

1. Domaine d'application

Le test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag est un immunodosage chromatographique rapide pour la détection qualitative des antigènes du SARS-CoV-2, de la grippe A et B et du virus respiratoire syncytial (VRS) dans des échantillons nasopharyngés sur écouvillon de personnes suspectées d'être infectées par le SARS-CoV-2/la grippe/le VRS, en association avec les symptômes cliniques et les résultats d'autres tests de laboratoire. Le test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag est réservé au diagnostic *in vitro* professionnel. Pour un usage en laboratoire et près du patient par des professionnels de la santé uniquement. Non destiné à l'autodiagnostic.

2. Introduction et signification clinique

La COVID-19 (*Coronavirus disease*) est une maladie causée par le virus du SARS-CoV-2. Elle est très contagieuse et se propage rapidement. La COVID-19 provoque le plus souvent des symptômes respiratoires qui s'apparentent à un rhume, une grippe ou une pneumonie. La COVID-19 n'affecte pas seulement les poumons et les voies respiratoires.

La grippe est une infection virale aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures qui se caractérise par la fièvre, des frissons et une sensation générale de faiblesse et de douleur musculaire, ainsi que des maux de tête et des douleurs abdominales d'intensité variable.

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus respiratoire très répandu qui provoque généralement des symptômes légers, semblables à ceux d'un rhume. La plupart des personnes se rétablissent en une ou deux semaines, mais le VRS peut être grave. Les nourrissons et les adultes âgés sont plus susceptibles de développer des symptômes graves du VRS et d'être hospitalisés. Des vaccins sont disponibles pour protéger les personnes âgées contre une évolution grave du VRS. Il existe également des mesures préventives pour protéger les nourrissons et les jeunes enfants contre les symptômes graves du VRS.

3. Principe du test

Le test NADAL® SARS-CoV-2 Ag comporte une ligne d'anticorps anti-SARS-CoV-2 dans la zone de test « T » et une ligne d'anticorps IgG anti-souris dans la zone de contrôle « C ». Lorsqu'un échantillon extrait est placé dans le puits de dépôt, il réagit avec les anticorps marqués pour former des complexes. Le mélange migre ensuite par capillarité le long de la membrane et interagit avec les anticorps anti-SARS-CoV-2 immobilisés dans la zone de test « T ». Si l'échantillon contient des antigènes du SARS-CoV-2, une ligne de test rouge « T » apparaît, indiquant un résultat positif pour les antigènes du SARS-CoV-2. Dans le cas contraire, le résultat du test doit être considéré comme négatif. La cassette de test contient également une ligne de contrôle « C », qui doit devenir rouge pour valider le résultat du test. Si la ligne de contrôle « C » n'apparaît pas, le résultat du test doit être considéré comme non valide, même si la ligne de test « T » apparaît.

Le test NADAL® Influenza A+B Ag comporte d'une ligne d'anticorps anti-influenza A dans la zone de test « A », d'une ligne d'anticorps anti-influenza B dans la zone de test « B » et d'une ligne d'anticorps IgG anti-souris dans la zone de contrôle « C ». Lorsqu'un échantillon extrait est placé dans le puits de dépôt, il réagit avec les anticorps marqués pour former des

complexes. Le mélange migre ensuite par capillarité le long de la membrane et interagit avec les anticorps anti-influenza A et anti-influenza B immobilisés dans les zones de test correspondantes. Si l'échantillon contient des antigènes influenza A ou influenza B, une ligne de test rouge apparaît, indiquant la présence d'antigènes influenza A ou influenza B. Dans le cas contraire, le résultat du test doit être considéré comme négatif. Le test contient également une ligne de contrôle « C », qui doit devenir rouge pour valider le résultat du test. Si la ligne de contrôle « C » n'apparaît pas, le résultat du test doit être considéré comme non valide, même si la ligne de test apparaît.

Le test NADAL® RSV Ag comporte une ligne d'anticorps anti-VRS dans la zone de test « T » et une ligne d'anticorps IgG anti-souris dans la zone de contrôle « C ». Lorsqu'un échantillon extrait est placé dans le puits de dépôt, il réagit avec les anticorps marqués pour former des complexes. Le mélange migre ensuite par capillarité le long de la membrane et interagit avec les anticorps anti-VRS immobilisés dans la zone de test « T ». Si l'échantillon contient des antigènes du VRS, une ligne de test rouge apparaît, indiquant la présence d'antigènes du VRS. Dans le cas contraire, le résultat du test doit être considéré comme négatif. Le test contient également une ligne de contrôle « C », qui doit devenir rouge pour valider le résultat du test. Si la ligne de contrôle « C » n'apparaît pas, le résultat du test doit être considéré comme non valide, même si la ligne de test apparaît.

