoV-2 aux autorités sanitaires publiques compétentes.

Des résultats négatifs n'excluent pas une infection par le SARS-CoV-2, le virus de la grippe A, le virus de la grippe B et/ou par le VRS et ne doivent pas être utilisés comme seul critère pour la prise de décisions concernant le traitement ou d'autres éléments de la prise en charge du patient. Les résultats négatifs doivent être combinés aux observations cliniques, aux antécédents du patient et/ou aux informations épidémiologiques.

Le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* est destiné à être utilisé par des opérateurs formés qui sont capables d'effectuer des tests en utilisant les systèmes GeneXpert Dx, GeneXpert Infinity et/ou GeneXpert Xpress.

4 Synthèse et description

Une épidémie de maladie respiratoire d'étiologie inconnue dans la ville de Wuhan, province de Hubei, Chine, a été signalée pour la première fois à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 31 décembre 2019.¹ Les autorités chinoises ont identifié un nouveau coronavirus (2019-nCoV) qui, depuis, s'est répandu à travers le monde, entraînant la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). La COVID-19 est associée à plusieurs résultats cliniques, dont des infections asymptomatiques, de légères infections des voies respiratoires supérieures, de graves maladies des voies respiratoires inférieures, notamment la pneumonie et l'insuffisance respiratoire, et dans certains cas, le décès. Le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) a renommé le virus SARS-CoV-2.²

L'influenza, ou grippe, est une infection virale contagieuse des voies respiratoires. La grippe se transmet principalement par le biais de gouttelettes en aérosol (c'est-à-dire par la toux ou les éternuements) et le pic de transmission se produit généralement pendant les mois d'hiver. Les symptômes courants comprennent de la fièvre, des frissons, des maux de tête, un malaise, de la toux et une congestion des sinus. Des symptômes gastro-intestinaux (c'est-à-dire nausée, vomissement ou diarrhée) peuvent également apparaître, principalement chez l'enfant, mais ils sont moins fréquents. Les symptômes apparaissent généralement dans les deux jours qui suivent l'exposition à une personne infectée. Une complication sous forme de pneumonie peut se développer après une infection par le virus de la grippe et causer une morbidité et une mortalité accrues chez les enfants, les personnes âgées et les populations immunodéprimées.^{3,4}

Les virus de la grippe sont classés par types A, B et C. Les deux premiers causent le plus grand nombre d'infections humaines. Le virus de la grippe A (influenza A) est le type de virus de la grippe le plus courant chez l'homme et il est généralement responsable des épidémies de grippe saisonnière et peut être à l'origine de pandémies. Les virus de la grippe A peuvent aussi infecter les animaux comme les oiseaux, les porcs et les chevaux. Les infections par le virus de la grippe B sont généralement limitées à l'homme et provoquent moins fréquemment des épidémies.⁵ Les virus de la grippe A sont davantage divisés en sous-types sur la base de deux protéines de surface : l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Dans la plupart des cas, la grippe saisonnière est causée par les sous-types de la grippe A H1, H2, H3, N1 et N2.

Le virus respiratoire syncytial (Respiratory Syncytial Virus, RSV) appartient à la famille des *Pneumoviridae* (anciennement *Paramyxoviridae*), composée de deux souches (sous-groupes A et B). Il est également responsable d'une maladie contagieuse qui touche principalement les nourrissons, les personnes âgées et ceux qui sont immunodéprimés (comme celles atteintes d'une maladie pulmonaire chronique ou celles traitées pour des affections qui réduisent la force de leur système immunitaire).⁶ Le virus peut provoquer des infections des voies respiratoires supérieures telles que des rhumes ou des voies respiratoires inférieures se manifestant sous la forme de bronchiolite et de pneumonie.⁶ Avant l'âge de deux ans, la plupart des enfants ont déjà été infectés par le RSV et comme seule une immunité faible se développe, les adultes et les enfants peuvent être réinfectés.⁶ Le VRS reste la cause majeure des hospitalisations de nourrissons à l'échelle mondiale.⁷ Les symptômes, qui apparaissent quatre à six jours après l'infection, sont généralement spontanément résolutifs et durent environ une à deux semaines chez les nourrissons. Chez les adultes, l'infection dure environ 5 jours et présente des symptômes cohérents avec un rhume, tels que rhinorrhée, fatigue, maux de tête et fièvre. La saison du VRS reflète généralement celle de la grippe, puisque les infections commencent à augmenter pendant l'automne et se poursuivent jusqu'au début du printemps.^{5,6}

Les virus du SARS-CoV-2, de la grippe et du VRS peuvent provoquer des infections qui présentent des symptômes très similaires, ce qui rend leur différenciation clinique très difficile.⁸ Les programmes de surveillance active associés aux précautions de prévention des infections sont des éléments importants pour prévenir la transmission du SRAS-CoV-2, de la grippe et du VRS. L'utilisation de tests donnant des résultats rapides pour identifier les patients infectés par ces virus est également un facteur important pour effectuer un contrôle efficace, choisir un traitement approprié et prévenir des flambées épidémiques généralisées.

5 Principe de la procédure

Le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus est un test de diagnostic *in vitro* automatisé pour la détection qualitative et la différenciation simultanées de l'ARN des virus du SARS-CoV-2, de la grippe A, de la grippe B et du VRS. Le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus est effectué sur GeneXpert Instrument Systems (systèmes Dx et Infinity). Les amorces et les sondes du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus sont conçues pour amplifier et détecter des séquences uniques dans ce qui suit : gènes de la nucléocapside (N) et de l'enveloppe (E) et de la polymérase de l'ARN dépendante de l'ARN (RdRP) du génome du SARS-CoV-2, matrice (M) de la grippe A, polymérase basique (PB2) de la grippe A, protéine acide (PA) de la grippe A, matrice (M) de la grippe B, protéine non structurale (NS) de la grippe B et nucléocapside du VRS A et du VRS B.

Les systèmes GeneXpert Instrument Systems automatisent et intègrent la préparation des échantillons, l'extraction et l'amplification de l'acide nucléique et la détection des séquences cibles dans des échantillons simples ou complexes par PCR en temps réel et tests RT-PCR. Les systèmes comportent un instrument, un ordinateur et un logiciel préchargé pour l'exécution des tests et l'affichage des résultats. Les systèmes nécessitent l'utilisation de cartouches jetables à usage

unique qui contiennent les réactifs RT-PCR et hébergent les processus RT-PCR. Les cartouches étant closes, le risque de contamination croisée entre les échantillons est réduit au minimum. Pour une description complète du système, voir le *GeneXpert Dx System Operator Manual* ou le *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus contient les réactifs nécessaires à la détection de l'ARN viral du SARS-CoV-2, de la grippe A, de la grippe B et du VRS dans des échantillons sur écouvillon nasopharyngé, sur écouvillon nasal antérieur ou d'aspiration/de lavage nasal. Un contrôle du traitement de l'échantillon (CTE) et un contrôle de vérification des sondes (CVS) sont également inclus dans la cartouche utilisée par l'instrument GeneXpert. Le CTE est présent pour contrôler le traitement adéquat de l'échantillon et surveiller la présence d'inhibiteur(s) potentiel(s) lors de la réaction RT-PCR. Le CTE garantit aussi que les conditions de la réaction RT-PCR (température et durée) sont appropriées pour la réaction d'amplification et que les réactifs RT-PCR sont fonctionnels. Le CVS confirme la réhydratation des réactifs, le remplissage des tubes de PCR et la présence de tous les réactifs dans la cartouche, y compris la vérification de l'intégrité de la sonde et de la stabilité du colorant.

L'échantillon est prélevé et placé dans un tube de transport contenant 3 ml de milieu de transport viral, 3 ml de sérum physiologique ou 2 ml d'eNAT™. Le spécimen est brièvement mélangé en retournant rapidement le tube de prélèvement 5 fois. À l'aide de la pipette de transfert fournie, l'échantillon est transféré dans la chambre à échantillon de la cartouche Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. La cartouche GeneXpert est chargée sur la plateforme du système d'instrument GeneXpert, qui effectue le traitement des échantillons et la RT-PCR en temps réel pour la détection de l'ARN viral de façon automatisée et sans intervenants.

6 Réactifs et instruments

6.1 Matériel fourni

Le kit Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus contient suffisamment de réactifs pour traiter 10 échantillons cliniques ou échantillons de contrôle qualité. Le kit contient les éléments suivants :

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Cartouches avec tubes réactionnels intégrés	10
• Bille 1, Bille 2 et Bille 3 (lyophilisées)	1 de chaque par cartouche
• Réactif de lyse	1,0 ml par cartouche
• Réactif de fixation	1,0 ml par cartouche
• Réactif d'éluion	3,0 ml par cartouche
• Réactif de lavage	0,4 ml par cartouche
Pipettes de transfert jetables	10 à 12 par kit
Dépliant	1 par kit
• Instructions pour localiser (et importer) le fichier de définition du test et la documentation d'autorisation d'utilisation d'urgence, comme la notice d'utilisation du produit sur le site Web www.cepheid.com .	
Instructions de référence rapide	2 par kit
(À utiliser uniquement avec le système GeneXpert Xpress)	

Remarque

Des fiches de données de sécurité (FDS) sont disponibles à l'adresse www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com, dans l'onglet ASSISTANCE (SUPPORT).

Remarque

Le stabilisateur de protéine contenu dans les billes de ce produit a été produit et fabriqué exclusivement à partir de plasma bovin provenant des États-Unis. Les animaux n'ont pas été alimentés par des protéines de ruminant ou d'autres protéines animales ; ils ont subi avec succès les analyses ante- et post-mortem. Pendant la fabrication, le produit n'a été mélangé à aucun autre produit d'origine animale.

7 Conservation et manipulation

- Conserver les Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus cartouches à une température comprise entre 2 °C et 28 °C.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche avant d'être en mesure de réaliser le test.
- Ne pas utiliser une cartouche qui est humide ou a fui.

8 Matériel requis mais non fourni

- Les systèmes GeneXpert Dx ou GeneXpert Infinity (le numéro de référence dépend de la configuration) : instrument GeneXpert, ordinateur, lecteur de code-barres, manuel d'utilisation.

Pour le système GeneXpert Dx : logiciel GeneXpert Dx version 4.7b ou ultérieure

Pour les systèmes GeneXpert Infinity-80 et Infinity-48s : logiciel Xpertise version 6.4b ou ultérieure

9 Matériel disponible mais non fourni

Des contrôles externes sous forme de virus inactivé(s) sont disponibles auprès de ZeptoMetrix (Buffalo, NY).

- Contrôle positif externe : N° de réf. NATFRC-6C (NATrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Contrôle négatif externe : N° de réf. NATCV9-6C (NATrol Coxsackievirus A9)

Milieu de prélèvement et de préservation moléculaire eNAT de Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT) :

- Milieu de prélèvement et de préservation moléculaire eNAT, n° de réf. Copan 6U073S01
- Milieu de prélèvement et de préservation moléculaire eNAT, n° de réf. Copan 6U074S01

10 Avertissements et mises en garde

10.1 Général

- Réserve à un usage de diagnostic *in vitro*.
- Utilisation d'urgence uniquement.
- Utilisation uniquement sur ordonnance.
- Des résultats positifs indiquent la présence de l'ARN de la grippe A, de la grippe B, du VRS et/ou du SARS-CoV-2.
- Les laboratoires des États-Unis et de ses territoires sont tenus de signaler tous les résultats de dépistage du SARS-CoV-2 aux autorités sanitaires publiques compétentes.
- Traiter tous les échantillons biologiques, y compris les cartouches usagées, comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des agents infectieux. Tous les échantillons biologiques doivent être manipulés en respectant les précautions standard puisqu'il est souvent impossible de déterminer ceux qui pourraient être infectieux. Les Centers for Disease Control and Prevention (Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies)⁹ et le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et de laboratoire)¹⁰ tiennent à disposition des directives concernant la manipulation des échantillons.
- Respecter les procédures de sécurité établies par l'établissement pour la manipulation de produits chimiques et d'échantillons biologiques.
- Se reporter à la notice d'utilisation du Copan eNAT pour les informations relatives à la sécurité et à la manipulation.
- Éviter tout contact direct entre le thiocyanate de guanidine et l'hypochlorite de sodium (eau de Javel) ou d'autres réactifs très réactifs tels que les acides et les bases. Ces mélanges pourraient libérer des gaz nocifs.
- Les échantillons biologiques, les dispositifs de transfert et les cartouches usagées doivent être considérés comme capables de transmettre des agents infectieux exigeant des précautions standard. Suivre les procédures environnementales d'élimination des déchets de l'établissement pour l'élimination appropriée des cartouches usagées et des réactifs inutilisés. Ce matériel peut présenter des caractéristiques de déchets chimiques dangereux exigeant une élimination spécifique. En l'absence de directives claires de la réglementation nationale ou régionale sur l'élimination appropriée, les échantillons biologiques et les cartouches usagées doivent être éliminés conformément aux directives de manipulation et d'élimination des déchets médicaux de l'OMS [Organisation mondiale de la Santé].
- Les cartouches usagées peuvent contenir des matériels potentiellement infectieux, ainsi que des amplicons de PCR. Veillez à ne pas ouvrir ni tenter d'altérer toute partie de la cartouche usagée en vue de son élimination.

- Ce produit a été autorisé uniquement pour la détection et la différenciation des acides nucléiques du SARS-CoV-2, du virus de la grippe A, du virus de la grippe B et du virus respiratoire syncytial (VRS), mais pas pour d'autres virus ou agents pathogènes.
- Le test d'échantillons sur écouvillon nasopharyngé, sur écouvillon nasal antérieur ou d'aspiration/de lavage nasal avec le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, effectué sur les systèmes GeneXpert Dx et GeneXpert Infinity, est limité aux laboratoires.
- Le test d'échantillons sur écouvillon nasopharyngé ou nasal antérieur avec le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, effectué sur le système GeneXpert Xpress (configurations de tablette et de concentrateur), est autorisé en biologie délocalisées, c.-à-d. dans les environnements de soins auprès du patient.

10.2 Échantillons

- Maintenir des conditions de conservation correctes au cours du transport des échantillons afin d'assurer leur intégrité (voir la section 12, Prélèvement, transport et stockage des échantillons). La stabilité des échantillons n'a pas été évaluée dans d'autres conditions d'expédition que celles qui sont recommandées.

10.3 Test/réactif

- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, sauf pour l'ajout de l'échantillon.
- Ne pas utiliser une cartouche qui est tombée après l'avoir retirée de son emballage.
- Ne pas agiter la cartouche. L'utilisation d'une cartouche agitée ou d'une cartouche qui est tombée après ouverture de son couvercle peut entraîner des résultats indéterminés.
- Ne pas placer l'étiquette du n° Id de l'échantillon sur le couvercle ou sur l'étiquette à code-barres de la cartouche.
- Ne pas utiliser une cartouche dont l'étiquette à code-barres est endommagée.
- Ne pas utiliser une cartouche dont le tube réactionnel est endommagé.
- Ne pas utiliser les réactifs après leur date d'expiration.
- Chaque cartouche Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus à usage unique est utilisée pour effectuer un seul test. Ne pas réutiliser des cartouches usagées.
- Chaque pipette jetable à usage unique est utilisée pour transférer un échantillon. Ne pas réutiliser les pipettes jetables.
- Ne pas utiliser une cartouche si elle semble humide ou si son couvercle semble avoir été descellé.
- Porter une blouse propre et des gants. Changer de gants entre chaque échantillon.
- En cas de renversement d'échantillons ou de contrôles, porter des gants et absorber le produit à l'aide de papier absorbant. Puis nettoyer minutieusement la zone contaminée avec une dilution à 10 % d'eau de Javel domestique fraîchement préparée. Laisser en contact pendant deux minutes au minimum. S'assurer que la zone de travail est sèche avant d'utiliser de l'éthanol dénaturé à 70 % pour éliminer les résidus d'eau de Javel. Laisser complètement sécher la surface avant de continuer. Ou suivre les procédures standard de l'établissement en cas de contamination ou de renversement. Pour le matériel, suivre les recommandations du fabricant pour la décontamination.

11 Risques chimiques^{11, 12}

- **Mention d'avertissement : Attention**
- **Mentions de danger SGH ONU**
 - Nocif en cas d'ingestion
 - Peut être nocif par contact cutané
 - Provoque une irritation des yeux
- **Conseils de prudence SGH ONU**
 - **Prévention**
 - Se laver les mains soigneusement après manipulation.
 - **Réponse**
 - Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.
 - En cas d'irritation cutanée : Consulter un médecin.
 - 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.
 - Si l'irritation des yeux persiste : Consulter un médecin.

12 Prélèvement, transport et conservation des échantillons

Le prélèvement, la conservation et le transport appropriés de l'échantillon sont essentiels pour les performances de ce test. Le prélèvement inadéquat des échantillons, leur manipulation et/ou transport incorrects peuvent produire de faux résultats. Voir la section 12.1 pour la procédure de prélèvement d'écouvillon nasopharyngé, la section 12.2 pour la procédure de prélèvement d'écouvillon nasal et la section 12.3 pour la procédure d'aspiration/de lavage nasal. Les échantillons sur écouvillon nasopharyngé et sur écouvillon nasal peuvent être conservés à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) pendant une période maximale de 48 heures dans du milieu de transport viral, du sérum physiologique ou de l'eNAT jusqu'à la réalisation de l'analyse sur les GeneXpert Instrument Systems. Les échantillons sur écouvillon nasopharyngé et sur écouvillon nasal peuvent également être conservés au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant une période maximale de sept jours dans du milieu de transport viral ou du sérum physiologique, et jusqu'à six jours dans de l'eNAT jusqu'à la réalisation de l'analyse sur les GeneXpert Instrument Systems.

Les échantillons d'aspiration/de lavage nasal peuvent être conservés à température ambiante (15-30 °C) jusqu'à 48 heures dans du milieu de transport viral ou du sérum physiologique et réfrigérés (2-8 °C) jusqu'à sept jours dans du milieu de transport viral ou du sérum physiologique.

Les échantillons recueillis dans du sérum physiologique et de l'eNAT ne doivent pas être congelés.

Consulter les directives provisoires des CDC pour le prélèvement, la manipulation et l'analyse d'échantillons cliniques provenant de personnes faisant l'objet d'une investigation pour la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>

12.1 Procédure de prélèvement sur écouvillon nasopharyngé

Insérer l'écouvillon dans une narine en le passant dans le nasopharynx postérieur (voir Figure 1). Faire pivoter plusieurs fois l'écouvillon par brossage ferme contre le nasopharynx. Sortez l'écouvillon et le placer dans le tube contenant 3 ml de milieu de transport viral, 3 ml de sérum physiologique ou 2 ml d'eNAT. Casser l'écouvillon au niveau de la ligne de cassure indiquée et fermer hermétiquement le tube de prélèvement d'échantillon.

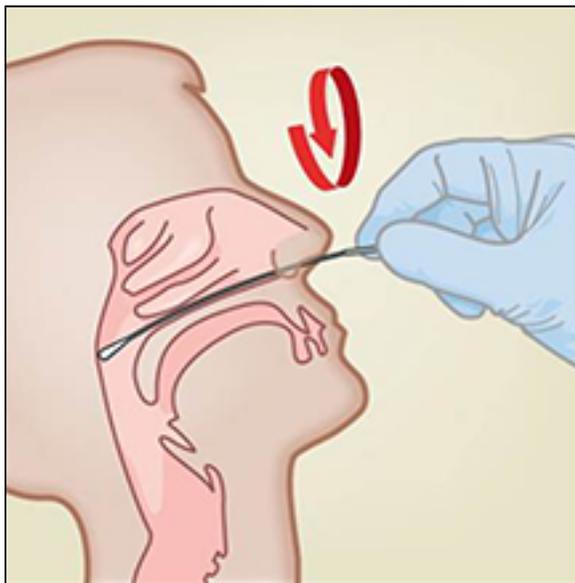


Figure 1. Prélèvement sur écouvillon nasopharyngé

12.2 Procédure de prélèvement sur écouvillon nasal

1. Insérer un écouvillon nasal de 1 à 1,5 cm dans une narine. Tourner l'écouvillon contre la paroi interne de la narine pendant 3 secondes en exerçant une pression avec le doigt sur l'extérieur de la narine (voir la Figure 2).



Figure 2. Prélèvement sur écouvillon nasal dans la première narine

2. Répéter l'opération dans l'autre narine en utilisant le même écouvillon, en exerçant une pression externe sur l'extérieur de l'autre narine (voir la Figure 3). Pour éviter de contaminer l'échantillon, ne pas laisser l'extrémité de l'écouvillon toucher d'autres surfaces que la paroi interne de la narine.

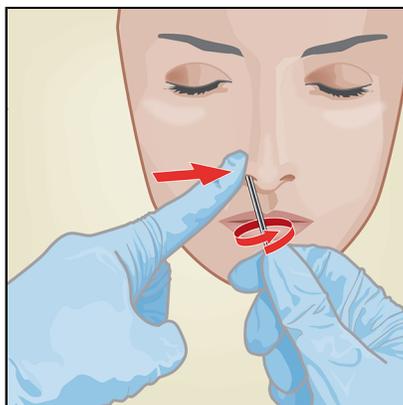


Figure 3. Prélèvement sur écouvillon nasal dans la deuxième narine

3. Sortez l'écouvillon et le placer dans le tube contenant 3 ml de milieu de transport viral, 3 ml de sérum physiologique ou 2 ml d'eNAT. Casser l'écouvillon au niveau de la ligne de cassure indiquée et fermer hermétiquement le tube de prélèvement d'échantillon.

12.3 Procédure de prélèvement par aspiration/lavage nasal

À l'aide d'une pipette de transfert propre, transférez 600 µl d'échantillon dans le tube contenant 3 ml de milieu de transport viral ou de sérum physiologique puis bouchez le tube.

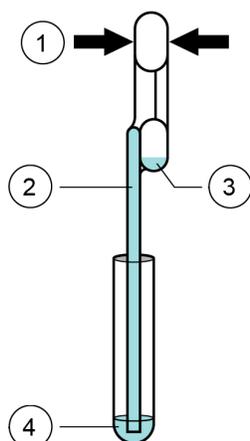
13 Procédure

13.1 Préparation de la cartouche

Important Démarrer le test dans les 30 minutes qui suivent l'ajout de l'échantillon à la cartouche.

1. Sortir une cartouche du coffret.
2. Vérifier que le tube de transport d'échantillon est fermé.
3. Mélangez l'échantillon en retournant rapidement 5 fois le tube de transport d'échantillon. Ouvrir le capuchon du tube de transport de l'échantillon.
4. Ouvrir le couvercle de la cartouche.
5. Sortez la pipette de transfert de l'emballage.

6. Presser complètement la poire supérieure de la pipette de transfert **jusqu'à l'aplatir entièrement**. Tout en maintenant la poire parfaitement aplatie, placer l'embout de la pipette dans le tube de transport d'échantillon (voir Figure 4).



Numéro	Description
1	Presser ici
2	Pipette
3	Poire du réservoir de trop-plein
4	Échantillon

Figure 4. Pipette de transfert

7. En gardant la pipette sous la surface du liquide, relâcher lentement la poire supérieure de la pipette afin de remplir la pipette d'échantillon avant de la retirer du tube. Il est normal que du liquide pénètre dans le réservoir de trop-plein (voir la Figure 4). Vérifier que la pipette ne contient pas de bulles.
8. Pour transférer l'échantillon dans la cartouche, presser complètement la poire supérieure de la pipette de nouveau jusqu'à l'aplatir pour vider le contenu de la pipette (300 µl) dans la grande ouverture (chambre à échantillon) de la cartouche montrée sur la Figure 5. Il est possible qu'un peu de liquide reste dans le réservoir de trop-plein. Jeter la pipette usagée.



Figure 5. Cartouche Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus (vue de dessus)

Remarque Faire attention à distribuer tout le volume du liquide dans la chambre à échantillon. Des résultats faux négatifs peuvent être observés si le volume d'échantillon ajouté à la cartouche est insuffisant.

9. Fermer le couvercle de la cartouche.

13.2 Contrôles externes

Les contrôles externes décrits à la section 9 sont disponibles mais ne sont pas fournis. Ils peuvent être utilisés conformément aux organismes d'accréditation locaux, régionaux et nationaux, selon les besoins.

Pour analyser un contrôle en utilisant le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, suivre les étapes ci-dessous :

1. Mélangez le contrôle en retournant rapidement 5 fois le tube de contrôle externe. Ouvrez le capuchon du tube de contrôle externe.
2. Ouvrez le couvercle de la cartouche.

3. À l'aide d'une pipette de transfert propre, transférer une aspiration (300 µl) de l'échantillon de contrôle externe dans la grande ouverture (chambre à échantillon) de la cartouche montrée sur la figure 5.
4. Fermez le couvercle de la cartouche.

13.3 Démarrage du test

Remarque

Avant de démarrer le test, vérifier que le système contient les modules à avec la version 4.7b ou ultérieure du logiciel GeneXpert Dx ou la version 6.4b ou ultérieure du logiciel Infinity Xpertise, et que le fichier de définition du test (ADF) Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a été importé dans le logiciel.

Cette section indique les étapes par défaut dans l'utilisation du système GeneXpert. Pour des instructions détaillées, consulter le *GeneXpert Dx System Operator Manual* ou le *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, en fonction du modèle utilisé.

Remarque

Les étapes à suivre peuvent être différentes si l'administrateur du système a modifié le schéma opérationnel par défaut du système.

1. Mettre le système d'instrument GeneXpert sous tension :

- **GeneXpert Dx:**

Avec l'instrument GeneXpert Dx, commencer par mettre l'instrument sous tension, puis allumer l'ordinateur. Se connecter au système d'exploitation Windows. Le logiciel GeneXpert se lancera automatiquement ou nécessitera un double-clic sur l'icône de raccourci GeneXpert Dx présente sur le bureau Windows®.

ou

- **GeneXpert Infinity System:**

Si l'instrument GeneXpert Infinity est utilisé, allumer l'instrument en tournant l'interrupteur d'alimentation dans le sens horaire sur la position de marche **ON**. Sur le bureau Windows, double-cliquer sur l'icône de raccourci du logiciel Xpertise pour lancer le logiciel.

2. Se connecter au logiciel du système. L'écran de démarrage apparaît. Saisissez vos nom d'utilisateur et mot de passe.
3. Dans la fenêtre du système GeneXpert, cliquer sur **Créer un test (Create Test)** (GeneXpert Dx) ou sur **Commandes (Orders)** et **Commander test (Order Test)** (Infinity).
4. Lire ou saisir le n° Id du patient (Patient ID) (facultatif). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le N° Id du patient (Patient ID). Le n° Id de patient est présenté du côté gauche de la fenêtre Afficher les résultats (View Results) et est associé au résultat du test.
5. Lire ou saisir le n° Id de l'échantillon (Sample ID). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id de l'échantillon (Sample ID). Le n° Id de l'échantillon est présenté du côté gauche de la fenêtre Afficher les résultats (View Results) et est associé au résultat du test.
6. Lire le code-barres sur la cartouche Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Grâce aux informations du code-barres, le logiciel remplit automatiquement les cases des champs suivants : N° du lot du réactif (Reagent Lot ID), Numéro de série de la cartouche (Cartridge SN), Date d'expiration (Expiration Date) et Test sélectionné (Selected Assay).

Remarque

S'il n'est pas possible de scanner le code-barres sur la cartouche Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, refaire le test avec une nouvelle cartouche.

7. Cliquer sur **Démarrer un test (Start Test)**(GeneXpert Dx) ou **Soumettre (Submit)** (Infinity) si Soumettre automatiquement (Auto-Submit) n'est pas activé. Dans la boîte de dialogue qui s'affiche, saisir le mot de passe, le cas échéant.

Pour l'instrument GeneXpert Dx :

- a. Repérer le module avec le voyant vert clignotant, ouvrir la porte du module de l'instrument et charger la cartouche.
- b. Fermer la porte. Le test démarre et le voyant vert arrête de clignoter. Lorsque le test est terminé, le voyant s'éteint et la porte se déverrouille. Retirer la cartouche.
- c. Éliminer les cartouches usagées dans un conteneur à déchets pour échantillons approprié, conformément aux pratiques standard de l'établissement.

ou

Pour le GeneXpert Infinity System :

- a. Après avoir cliqué sur **Soumettre (Submit)**, on vous demandera de mettre la cartouche sur la bande convoyeur. Après avoir mis la cartouche, cliquer OK pour continuer. La cartouche sera automatiquement chargée, le test sera exécuté et la cartouche usagée sera placée dans le convoyeur à déchets pour être jetée.
- b. Quand tous les échantillons sont chargés, cliquer sur l'icône **Fin de commande de test (End Order Test)**

Remarque

Ne pas éteindre ni débrancher les instruments quand un test est en cours. Éteindre ou débrancher l'instrument ou l'ordinateur GeneXpert arrêtera le test.

14 Affichage et impression des résultats

Pour des instructions détaillées sur l'affichage et l'impression des résultats, consulter le *GeneXpert Dx System Operator Manual* ou le *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

15 Contrôle qualité

15.1 Contrôles internes

Chaque cartouche comprend un contrôle du traitement de l'échantillon (CTE) et un contrôle de vérification des sondes (CVS).

Contrôle du traitement de l'échantillon (CTE) – Assure que l'échantillon a été traité correctement. Le CTE vérifie le traitement adéquat de l'échantillon. En outre, ce contrôle détecte l'inhibition de la PCR en temps réel associée à l'échantillon, assure que les conditions de la réaction PCR (température et durée) sont appropriées pour la réaction d'amplification et vérifie que les réactifs PCR sont fonctionnels. Le CTE doit être positif dans un échantillon négatif et peut être négatif ou positif dans un échantillon positif. Le CTE est réussi s'il répond aux critères d'acceptation validés.

Contrôle de vérification des sondes (CVS) – Avant le début de la réaction PCR, le système GeneXpert mesure le signal de fluorescence des sondes pour surveiller la réhydratation des billes, le remplissage des tubes réactionnels, l'intégrité de la sonde et la stabilité du fluorochrome. Le CVS est réussi s'il répond aux critères d'acceptation validés.

15.2 Contrôles externes

Les contrôles externes doivent être utilisés conformément aux organismes d'accréditation locaux, régionaux ou nationaux, le cas échéant.

Cepheid recommande à tous les laboratoires d'effectuer un CQ externe avec chaque nouveau lot et chaque nouvelle expédition de réactifs, au minimum pendant l'exécution du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Si les résultats attendus pour les matériels de contrôle externe ne sont pas obtenus, répéter les contrôles externes, avant de publier les résultats du patient. Si les résultats attendus pour le matériel de contrôle externe ne sont pas obtenus après répétition, contacter le support technique de Cepheid.

16 Interprétation des résultats

Les résultats sont interprétés automatiquement par le système GeneXpert et sont clairement présentés dans la fenêtre **Afficher les résultats (View Results)**. Le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus fournit des résultats de tests basés sur la détection des gènes cibles respectifs, selon les algorithmes.

Le format de présentation des résultats de test varie en fonction du choix de l'utilisateur d'exécuter le test Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2_Flu plus ou Xpress SARS-CoV-2_plus.

Tableau 1Le affiche les résultats possibles lorsque le mode de test Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus est sélectionné.

Tableau 1. Résultats possibles et interprétation du test Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus

Résultat	Interprétation
SARS-CoV-2 POSITIF (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>L'ARN cible du SARS-CoV-2 est détecté.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le signal SARS-CoV-2 a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur à la valeur minimum définie CTE : S.O. (sans objet) (NA (not applicable)) ; le CTE est ignoré car la cible SARS-CoV-2 a été amplifiée Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
Grippe A POSITIVE (Flu A POSITIVE)	<p>L'ARN cible de la grippe A est détecté.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le signal de la grippe A pour l'ARN cible de la grippe A1 ou l'ARN cible de la grippe A2 ou les signaux pour les deux ARN cibles ont une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur au seuil défini CTE : S.O. (sans objet) (NA (not applicable)) ; le CTE est ignoré car la cible Grippe A a été amplifiée. Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
Grippe B POSITIVE (Flu B POSITIVE)	<p>L'ARN cible de la grippe B est détecté.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le signal de la grippe B a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur à la valeur minimum définie CTE : S.O. (sans objet) (NA (not applicable)) ; le CTE est ignoré car la cible Grippe B a été amplifiée. Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
VRS POSITIF (RSV POSITIVE)	<p>L'ARN cible du VRS est détecté.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le signal du VRS a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur à la valeur minimum définie CTE : S.O. (sans objet) (NA (not applicable)) ; le CTE est ignoré car la cible VRS a été amplifiée. Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
SARS-CoV-2 NÉGATIF (SARS-CoV-2 NEGATIVE) ; Grippe A NÉGATIF (Flu A NEGATIVE) ; Grippe B NÉGATIF (Flu B NEGATIVE) ; VRS NÉGATIF (RSV NEGATIVE)	<p>L'ARN cible du SARS-CoV-2 n'est pas détecté ; l'ARN cible de la grippe A n'est pas détecté ; l'ARN cible de la grippe B n'est pas détecté ; l'ARN cible du VRS n'est pas détecté.</p> <ul style="list-style-type: none"> Les ARN cibles du SARS-CoV-2, de la grippe A, de la grippe B et du VRS ne sont pas détectés CTE : RÉUSSITE (PASS) ; le CTE a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur à la valeur minimum définie Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
NON VALIDE (INVALID)	<p>Le CTE ne répond pas aux critères d'acceptation et toutes les cibles ne sont pas détectées. Répétez le test conformément à la procédure de répétition du test de la Section 17.2 de la notice d'utilisation.</p> <ul style="list-style-type: none"> CTE : ÉCHEC (FAIL) ; les signaux CTE et SARS-CoV-2, grippe A, grippe B et VRS n'ont pas de valeur Ct dans la plage de validation et ont un point final inférieur à la valeur minimum définie. Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi

Résultat	Interprétation
ERREUR (ERROR)	<p>La présence ou l'absence des ARN du SARS-CoV-2, de la grippe A, de la grippe B et du VRS ne peut pas être déterminée. Répétez le test conformément à la procédure de répétition du test de la Section 17.2 de la notice d'utilisation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Grippe A : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Grippe B : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • VRS : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Vérification des sondes : ÉCHEC (FAIL)¹ ; un ou tous les résultats de vérification des sondes ont échoué <p>¹Si la vérification des sondes a réussi, l'erreur est due au dépassement de la limite de pression maximale au-delà de la plage acceptable, au fait qu'aucun échantillon n'a été ajouté ou à la défaillance d'un composant du système.</p>
PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)	<p>La présence ou l'absence des ARN du SARS-CoV-2, de la grippe A, de la grippe B et du VRS ne peut pas être déterminée. Répétez le test conformément à la procédure de répétition du test de la Section 17.2 de la notice d'utilisation. Un résultat PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) indique que les données recueillies étaient insuffisantes. Par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Grippe A : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Grippe B : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • VRS : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Vérification des sondes : S.O.

Si le CTE est négatif et si les résultats pour l'une des cibles sont positifs, les résultats pour toutes les cibles sont considérés comme valides.

Si une seule cible virale est positive, mais qu'une co-infection avec plusieurs cibles est suspectée, l'échantillon doit être retesté avec un autre test homologué, autorisé ou approuvé par la FDA, si la co-infection est susceptible de modifier la prise en charge clinique.

Tableau 2Le affiche les résultats possibles lorsque le mode de test Xpress SARS-CoV-2_Flu plus est sélectionné.

Tableau 2. Résultats possibles et interprétation du test Xpress SARS-CoV-2_Flu plus

Résultat	Interprétation
SARS-CoV-2 POSITIF (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>L'ARN cible du SARS-CoV-2 est détecté.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le signal SARS-CoV-2 a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur à la valeur minimum définie CTE : S.O. (sans objet) (NA (not applicable)) ; le CTE est ignoré car la cible SARS-CoV-2 a été amplifiée Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
Grippe A POSITIVE (Flu A POSITIVE)	<p>L'ARN cible de la grippe A est détecté.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le signal de la grippe A pour l'ARN cible de la grippe A1 ou l'ARN cible de la grippe A2 ou les signaux pour les deux ARN cibles ont une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur au seuil défini CTE : S.O. (sans objet) (NA (not applicable)) ; le CTE est ignoré car la cible Grippe A a été amplifiée. Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
Grippe B POSITIVE (Flu B POSITIVE)	<p>L'ARN cible de la grippe B est détecté.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le signal de la grippe B a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur à la valeur minimum définie CTE : S.O. (sans objet) (NA (not applicable)) ; le CTE est ignoré car la cible Grippe B a été amplifiée Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
SARS-CoV-2 NÉGATIF (SARS-CoV-2 NEGATIVE) ; Grippe A NÉGATIF (Flu A NEGATIVE) ; Grippe B NÉGATIF (Flu B NEGATIVE)	<p>L'ARN cible du SARS-CoV-2 n'est pas détecté ; l'ARN cible de la grippe A n'est pas détecté ; l'ARN cible de la grippe B n'est pas détecté.</p> <ul style="list-style-type: none"> Les ARN cibles du SARS-CoV-2, de la grippe A et de la grippe B ne sont pas détectés CTE : RÉUSSITE (PASS) ; le CTE a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur à la valeur minimum définie Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
NON VALIDE (INVALID)	<p>Le CTE ne répond pas aux critères d'acceptation et toutes les cibles ne sont pas détectées. Répétez le test conformément à la procédure de répétition du test de la Section 17.2 de la notice d'utilisation.</p> <ul style="list-style-type: none"> CTE : ÉCHEC (FAIL) ; les signaux CTE et SARS-CoV-2, grippe A et grippe B n'ont pas de valeur Ct dans la plage de validation et ont un point final inférieur à la valeur minimum définie. Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi

Résultat	Interprétation
ERREUR (ERROR)	<p>La présence ou l'absence des ARN du SARS-CoV-2, de la grippe A et de la grippe B ne peut pas être déterminée. Répétez le test conformément à la procédure de répétition du test de la Section 17.2 de la notice d'utilisation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Grippe A : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Grippe B : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Vérification des sondes : ÉCHEC (FAIL)¹ ; un ou tous les résultats de vérification des sondes ont échoué <p>¹ Si la vérification des sondes a réussi, l'erreur est due au dépassement de la limite de pression maximale au-delà de la plage acceptable, au fait qu'aucun échantillon n'a été ajouté ou à la défaillance d'un composant du système.</p>
PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)	<p>La présence ou l'absence des ARN du SARS-CoV-2, de la grippe A et de la grippe B ne peut pas être déterminée. Répétez le test conformément à la procédure de répétition du test de la Section 17.2 de la notice d'utilisation. Un résultat PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) indique que les données recueillies étaient insuffisantes. Par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Grippe A : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Grippe B : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Vérification des sondes : S.O.

Si le CTE est négatif et si les résultats pour l'une des cibles sont positifs, les résultats pour toutes les cibles sont considérés comme valides.

Si une seule cible virale est positive, mais qu'une co-infection avec plusieurs cibles est suspectée, l'échantillon doit être retesté avec un autre test homologué, autorisé ou approuvé par la FDA, si la co-infection est susceptible de modifier la prise en charge clinique.

Tableau 3Le affiche les résultats possibles lorsque le mode de test Xpress SARS-CoV-2_plus est sélectionné.

Tableau 3. Résultats possibles et interprétation du test Xpress SARS-CoV-2_plus

Résultat	Interprétation
SARS-CoV-2 POSITIF (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>L'ARN cible du SARS-CoV-2 est détecté.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le signal SARS-CoV-2 a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur à la valeur minimum définie CTE : S.O. (sans objet) (NA (not applicable)) ; le CTE est ignoré car la cible SARS-CoV-2 a été amplifiée Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
SARS-CoV-2 NÉGATIF (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	<p>L'ARN cible du SARS-CoV-2 n'est pas détecté.</p> <ul style="list-style-type: none"> L'ARN cible du SARS-CoV-2 n'est pas détecté CTE : RÉUSSITE (PASS) ; le CTE a une valeur Ct dans la plage de validation et un point final supérieur à la valeur minimum définie Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
NON VALIDE (INVALID)	<p>Le CTE ne répond pas aux critères d'acceptation et le SARS-CoV-2 n'est pas détecté. Répétez le test conformément à la procédure de répétition du test de la Section 17.2 de la notice d'utilisation.</p> <ul style="list-style-type: none"> CTE : ÉCHEC (FAIL) ; les signaux CTE et SARS-CoV-2 n'ont pas de valeur Ct dans la plage de validation et ont un point final inférieur à la valeur minimum définie Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi
ERREUR (ERROR)	<p>La présence ou l'absence de l'ARN du SARS-CoV-2 ne peut pas être déterminée. Répétez le test conformément à la procédure de répétition du test de la Section 17.2 de la notice d'utilisation.</p> <ul style="list-style-type: none"> CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) Vérification des sondes : ÉCHEC (FAIL)¹ ; un ou tous les résultats de vérification des sondes ont échoué <p>¹ Si la vérification des sondes a réussi, l'erreur est due au dépassement de la limite de pression maximale au-delà de la plage acceptable, au fait qu'aucun échantillon n'a été ajouté ou à la défaillance d'un composant du système.</p>
PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)	<p>La présence ou l'absence de l'ARN du SARS-CoV-2 ne peut pas être déterminée. Répétez le test conformément à la procédure de répétition du test de la Section 17.2 de la notice d'utilisation. Un résultat PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) indique que les données recueillies étaient insuffisantes. Par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2 : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) Vérification des sondes : S.O.

Le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus peut être exécuté pour détecter le SARS-CoV-2, la grippe et le VRS en sélectionnant **Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus** dans le menu **Sélectionner le test (Select Test)** ; le SARS-CoV-2 et la grippe uniquement en sélectionnant **Xpress SARS-CoV-2_Flu plus** ; ou le SARS-CoV-2 uniquement en sélectionnant **Xpress SARS-CoV-2_plus**. Le mode de test Xpress SARS-CoV-2_plus comprend une fonction d'interruption précoce du test (Early Assay Termination, EAT) qui permet de rendre plus rapidement les résultats des échantillons contenant un titre élevé si le signal du SARS-CoV-2 cible atteint un seuil prédéterminé avant que la totalité des 45 cycles de PCR ne soient terminés. Quand les titres en SARS-CoV-2 sont suffisamment élevés pour lancer la fonction EAT, la courbe d'amplification du CTE ne peut pas être visualisée et son résultat ne peut pas être rendu.

17 Répétitions du test

17.1 Raisons pour lesquelles le test doit être répété

Si l'un des résultats de test cités ci-dessous se produit, répéter le test une fois conformément aux instructions données dans la Section 17.2.

- Un résultat **NON VALIDE (INVALID)** indique que le contrôle CTE a échoué. L'échantillon n'a pas été traité correctement, la PCR a été inhibée ou l'échantillon n'a pas été prélevé correctement.
- Un résultat **ERREUR (ERROR)** peut être dû, entre autres, à un échec du contrôle de vérification des sondes, à une défaillance d'un composant du système, au fait qu'aucun échantillon n'a été ajouté ou au dépassement des limites de pression maximales.
- Un résultat **PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)** indique que les données recueillies étaient insuffisantes. Par exemple, le test d'intégrité de la cartouche a échoué, l'opérateur a interrompu un test en cours ou une panne de courant s'est produite.

Si un contrôle externe ne réussit pas conformément aux attentes, répéter le test du contrôle externe et/ou contacter le support technique de Cepheid pour obtenir de l'aide.

17.2 Procédure de répétition du test

Pour retester un résultat non déterminé (**NON VALIDE (INVALID)**, **PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)**, ou **ERREUR (ERROR)**), utilisez une nouvelle cartouche.

Utilisez le reste d'échantillon provenant du tube de milieu de transport d'échantillon d'origine ou un nouveau tube de contrôle externe.

1. Mettez des gants propres. Procurez-vous une nouvelle cartouche Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* et une nouvelle pipette de transfert.
2. Vérifiez que le tube de transport d'échantillon ou le tube de contrôle externe est fermé.
3. Mélangez l'échantillon en retournant rapidement 5 fois le tube de milieu de transport d'échantillon ou le tube de contrôle externe. Ouvrez le capuchon du tube de transport de l'échantillon ou du tube de contrôle externe.
4. Ouvrez le couvercle de la cartouche.
5. À l'aide d'une pipette de transfert propre (fournie), transférez l'échantillon (une aspiration) dans la chambre à échantillon à grande ouverture de la cartouche.
6. Fermez le couvercle de la cartouche.

18 Limites

- Les performances du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus ont été établies uniquement avec des échantillons sur écouvillon nasopharyngé. L'utilisation du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus avec d'autres types d'échantillons n'a pas été évaluée et les caractéristiques des performances ne sont pas connues.
- Les écouvillons nasaux (auto-prélevés sous la supervision ou prélevés par un prestataire de soins de santé) et les échantillons d'aspiration/de lavage nasal sont considérés comme des types d'échantillons acceptables pour une utilisation avec le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, mais les performances avec ces types d'échantillons n'a pas été établie.
- Les performances de ce test ont été établies sur la base de l'évaluation d'un nombre limité d'échantillons cliniques. Les performances cliniques n'ont pas été établies pour tous les variants en circulation, mais on prévoit qu'elles reflètent les variants prévalents en circulation au moment et à l'emplacement de l'évaluation clinique. Les performances au moment du test peuvent varier en fonction des variants en circulation, y compris les nouvelles souches émergentes de SARS-CoV-2 et leur prévalence, qui changent avec le temps.
- Les performances de ce dispositif n'ont pas été évaluées dans une population vaccinée contre la COVID-19.
- Comme pour tout test moléculaire, des mutations dans les régions cibles du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus peuvent affecter la liaison de l'amorce et/ou de la sonde, entraînant ainsi l'échec de détection de la présence du virus ou que sa détection soit moins prévisible.
- Ce test ne permet pas d'exclure les maladies causées par d'autres agents pathogènes bactériens ou viraux.
- Les performances de ce test ont été validées en utilisant uniquement les procédures indiquées dans cette notice d'utilisation. Des modifications apportées à ces procédures peuvent modifier les performances du test.
- Des résultats de test erronés peuvent se produire en raison d'un prélèvement incorrect de l'échantillon, du non-respect des procédures recommandées pour le prélèvement, la manipulation et la conservation des échantillons, d'une erreur technique ou d'une confusion entre les échantillons. Il est nécessaire de respecter scrupuleusement les instructions de cette notice afin d'éviter des résultats erronés.
- Des résultats faux négatifs peuvent se produire si les virus sont présents à des concentrations inférieures à la limite analytique de détection.
- Des résultats négatifs n'excluent pas une infection par le virus du SARS-CoV-2, de la grippe ou par le VRS et ne doivent pas être utilisés comme seul critère pour la prise de décisions concernant le traitement ou d'autres éléments de la prise en charge du patient.
- Les résultats du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus doivent être corrélés avec les antécédents cliniques, les données épidémiologiques et d'autres données à la disposition du clinicien qui évalue le patient.
- L'acide nucléique viral peut persister *in vivo*, indépendamment de l'infectivité du virus. La détection de la ou des cibles nucléiques ne signifie pas que le ou les virus correspondants sont infectieux ou qu'ils sont les agents à l'origine des symptômes cliniques.
- Ce test a été évalué uniquement pour une utilisation sur des échantillons humains.
- Ce test est un test qualitatif et ne fournit aucune valeur quantitative sur l'organisme présent détecté.
- Ce test n'a pas été évalué pour surveiller le traitement de l'infection.
- Ce test n'a pas été évalué chez des patients sans signes ou symptômes d'infection des voies respiratoires.
- Ce test n'a pas été évalué pour détecter la présence du virus du SARS-CoV-2, de la grippe ou du VRS dans le sang ou les produits sanguins.
- L'effet des substances interférentes a été évalué uniquement pour les substances mentionnées dans l'étiquetage. Les substances interférentes qui ne sont pas décrites peuvent entraîner des résultats erronés.
- FluMist® s'est avéré interférer avec la détection de faibles taux de SARS-CoV-2 et de VRS B à des concentrations $> 6,7 \times 10^{-6} \%$ (v/v) et interférer avec la détection de faibles taux de VRS A à des concentrations $> 6,7 \times 10^{-7} \%$ (v/v).
- Une exposition récente du patient à FluMist ou à d'autres vaccins antigrippaux à virus vivant atténué peut provoquer des résultats positifs inexacts pour la grippe.
- Il a été démontré que les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) humaines à des concentrations $> 2,5 \times 10^5$ cellules/ml interfèrent avec la détection de faibles niveaux de grippe B.
- Il a été démontré que le tabac à prise à $> 0,25 \%$ (m/v) interfère avec la détection de faibles niveaux de grippe A et à $> 0,1 \%$ (m/v) avec la détection de faibles niveaux de grippe B.
- Le Zicam à 15 % (m/v) peut interférer avec la détection de faibles niveaux de grippe A, de grippe B et de VRS A.
- Les résultats d'études analytiques avec des échantillons co-infectés artificiels ont montré une possibilité d'interférence compétitive de la grippe B ou du VRS A à de faibles concentrations (~3 fois la LD) lorsque la concentration de la grippe A est $> 1,7e5$ copies d'ARN/ml ou $1,7e6$ copies d'ARN/ml, respectivement. En outre, il existe une possibilité d'interférence compétitive de la grippe B à faible concentration (~3 fois la LD) lorsque la concentration d'ARN du SARS-CoV-2 est $> 1e5$ copies/ml.
- La réactivité croisée avec des organismes des voies respiratoires autres que ceux décrits dans ce document peut conduire à des résultats erronés.

- Une exposition récente du patient à FluMist® ou à d'autres vaccins antigrippaux à virus vivant atténué peut provoquer des résultats positifs inexacts.
- Les échantillons recueillis dans du sérum physiologique ou de l'eNAT ne doivent pas être congelés.
- Étant donné que le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus ne différencie pas les gènes cibles N2, RdRP et E, la présence d'autres coronavirus dans la lignée B, Betacoronavirus genus, dont le SARS-CoV, peut donner un résultat faux positif. Aucun de ces autres coronavirus n'est connu comme circulant actuellement dans la population humaine.
- Ce test n'est pas destiné à différencier les sous-groupes du VRS ni les sous-types de grippe A ni les lignées de grippe B. S'il est nécessaire de différencier des sous-types et des souches spécifiques du VRS ou de grippe, des tests supplémentaires, en consultation avec les services de santé publique nationaux ou locaux, sont requis.

19 Conditions d'autorisation pour le laboratoire et les environnements de soins aux patients

La lettre d'autorisation Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Cepheid, ainsi que l'aide-mémoire autorisé pour les professionnels de santé, l'aide-mémoire autorisé pour les patients et l'étiquetage autorisé sont disponibles sur le site Web de la FDA :

<https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas>.

Cependant, pour aider les laboratoires cliniques et/ou les environnements de soins aux patients utilisant le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus (désigné dans la lettre d'autorisation par « votre produit »), les conditions d'autorisation pertinentes sont répertoriées ci-dessous :

- Laboratoires autorisés^a utilisant votre produit doivent inclure avec les rapports de résultat de test tous les aide-mémoires autorisés. Dans des circonstances urgentes, d'autres méthodes appropriées pour diffuser ces aides-mémoire peuvent être utilisées, qui peuvent inclure les médias.
- Les laboratoires autorisés utilisant votre produit doivent utiliser votre produit tel que décrit dans l'étiquetage autorisé. Aucune déviation des procédures autorisées, y compris les instruments autorisés, les méthodes d'extraction autorisées, les types d'échantillons cliniques autorisés, les matériaux de contrôle autorisés, les autres réactifs auxiliaires autorisés et le matériel autorisé requis pour utiliser le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus n'est permise.
- Les laboratoires autorisés qui reçoivent votre produit doivent notifier les autorités sanitaires publiques compétentes de leur intention d'exécuter votre produit avant de lancer les tests.
- Les laboratoires autorisés utilisant votre produit doivent avoir un processus en place pour la communication des résultats de test aux prestataires de soins de santé et aux autorités sanitaires publiques pertinentes, tel qu'approprié.
- Les laboratoires autorisés doivent recueillir des informations sur les performances de votre produit et signaler à DMD/OHT7-OIR/OPEQ/CDRH (par e-mail : CDRH-EUA-Reporting@fda.hhs.gov) et Cepheid (+1 888 838 3222 ou techsupport@cepheid.com) toute occurrence présumée de résultats faussement positifs ou faussement négatifs et d'écarts importants par rapport aux caractéristiques des performances établies du test dont ils ont connaissance.
- Tous les opérateurs utilisant votre produit doivent être correctement formés aux techniques de RT-PCR et utiliser un équipement de protection individuelle approprié lors de la manipulation de ce kit, et utiliser votre produit conformément à l'étiquetage autorisé.
- Cepheid, les distributeurs agréés et les laboratoires agréés utilisant votre produit doivent s'assurer que tous les enregistrements associés à cette autorisation d'utilisation d'urgence sont conservés jusqu'à notification contraire de la FDA. Ces enregistrements seront mis à la disposition de la FDA pour inspection sur demande.

^a Dans la lettre d'autorisation, les « laboratoires autorisés » sont désignés comme suit : (1) l'analyse d'échantillons sur écouvillon nasopharyngé, sur écouvillon nasal ou d'aspiration/de lavage nasal avec le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus exécuté sur les systèmes GeneXpert Dx et GeneXpert Infinity est limité au laboratoires et (2) l'analyse d'échantillons sur écouvillon nasopharyngé ou sur écouvillon nasal avec le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus exécuté sur le système GeneXpert Xpress (configurations tablette et concentrateur) est autorisée en biologie délocalisée, c.-à-d. dans les environnements de soins auprès du patient.

20 Caractéristiques des performances

20.1 Évaluation clinique

Les performances du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus ont été évaluées en utilisant des échantillons sur écouvillon nasopharyngé (NP) cliniques archivés dans du milieu de transport viral ou universel. Des échantillons archivés ont été sélectionnés de manière consécutive par date et par résultat de l'analyse précédemment connu. Au total, 279 échantillons sur écouvillon NP ont été testés avec le Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus en parallèle avec un test par RT-PCR SARS-CoV-2 autorisé par la FDA et le test moléculaire grippe/VRS approuvé par la FDA, en aveugle de manière randomisée.

Le pourcentage de concordance positive (PCP), le pourcentage de concordance négative (PCN) et le taux de résultats indéterminés ont été déterminés en comparant les résultats du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus aux résultats d'un test par RT-PCR SARS-CoV-2 autorisé par la FDA pour le SARS-CoV-2 cible, et le test moléculaire grippe/VRS homologué par la FDA pour la grippe A, la grippe B et le VRS cibles, respectivement.

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Le test a démontré un PCP et un PCN de 100 % et 100 % pour le SARS-CoV-2, respectivement ; de 100 % et 100 % pour la grippe A, respectivement ; de 100 % et 100 % pour la grippe B, respectivement ; et de 100 % et 100 % pour le VRS, respectivement (Tableau 4). Le taux initial d'indéterminés pour le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus était de 0,7 % (2/279). Après répétition du test, les deux (2) échantillons ont donné des résultats valides. Le taux final d'indéterminés pour le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus était de 0,0 % (0/279).

Tableau 4. Résultats de performance du Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Cible	Nombre d'échantillons	VP	FP	VN	FN	PCP (IC à 95 %)	PCN (IC à 95 %)
SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100,0 % (94,5 % – 100,0 %)	100,0 % (98,2 % – 100,0 %)
Grippe A	264	51	0	213	0	100,0 % (93,0 % – 100,0 %)	100,0 % (98,2 % – 100,0 %)
Grippe B	264	46	0	218	0	100,0 % (92,3 % – 100,0 %)	100,0 % (98,3 % – 100,0 %)
VRS	264	47	0	217	0	100,0 % (92,4 % – 100,0 %)	100,0 % (98,3 % – 100,0 %)

VP : vrai positif ; FP : faux positif ; VN : vrai négatif ; FN : faux négatif ; IC : Intervalle de confiance

Les performances du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus n'ont pas été évaluées dans le lavage nasal ou l'aspiration nasale.

20.2 Sensibilité analytique (limite de détection)

La sensibilité analytique du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a été d'abord estimée avec deux lots de réactifs en testant des dilutions limitées de sept virus respiratoires (NATrol SARS-CoV-2, grippe A H1, grippe A H3, grippe B lignée Victoria, grippe B lignée Yamagata, VRS A et VRS B) dans une matrice d'écouvillons NP cliniques négatifs groupés, conformément aux recommandations du document EP17-A2 du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, Institut des normes cliniques et de laboratoire). Les valeurs de LDD estimées, telles que déterminées par l'analyse de régression binomiale Probit, ont été vérifiées à l'aide de deux lots de réactifs Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Les valeurs de LDD vérifiées pour les virus testés sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Limite de détection

Virus/Souche	Concentration LDD
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 copies/ml
Grippe A/Idaho/07/2018	0,007 DICT ₅₀ /ml
Grippe A/Hong Kong/45/2019	0,44 FFU/ml

Virus/Souche	Concentration LDD
Grippe B/Washington/2/2019	12,9 DIE ₅₀ /ml
Grippe B/Wisconsin/10/2016	2,4 DICT ₅₀ /ml
VRS A/2/Australia/61	0,33 DICT ₅₀ /ml
VRS B/9320/MA/77	0,37 DICT ₅₀ /ml

20.3 Réactivité analytique (inclusivité)

L'inclusivité du Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a été évaluée le 30 juin 2021 en utilisant l'analyse *in silico* des amplicons du test en ce qui concerne les 1 566 123 séquences du test SARS-CoV-2 dans la base de données de gènes GISAID pour les trois cibles, E, N2 et RdRP.

Pour l'analyse de la cible E, 1 626 séquences ont été exclues à cause des nucléotides ambigus, ce qui a réduit le total à 1 564 497 séquences. Sur les 1 564 497 séquences GISAID, 1 555 036 (99,4 %) correspondaient parfaitement à l'amplicon E cible du SARS-CoV-2 généré dans le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Des discordances de nucléotide seul ont été observées pour 9 406 séquences et deux discordances ont été observées pour 55 séquences. Sur les 55 séquences avec deux discordances ou plus, 16 séquences contenait 2 discordances dans la région de l'amorce sens, et trois séquences contenaient 2 discordances dans la région de la sonde. Ces doubles discordances pourraient avoir un impact sur la liaison de la sonde ou de l'amorce anti-sens.

Pour l'analyse de la cible N2, 2 046 séquences ont été exclues à cause des nucléotides ambigus, ce qui a réduit le total de séquences utilisées dans l'évaluation à 1 564 077 séquences. Sur les 1 564 077 séquences GISAID, 1 511 700 (96,65 %) correspondaient parfaitement à l'amplicon N2 cible du SARS-CoV-2 généré dans le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Des discordances de nucléotide seul ont été observées pour 50 466 séquences et deux ou trois discordances ont été observées pour 1 911 séquences. Pour les 31 séquences avec trois positions de variants, cinq contenaient deux des nucléotides discordants dans la région de la sonde et deux contenaient deux des nucléotides discordants dans la région de l'amorce anti-sens. Ces doubles discordances pourraient avoir un impact sur la liaison de la sonde ou de l'amorce anti-sens. Il est anticipé qu'aucune des autres discordances n'aura un impact négatif sur les performances du test.

La RdRP est amplifiée à l'aide d'un ensemble amorce/sonde semi-nichée ; seul l'amplicon interne est utilisé pour l'analyse *in silico*. Pour l'analyse de la cible RdRP, 3 616 séquences ont été exclues à cause des nucléotides ambigus, ce qui a réduit le total à 1 565 149 séquences. Sur les 1 565 149 séquences GISAID, 1 550 310 (99,05 %) correspondaient parfaitement à l'amplicon RdRP cible du SARS-CoV-2 généré dans le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Des discordances de nucléotide seul ont été observées pour 14 791 séquences et deux discordances ou plus ont été observées pour 48 séquences. Deux séquences avaient 5 discordances, trois situées dans la région de la sonde et deux dans la région de l'amorce anti-sens, et 19 séquences avaient deux discordances de nucléotide dans la région de l'amorce sens ou de la sonde. Ces discordances pourraient avoir un impact sur la liaison de la sonde ou de l'amorce anti-sens. Il est anticipé qu'aucune des autres discordances n'aura un impact négatif sur les performances du test.

Outre l'analyse *in silico* de l'inclusivité des amorces et des sondes du SARS-CoV-2, l'inclusivité du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a été évaluée par des tests sur banc par rapport à de multiples souches de SARS-CoV-2, de grippe A H1N1 (saisonnière avant 2009), de grippe A H1N1 (pandémique 2009), de grippe A H3N2 (saisonnière), de grippe A aviaire (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 et H9N2), de grippe B (représentant des souches des lignées Victoria et Yamagata) et des souches de virus respiratoire syncytial des sous-groupes A et B (VRS A et VRS B) à des concentrations proches de la LD analytique. Au total, 84 souches comprenant 5 souches du virus SARS-CoV-2, 4 transcrits d'ARN du SARS-CoV-2 *in vitro* représentant des souches de variants, 69 virus de la grippe (48 grippe A et 21 grippe B) et 6 souches de VRS (4 VRS A et 2 VRS B) ont été testées dans cette étude avec le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Trois réplicats ont été testés pour chaque souche. Toutes les souches de SARS-CoV-2, de grippe et de VRS ont donné un résultat positif dans les trois réplicats. Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Réactivité analytique (inclusivité) du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Virus	Souche	Titre testé	SARS-CoV-2	Grippe A	Grippe B	VRS
SARS-CoV-2	NATrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 copies/ml	POS.	NÉG	NÉG	NÉG
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0,5 DICT ₅₀ /ml	POS.	NÉG	NÉG	NÉG
	SARS-CoV-2/Italy-INMI1	4 DICT ₅₀ /ml	POS.	NÉG	NÉG	NÉG
	SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020	0,2 DICT ₅₀ /ml	POS.	NÉG	NÉG	NÉG
	SARS-CoV-2/England/204820464/2020	0,5 DICT ₅₀ /ml	POS.	NÉG	NÉG	NÉG
	ARN de SARS-CoV-2 USA/WA2/2020(C09) ^a	100 copies/ml	POS.	NÉG	NÉG	NÉG
	ARN du SARS-CoV-2/England/205041766/2020(C14) ^a	100 copies/ml	POS.	NÉG	NÉG	NÉG
	ARN du SARS-CoV-2/England/MILK-9E05B3/2020 (C15) ^a	200 copies/ml	POS.	NÉG	NÉG	NÉG
	ARN du SARS-CoV-2/Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17) ^a	100 copies/ml	POS.	NÉG	NÉG	NÉG
Grippe A H1N1 (avant 2009)	A/swine/Iowa/15/30	30 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/WS/33	5,0 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/PR/8/34	20 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Mal/302/54	0,156 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Denver/1/57	10 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/New Jersey/8/76	5,0 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/New Caledonia/20/1999	0,10 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/New York/55/2004	30 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Solomon Island/3/2006	0,0159 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Taiwan/42/06	0,0159 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Brisbane/59/2007	0,060 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
A/Swine/NY/02/2009	20 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG	
Grippe A H1N1 (pandémie 2009)	A/Colorado/14/2012	0,13 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Michigan/45/2015	100 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Iowa/53/2015	100 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Michigan/272/2017	1,0 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Idaho/07/2018	0,0159 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Wisconsin/505/2018	0,25 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG

Virus	Souche	Titre testé	SARS-CoV-2	Grippe A	Grippe B	VRS
	A/Hawaii/66/2019	100 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Indiana/02/2020	S.O. ^b	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
Grippe A H3N2 (saisonnier)	A/Aichi/2/68	2,0 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Hong Kong/8/68	2,0 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Port Chalmers/1/73	100 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Hawaii/15/2001	100 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Wisconsin/67/05 ^c	0,22 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Brisbane/10/2007	0,025 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Minnesota/11/2010	30 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Indiana/08/2011	0,25 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Texas/50/2012	0,050 DICT ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Alaska/232/2015	20 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Singapour/ INFIMH-16-0019/2016	20 DIE ₅₀ /ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Texas/71/2017	1,0 FFU/ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Kansas/14/2017	1,0 FFU/ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Wisconsin/04/2018	1,0 FFU/ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Arizona/45/2018	2,0 FFU/ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Hong Kong/45/2019	2,0 FFU/ml	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
Grippe A aviaire ^d	A/Mallard/ NY/6750/78 (H2N2)	<1 pg/μl	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/duck/Hunan/ 795/2002 (H5N1)	<1 pg/μl	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Vietnam/1194/ 2004 (H5N1)	<1 pg/μl	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Anhui/01/ 2005 (H5N1)	<1 pg/μl	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	<1 pg/μl	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/mallard/WI/34/75 (H5N2)	<1 pg/μl	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/chicken/CA431/00 (H6N2)	<1 pg/μl	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/duck/LTC-10-82743 (H7N2)	<1 pg/μl	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/chicken/New Jersey/15086/3 (H7N3)	<1 pg/μl	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 ng/μl	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/Shanghai/1/ 2013 (H7N9)	S.O. ^e	NÉG	POS.	NÉG	NÉG
	A/chicken/Korea/38349- p96323/1996 (H9N2)	<1 pg/μl	NÉG	POS.	NÉG	NÉG

Virus	Souche	Titre testé	SARS-CoV-2	Grippe A	Grippe B	VRS
Grippe B	B/Lee/40	1,0 UFP/ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Allen/45	0,25 DIE ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/GL/1739/54	0,50 DIE ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Maryland/1/59	1,0 DIE ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Taiwan/2/62	1,0 DIE ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Hong Kong/5/72	1,0 DIE ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
Grippe B Lignée Victoria	B/Panama/45/90	1,0 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Malaysia/2506/04	0,025 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Florida/02/06	0,025 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Brisbane/60/2008	0,05 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Maryland/15/2016	0,25 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Colorado/6/2017	0,25 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Hawaii/01/2018	8,0 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Missouri/12/2018(NA D197E)	10 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
Grippe B Lignée Yamagata	B/Washington/02/2019	60 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Florida/07/2004	0,50 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Florida/04/06	0,25 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Wisconsin/01/2010	0,50 DIE ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Wisconsin/10/2016	20 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	B/Indiana/17/2017	10 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
VRS A	B/Oklahoma/10/2018	10 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	POS.	NÉG
	VRS-A/NY	0,386 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	POS.
	VRS-A/WI-629.8.2/2007	0,50 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	POS.
	VRS-A/WI/629-11-1_2008	0,50 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	POS.
VRS B	VRS-A, Souche : 4/2015 Isolat n° 1	0,25 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	POS.
	VRS-B/WV14617/85	0,10 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	POS.
	VRS-B-CH93(18)-18-01	0,10 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	POS.

- a Transcrits d'ARN *in vitro*
- b Le virus titre A/Indiana/02/2020 était sans titre et a été dilué au 1/100 000 dans une matrice de fond simulée pour l'analyse.
- c L'un des trois réplicats a donné un résultat ERREUR (ERROR). La série a été répétée avec succès pour obtenir trois réplicats valides.
- d De l'ARN viral purifié dans une matrice de fond simulée a été utilisé pour les virus aviaires de la grippe A en raison des réglementations de biosécurité.
- e Les virus aviaires de la grippe A (H7N9) inactivés sans titre viral ont été dilués au 1/100 000 dans une matrice de fond simulée puis testés, en raison des réglementations de biosécurité.

20.4 Spécificité analytique (exclusivité)

Une analyse *in silico* pour d'éventuelles réactions croisées avec tous les organismes répertoriés dans le Tableau 7 a été menée en associant des amorces SARS-CoV-2 et des sondes dans le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus individuellement aux séquences téléchargées à partir de la base de données GISAID. Les sondes et les amorces E ne sont pas spécifiques du SARS-CoV-2 et détecteront le coronavirus SARS humain et de chauve-souris. Aucune réactivité croisée inattendue potentielle avec d'autres organismes répertoriés dans le Tableau 7 n'est attendue, selon l'analyse *in silico*.

Tableau 7. Les microorganismes analysés dans le cadre de l'analyse *in silico* pour la cible SARS-CoV-2

Microorganismes de la même famille génétique	Organismes hautement prioritaires
Coronavirus humain 229E	Adénovirus (par ex., C1 Ad. 71)
Coronavirus humain OC43	Métapneumovirus humain (hMPV)
Coronavirus humain HKU1	Virus Parainfluenza 1-4
Coronavirus humain NL63	Grippe A
Coronavirus SARS	Grippe B
Coronavirus MERS	Grippe C
Coronavirus de chauve-souris	Entérovirus (par ex., EV68)
	Virus respiratoire syncytial
	Rhinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	<i>Parechovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> et <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>

Microorganismes de la même famille génétique	Organismes hautement prioritaires
	<i>Coxiella burnetii</i> (fièvre Q)
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Outre l'analyse *in silico* de la réactivité croisée des amorces et des sondes du SARS-CoV-2, la spécificité analytique du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a été évaluée par des tests sur banc d'un panel de 48 microorganismes, dont 4 coronavirus humains, 1 coronavirus MERS et 43 pathogènes respiratoires fréquents ou ceux susceptibles de se trouver dans le nasopharynx. Le panel a été testé dans différents groupes de microorganismes ; si un groupe produisait un résultat positif, alors chaque membre du groupe aurait été testé individuellement. Trois réplicats de chaque groupe ont été testés. Un échantillon était considéré comme négatif si les trois réplicats étaient négatifs. Les souches bactériennes et de levure ont été testées à des concentrations $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml à l'exception de *Chlamydia pneumoniae* qui a été testé à $1,2 \times 10^6$ UFI/ml et *Lactobacillus reuteri* qui a été testé à 5×10^7 copies/ml d'ADN génomique. Les virus ont été testés à des concentrations $\geq 1 \times 10^5$ DICT₅₀/ml. La spécificité analytique était de 100 %. Les résultats sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Microorganismes respiratoires et coronavirus humains testés, concentrations et résultats du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Souche	Concentration analysée	SARS-CoV-2	Grippe A	Grippe B	VRS
Contrôle négatif	S.O.	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Contrôle positif	S.O.	POS.	POS.	POS.	POS.
Coronavirus humain NL63	1,17e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Coronavirus MERS	1,17e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Coronavirus humain 229E	1,21e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Coronavirus humain OC43	1,02e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Coronavirus humain HKU1	1,23e6 copies/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Adénovirus de type 1	4,07e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Adénovirus de type 7	1,14e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Cytomégalovirus	1,0e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Echovirus	1,14e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Entérovirus	2,80e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Virus Epstein-Barr	5,60e6 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
HSV	1,97e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Métapneumovirus humain	4,07e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Virus parainfluenza humain de type 1	1,0e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Virus parainfluenza humain de type 2	1,2e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Virus parainfluenza humain de type 3	1,2e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Virus parainfluenza humain de type 4	1,19e6 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Rougeole	1,2e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
Virus des oreillons	1,2e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG

Souche	Concentration analysée	SARS-CoV-2	Grippe A	Grippe B	VRS
Rhinovirus de type 1A	1,0e5 DICT ₅₀ /ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,30e7 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Bordetella pertussis</i>	6,40e7 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,90e8 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Candida albicans</i>	6,30e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Candida parapsilosis</i>	1,45e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Citrobacter freundii</i>	1,73e8 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Corynebacterium sp.</i>	1,27e7 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,87e7 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Escherichia coli</i>	1,55e8 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,62e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5,0e7 copies/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Legionella spp.</i>	1,42e8 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,46e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,7e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Neisseria meningitidis</i>	4,2e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,0e8 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Propionibacterium acnes</i>	8,25e7 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,05e7 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,66e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,87e7 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,47e7 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,75e7 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,26e7 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,0e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,19e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8,67e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,20e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (non virulente)	1,20e6 UFC/ml	NÉG	NÉG	NÉG	NÉG

20.5 Interférences microbiennes

L'interférence microbienne du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus causée par la présence de souches bactériennes ou virales susceptibles de se trouver dans des échantillons des voies respiratoires supérieures humaines a été évaluée en testant un panel de 10 microorganismes commensaux, composé de 7 souches virales et 3 souches bactériennes. Les échantillons artificiels étaient constitués de virus SARS-CoV-2, grippe A, grippe B, VRS A ou VRS B ensemencés à 3 fois la limite de détection (LD) dans une matrice d'écouvillons nasopharyngés (NP)/nasaux (NS) simulée en présence d'adénovirus

de type 1C, de coronavirus humain OC43, de rhinovirus de type 1A, de métapneumovirus humain, de parainfluenza humaine de types 1, 2 et 3 (ensemencés chacun à 1×10^5 unités/ml), *Hemophilus influenzae* (ensemencée à 1×10^6 UFC/ml), *Staphylococcus aureus* ou *Staphylococcus epidermidis* (ensemencés chacun à 1×10^7 UFC/ml).

Des réplicats de 8 échantillons positifs ont été testés pour chaque virus cible (SARS-CoV-2, grippe A, grippe B, VRS A ou VRS B) et chaque combinaison potentielle de souches d'interférence microbienne. Pour chaque cible, les 8 échantillons répétés sur 8 ont été correctement identifiés à l'aide du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Aucune interférence par les souches virales ou bactériennes commensales n'a été constatée.

20.6 Interférence compétitive

L'interférence compétitive du Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus causée par des co-infections a été évaluée en testant des échantillons artificiels des souches individuelles de SARS-CoV-2, grippe A, grippe B ou VRS à 3 fois la LD en présence de différentes souches cibles à une concentration plus élevée dans une matrice de fond simulée. La concentration à 3 fois la LD était de 414 copies/ml pour le SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 inactivé) ; 0,021 DICT₅₀/ml pour la grippe A/Idaho/072018, 38,7 DIE₅₀/ml pour la grippe B/Washington/2/2019 ; 0,99 DICT₅₀/ml pour le VRS A/2/Australia/61), et 1,11 DICT₅₀/ml pour le VRS B/9320/MA/77. Les souches compétitives ont été évaluées à au moins 10^5 unités de titre (copies/ml, DICT₅₀/ml, DIE₅₀/ml ou UFP/ml). La concentration correspondante d'ARN (copies/ml) pour les souches de grippe et de VRS a été déterminée par ddPCR (droplet digital PCR). Trois réplicats ont été testés pour chaque souche cible et pour chaque combinaison de souche compétitive. Le virus à une concentration élevée ne montre aucun effet inhibiteur compétitif si 3 des 3 réplicats pour la souche cible donnent des résultats positifs. Si les résultats donnaient moins de 3 réplicats positifs sur 3, la concentration du virus concurrent était réduite par incréments 10 fois inférieurs jusqu'à ce qu'aucune interférence n'était observée. Un résumé des résultats est présenté ci-après :

Tableau 9. Résumé de l'étude d'interférence compétitive avec la grippe A à une concentration élevée

Virus de test à 3 fois la LD	Virus interférent	Résultats corrects (n/3)			
		à 1,7e8 copies d'ARN/ml	à 1,7e7 copies d'ARN/ml	à 1,7e6 copies d'ARN/ml	à 1,7e5 copies d'ARN/ml
Grippe B	Grippe A	0/3	0/3	2/3	3/3
VRS A		0/3	0/3	3/3	Non testé
VRS B		3/3	Non testé	Non testé	Non testé
SARS-CoV-2		3/3	Non testé	Non testé	Non testé

Tableau 10. Résumé de l'étude d'interférence compétitive avec la grippe B à une concentration élevée

Virus de test à 3 fois la LD	Virus interférent	Résultats corrects (n/3) à 1,4e5 copies d'ARN/ml
Grippe A	Grippe B	3/3
VRS A		3/3
VRS B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tableau 11. Résumé de l'étude d'interférence compétitive avec le VRS A à une concentration élevée

Virus de test à 3 fois la LD	Virus interférent	Résultats corrects (n/3) à 4,6e6 copies d'ARN/ml
Grippe A	VRS A	3/3
Grippe B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tableau 12. Résumé de l'étude d'interférence compétitive avec le VRS B à une concentration élevée

Virus de test à 3 fois la LD	Virus interférent	Résultats corrects (n/3) à 1,9e5 copies d'ARN/ml
Grippe A	VRS B	3/3
Grippe B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tableau 13. Résumé de l'étude d'interférence compétitive avec le SARS-CoV-2 à une concentration élevée

Virus de test à 3 fois la LD	Virus interférent	Résultats corrects (n/3)	
		à 1e6 copies d'ARN/ml	à 1e5 copies d'ARN/ml
Grippe A	SARS-CoV-2	3/3	Non testé
Grippe B		1/3	3/3
VRS A		3/3	Non testé
VRS B		3/3	Non testé

L'étude a montré que, à des concentrations supérieures à 1,7e5 copies d'ARN/ml, le virus de la grippe A/Idaho/07/2018 a inhibé la détection du virus de la grippe B à 3 fois la LD, et à des concentrations supérieures à 1,7e6 copies d'ARN/ml, la détection du VRS A à 3 fois la LD (Tableau 9). En outre, le SARS-CoV-2 à des concentrations d'ARN supérieures à 1e5 copies/ml a inhibé la détection de la grippe B à 3 fois la LD (Tableau 13). Aucune autre interférence compétitive n'a été observée pour les co-infections potentielles testées dans l'étude aux concentrations testées.

20.7 Substances potentiellement interférentes

Les substances qui se trouvent normalement dans une matrice clinique de NP ou de NS, ou susceptibles d'y être introduites, et qui pourraient potentiellement interférer avec la détection précise du SARS-CoV-2, de la grippe A, de la grippe B et du VRS ont été évaluées par des tests directs sur le Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Les substances potentiellement interférentes dans les voies nasales et le nasopharynx peuvent inclure, entre autres : le sang, les sécrétions ou mucosités nasales, les médicaments pour le nez et la gorge destinés à soulager la congestion, la sécheresse nasale, l'irritation ou les symptômes d'asthme et d'allergie, ainsi que les antibiotiques et les antiviraux. Des échantillons positifs et négatifs ont été préparés dans une matrice d'écouvillons nasopharyngés (NP)/nasaux (NS) simulée. Des échantillons négatifs (N = 8) ont été testés en présence de chaque substance pour déterminer l'effet sur les performances du contrôle du traitement de l'échantillon (CTE). Des échantillons positifs (N = 8) ont été testés par substance avec des virus ensemencés à 3 fois la LD déterminée pour chaque souche. Les échantillons positifs testés avec le Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus comprenaient un SARS-CoV-2, deux gripes A H1N1, deux gripes A H3N2, deux gripes B et deux souches de VRS (VRS A et VRS B).

Les substances contenant des ingrédients actifs qui ont été évaluées sont répertoriées dans le Tableau 14.

Tableau 14. Substances potentiellement interférentes testées

ID de substance	Substance/Classe	Substance/ Ingrédient actif	Concentrations testées
Aucune substance	Contrôle	Matrice NP/NS simulée	100 % (v/v)
Sulfate d'albutérol	Bronchodilatateur bêta-adrénergique	Sulfate d'albutérol (5 mg/ml)	0,83 mg/ml (équivalent à 1 dose par jour)
Afrin	Spray nasal	Oxymétazoline, 0,05 %	15 % (v/v)
Milieu de transport universel BD	Milieus de transport	Sans objet	100 % (v/v)

ID de substance	Substance/Classe	Substance/ Ingrédient actif	Concentrations testées
Sang	Sang	Sang (humain)	2 % (v/v)
Écouvillon Copan Swab M	Milieux de transport	Sans objet	100 % (v/v)
FluMist quadrivalent	Vaccin	Virus de la grippe vivants atténués	6,7e-4 % (v/v)
			6,7e-6 % (v/v)
			6,7e-7 % (v/v)
Vaporisateur nasal de propionate de fluticasone	Corticostéroïde nasal	Propionate de fluticasone	5 µg/ml
Cellules mononucléaires de sang périphérique humain	Cellules humaines	CMSP	1x10 ⁶ cellules/ml
			0,5 x 10 ⁶ cellules/ml
			0,25 x 10 ⁵ cellules/ml
Ibuprofène	Anti-inflammatoire non stéroïdien	Ibuprofène 200 mg/comprimé	5 % m/v
Menthol	Pastilles pour la gorge, anesthésique et analgésique oraux	Benzocaïne, menthol	1,7 mg/ml
Mucine	Mucine	Protéine de mucine purifiée (glande sous-maxillaire porcine ou bovine)	0,1 % (m/v)
Mupirocine	Antibiotique, onguent nasal	Mupirocine (20 mg/g=2 %)	10 mg/ml
PHNY	Gouttes nasales	Phényléphrine, 1 %	15 % (v/v)
Remel M4RT	Milieux de transport	Sans objet	100 % (v/v)
Remel M5	Milieux de transport	Sans objet	100 % (v/v)
Sérum physiologique	Vaporisateur nasal de sérum physiologique	Chlorure de sodium (0,65 %)	15 % (v/v)
Tabac à priser	Tabac	Nicotine	1 % (m/v)
			0,5 % (m/v)
			0,25 % (m/v)
			0,1 % (m/v)
Tamiflu	Médicaments antiviraux	Zanamivir	7,5 mg/ml
Tobramycine	Antibactérien, systémique	Tobramycine	4 µg/ml
Zicam	Gel nasal	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, soufre (0,05 %)	15 % (m/v)
			7,5 % (m/v)
Zinc	Supplément au zinc	Gluconate de zinc	0,1 µg/ml

Les résultats de l'étude (Tableau 15) montrent que pour la plupart des cas, 8 réplicats sur 8 ont donné des résultats positifs pour chaque combinaison de virus et de substance testée et qu'aucune interférence n'a été observée. En présence de FluMist à 6,7e-4 % (v/v), des effets interférents ont été observés lors du test des souches de SARS-CoV-2, de VRS A et de VRS B.

Aucun effet inhibiteur n'a été observé lors de l'analyse de ces virus en présence de FluMist à 6,7e-6 % (v/v), à l'exception du RSV A/Long/MD/56. Pour le RSV A/Long/MD/56, l'effet inhibiteur n'a pas été observé lorsque la concentration de FluMist était encore réduite à 6,7e-7 % (v/v). En présence de CMSP humaines à 1×10^6 cellules/ml, des effets interférents ont été observés lors du test Flu B/Washington /2/2019. Aucun effet inhibiteur n'a été observé lorsque la concentration de CMSP était réduite à $2,5 \times 10^5$ cellules/ml. En présence de tabac à priser à 1 % (m/v), des effets interférents ont été observés lors des tests Flu A/California/07/2009 et Flu B/Washington/2/2019. Aucun effet inhibiteur n'a été observé lors du test des virus à une concentration de 0,1 % (m/v). En présence de Zicamat à 15 % (m/v), des effets interférents ont été observés lors du test des souches de grippe A, de grippe B et de VRS A. Aucun effet inhibiteur n'a été observé lors du test des virus en présence de Zicam à 7,5 % (m/v).

Tableau 15. Nombre de résultats corrects pour les cibles Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus testées en présence de substances potentiellement interférentes

Substance	Concentration testée	Nombre de résultats corrects/nombre de tests pour chaque virus et le contrôle sans virus											
		Contrôle sans virus	SARS-CoV-2/USA-WA-1	Grippe A/California/07/2009	Grippe A/Idaho/07/2018	Grippe A/HongKong/45/2019	Grippe A/Victoria/361/2011	Grippe B/Wisconsin/10/2016	Grippe B/Washington/02/2019	VRS A/2/Australia/61	VRS A/Long/MD/56	VRS B/9320/MA/77	VRS B WA/18537/62
Matrice NP/NS de contrôle simulée (aucune substance)	100 % (v/v)	32/32 ^a	24/24	24/24	16/16	16/16	24/24 ^b	24/24	32/32	32/32 ^b	32/32	24/24	24/24
Sulfate d'albutérol	0,83 mg/ml	16/16	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15 % (v/v)	16/16	8/8	8/8 ^b	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/9 ^c	8/8	8/8	8/8
Milieu de transport universel BD	100 % v/v	16/16	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8 ^b	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Sang	2 % (v/v)	16/16	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8 ^a	8/8	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8	8/8
Écouvillon Copan Swab M	100 % (v/v)	16/16	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
FluMist	6,7 % (v/v)	8/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
	6,7e-4 % (v/v)	Sans objet	7/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	0/8	0/8	2/8
	6,7e-6 % (v/v)	Sans objet	8/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	8/8	7/8	8/8 ^b
	6,7e-7 % (v/v)	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	8/8 ^a	Sans objet	Sans objet
Vaporisateur nasal de propionate de fluticasone	5 µg/ml	16/16	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8 ^{a b}	8/8	8/8 ^d	8/8	8/8 ^a	8/8

Substance	Concentration testée	Nombre de résultats corrects/nombre de tests pour chaque virus et le contrôle sans virus												
		Contrôle sans virus	SARS-CoV-2/USA-WA-1	Grippe A/California/07/2009	Grippe A/Idaho/07/2018	Grippe A/HongKong/45/2019	Grippe A/Victoria/361/2011	Grippe B/Wisconsin/10/2016	Grippe B/Washington/02/2019	VRS A/2/Australia/61	VRS A/Long/MD/56	VRS B/9320/MA/77	VRS B WA/18537/62	
Cellules mononucléaires de sang périphérique humain	1e6 cellules/ml	8/8	8/8	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8	8/8	8/8	8/8	6/8	8/8 ^b	8/8	8/8 ^b	8/8 ^b
	0,5e6 cellules/ml	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	7/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
	0,25e6 cellules/ml	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	8/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
Ibuprofène	5 % (m/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Menthol	1,7 mg/ml	16/16 ^a	8/8	8/8	8/8	8/8 ^a	8/8	8/8 ^b	8/8	8/8	8/8	8/8 ^b	8/8	8/8
Mucine	0,1 % (m/v)	16/16	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8 ^{a b}	8/8	8/8
Mupirocine	10 mg/ml	16/16	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15 % (v/v)	16/16	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
RemelM4RT	100 % (v/v)	16/16 ^a	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
RemelM5	100 % (v/v)	16/16	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Sérum physiologique	15 % (v/v)	16/16	8/8	8/8 ^a	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8 ^a
Tabac à priser	1 % (m/v)	8/8	8/8	6/8	8/8	8/8 ^b	8/8	8/8	8/8	4/8^b	8/8	8/8	8/8	8/8 ^e
	0,5 % (m/v)	Sans objet	Sans objet	7/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	3/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
	0,25 % (m/v)	Sans objet	Sans objet	8/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	7/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
	0,1 % (m/v)	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	8/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
Tamiflu	7,5 mg/ml	16/16 ^a	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramycine	4 µg/ml	16/16	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15 % (m/v)	16/16	8/8	7/8	8/8	8/8	8/8	8/8 ^a	5/8	7/8	8/8	8/8	8/8	8/8
	7,5 % (m/v)	Sans objet	Sans objet	8/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	8/8	8/8	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
Zinc	0,1 µg/ml	16/16	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

^a Un des réplicat a donné un résultat **PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)**. La série a été répétée avec succès pour obtenir le nombre requis de réplicats valides.

^b Un réplicat a donné un résultat **ERREUR (ERROR)**. La série a été répétée avec succès pour obtenir le nombre requis de réplicats valides.

- c L'un des 8 réplicats a donné un résultat **NÉGATIF pour la grippe B (Flu B NEGATIVE)**. Les signaux de vérification des sondes de la grippe B ont été réduits dans cet échantillon, ce qui suggère un problème avec la bille EZR. Le test a été répété et a donné un résultat positif pour la grippe B.
- d L'un des 8 réplicats testés a donné un résultat **INVALIDE (INVALID)**. La série a été répétée avec succès pour obtenir 8 réplicats valides.
- e Deux des 8 réplicats a donné un résultat **ERREUR (ERROR)**. Les 2 séries ont été répétées avec succès pour obtenir 8 réplicats valides.

GRAS :Résultats faux négatifs ou **NON VALIDES (INVALID)** indiquant une interférence de la substance.

20.8 Contamination par transfert

Une étude a été menée pour évaluer si les cartouches du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus indépendantes à usage unique empêchent le transfert des échantillons et des amplicons dans les échantillons négatifs testés immédiatement après des échantillons très fortement positifs dans le même module GeneXpert. L'échantillon négatif utilisé dans cette étude se composait d'une matrice d'écouvillons NP/NS simulée et l'échantillon positif se composait de concentrations élevées du virus de la grippe B et du SRAS-CoV-2 (Grippe B/Wisconsin/10/2016 à 1,0e6 DICT₅₀/ml et SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 inactivé à 1e4 copies/ml) ensemencés dans une matrice d'écouvillons nasopharyngés/nasaux négatifs. L'échantillon négatif a été testé sur un module GeneXpert au début de l'étude. Après le test initial de l'échantillon négatif, l'échantillon hautement positif a été traité dans le même module GeneXpert immédiatement suivi d'un autre échantillon négatif. Ceci a été répété 20 fois dans le même module, donnant lieu à 20 résultats positifs et 21 résultats négatifs pour le module. L'étude a été répétée en utilisant un deuxième module GeneXpert pour 40 échantillons positifs et 42 échantillons négatifs au total. Les 40 échantillons positifs ont été correctement rendus en **SARS-CoV-2 POSITIF (SARS-CoV-2 POSITIVE) ; Grippe A NÉGATIF (Flu A NEGATIVE) ; Grippe B POSITIF (Flu B POSITIVE) ; VRS NÉGATIF (RSV NEGATIVE)**. Les 42 échantillons négatifs ont été correctement rendus en **SARS-CoV-2 NÉGATIF (SARS-CoV-2 NEGATIVE) ; Grippe A NÉGATIF (Flu A NEGATIVE) ; Grippe B NÉGATIF (Flu B NEGATIVE) ; VRS NÉGATIF (RSV NEGATIVE)** avec le test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Aucune contamination par transfert des échantillons ou des amplicons n'a été observée dans cette étude.

20.9 Précision sur un seul site

La précision du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a été établie dans un seul site au moyen d'un panel de 9 échantillons comprenant un échantillon négatif, 4 faiblement positifs (environ 1,5 x LD) et 4 modérément positifs (environ 3 x LD). L'échantillon négatif contenait une matrice simulée sans microorganisme cible ni ARN cible. Les échantillons positifs ont été constitués à l'aide du NATrol SARS-CoV-2 inactivé (ZeptoMetrix, Buffalo, NY, numéro de référence NATSARS(COV2)-ST) et des virus en culture Grippe A/Idaho/07/2018, Grippe B/Wisconsin/10/2016, et VRS B/Wash/18537/62 dans une matrice NP/NS simulée.

Les analyses ont été réalisées sur 20 jours, en utilisant 1 lot de cartouches Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus dans 1 seul site avec 1 opérateur pour obtenir au total 80 observations par membre du panel (1 site x 1 opérateur x 1 lot x 20 jours x 2 séries x 2 réplicats = 80 observations par membre du panel). Les résultats de l'étude sont résumés dans le Tableau 16.

Tableau 16. Résumé des résultats de précision par membre du panel – % de concordance

Membre du panel	Concordance	% de concordance (IC à 95 %)
Négatif	80/80	100 % (95,4 % - 100 %)
SARS-CoV-2 Positif faible (~1,5 fois LD)	79/80	98,8 % (93,3 % – 99,8 %)
SARS-CoV-2 Positif modéré (~3 fois LD)	80/80	100 % (95,4 % - 100 %)
Grippe A Positif faible (~1,5 fois LD)	78/80	97,5 % (91,3 % - 99,3 %)

Membre du panel	Concordance	% de concordance (IC à 95 %)
Grippe A Positif modéré (~3 fois LD)	80/80	100 % (95,4 % - 100 %)
Grippe B Positif faible (~1,5 fois LD)	77/80	96,3 % (89,5 % - 98,7 %)
Grippe B Positif modéré (~3 fois LD)	80/80	100 % (95,4 % - 100 %)
VRS Positif faible (~1,5 fois LD)	78/80	97,5 % (91,3 % - 99,3 %)
VRS Positif modéré (~3 fois LD)	80/80	100 % (95,4 % - 100 %)

21 Références

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Consulté le 9 février 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Consulté le 3 mars 2020.
3. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
4. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Consulté le 19 mai 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Consulté le 14 mars 2013.
7. Acero-Bedoya, S., Wozniak, P. S., Sánchez, P. J., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *American journal of perinatology*, 36(S 02), S63-S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. *Jama*, 324(13), 1342-1343.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consulter l'édition la plus récente). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consulter l'édition la plus récente).
11. RÈGLEMENT (CE) n° 1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, liste des conseils de prudence, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE (modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006).
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 mars 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

22 Emplacements des sièges de Cepheid

Siège social

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Téléphone : + 1 408 541 4191
Fax : + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Siège européen

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Téléphone : + 33 563 825 300
Fax : + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Assistance technique

Avant de contacter le support technique de Cepheid, recueillir les informations suivantes :

- Nom du produit
- Numéro de lot
- Numéro de série de l'instrument
- Messages d'erreur (le cas échéant)
- Version logicielle et, le cas échéant, le « Service Tag » (numéro d'étiquette de service de l'ordinateur)

Support technique États-Unis

Téléphone : + 1 888 838 3222 E-mail : techsupport@cepheid.com

Support technique France

Téléphone : + 33 563 825 319 E-mail : support@cepheideurope.com

Les coordonnées de tous les bureaux du service support technique de Cepheid sont disponibles sur notre site Internet à l'adresse suivante : www.cepheid.com/en/support/contact-us.

24 Tableau des symboles

Symbole	Signification
	Numéro de référence
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Ne pas réutiliser
	N° de lot
	Consulter la notice d'utilisation
	Mise en garde
	Fabricant
	Pays de fabrication
	Quantité suffisante pour n tests
	Contrôle
	Date de péremption
	Limite de température
	Risques biologiques
	Utilisation uniquement sur ordonnance



Cepheid
 904 Caribbean Drive
 Sunnyvale, CA 94089
 USA

Téléphone : + 1 408 541 4191

Fax : + 1 408 541 4192



25 Historique des révisions

Description des modifications : Entre les versions Rév. A et Rév. B du manuel 302-9543-FR

But : Mise à jour de la notice d'utilisation en raison du changement de l'algorithme de l'ADF

Section	Description des modifications
10.1	Ajout d'avertissements et de précautions concernant l'eNAT et les amplicons.
16	Mise à jour des tableaux 1 et 2 pour s'aligner sur l'interprétation des résultats avec le changement de l'algorithme de l'ADF.
18	Mise à jour des limites.
20.1	Spécification du taux initial d'indéterminés et ajout du taux final d'indéterminés.
20.7	Mise à jour des tableaux en fonction des dernières données de l'étude soumises dans le rapport des substances potentiellement interférentes du test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.
20.9	Ajout de la précision sur un seul site.
25	Mise à jour du tableau Historique des révisions.