4. Réactifs et matériels fournis

- 20 cassettes de test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag
- Matériel fourni selon 93/42/CEE :
En raison d'éventuelles pénuries de produits médicaux accessoires, le fabricant de l'écouvillon est susceptible de changer. Les écouvillons joints proviennent donc de l'un des fabricants énumérés ci-dessous.

a) 20 écouvillons stériles, CE 0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No. 339 Beihai West Road, Haimen, 226100
Jiangsu, P.R. China (représentant UE autorisé :
WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business
Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE,
Northern Ireland)

b) 20 écouvillons stériles, CE 0197



Hangzhou Yiguoren Biotechnology Co. Ltd., Room
201, Building 5, No. 360, Tianmushanxi Road,
Yuhang Street, Yuhang District, Hangzhou, 311100
Zhejiang, China (Représentant UE autorisé :
Schokoladenring 13, 65795 Hattersheim am Main,
Germany)

- 20 tubes d'extraction avec solution d'extraction « Extraction solution » (env. 600µL chacun) *
- 20 bouchons compte-gouttes
- 1 support pour tube de réactif
- 1 notice d'utilisation

*contient le conservateur suivant : ProClin™ 300 : <0,03 %.

Selon le règlement européen n° 1272/2008, le CLP, aucun étiquetage de danger n'est requis pour le ProClin™ 300, les concentrations étant inférieures au seuil fixé de < 0,03 %.

5. Matériel supplémentaire nécessaire

- Chronomètre

6. Conservation et stockage des réactifs

Les kits de test doivent être stockés dans un endroit frais et sec, entre 2°C et 30°C. À tenir à l'écart de la lumière. Si les kits de test sont exposés à des températures et/ou à une humidité en dehors des conditions spécifiées, les résultats peuvent être erronés. Ne pas congeler. Utiliser les kits de test à des températures comprises entre 15° et 30°C. Utiliser les kits de test dans un environnement avec un taux d'humidité compris entre 10 et 90 %. Ne pas utiliser les kits de test après expiration de la date de péremption (imprimée sur l'emballage et la boîte).

Remarque : toutes les dates d'expiration sont imprimées au format année-mois-jour. 2022-06-18 correspond au 18 juin 2022.

7. Avertissements et précautions

- Test réservé au diagnostic *in-vitro*.
- Lire l'intégralité de la notice d'utilisation avant de réaliser le test. Le non-respect de la notice d'utilisation peut entraîner des résultats de tests incorrects.
- Ne pas ouvrir l'emballage scellé avant d'être prêt à effectuer le test.
- Ne pas utiliser de tests périmés.
- Amener tous les réactifs à température ambiante (entre 15°C et 30°C) avant utilisation.
- Ne pas utiliser les composants d'autres kits de test pour remplacer les composants de ce kit de test.
- Porter des vêtements de protection et des gants à usage unique lors de la manipulation des réactifs du kit et des échantillons cliniques. Se laver soigneusement les mains après avoir effectué le test.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans les zones de manipulation des échantillons et des réactifs du kit.
- Éliminer tous les échantillons et matériaux utilisés pour réaliser le test comme des déchets biologiques dangereux.

8. Recueil et préparation des échantillons

Considérer tout matériel d'origine humaine comme infectieux et le traiter conformément aux procédures standard de sécurité biologique.

Prélèvement de l'échantillon :

Utiliser l'écouvillon nasopharyngé fourni dans le kit de test. Il est important de prélever le plus de sécrétions possible. Pour prélever un échantillon nasopharyngé sur écouvillon, insérer délicatement un écouvillon stérile dans la narine qui présente le plus de sécrétions lors du contrôle visuel. Maintenir l'écouvillon près de la partie inférieure du septum nasal tout en le poussant doucement vers la partie postérieure du nasopharynx. Tourner l'écouvillon plusieurs fois, puis le retirer du nasopharynx.

9. Procédure du test

Amener tous les tests et solutions d'extraction à température ambiante (entre 15°C et 30°C) avant la réalisation du test.

1. Ouvrir la solution d'extraction (dans le tube fermé).
2. Prélever l'échantillon comme décrit dans la section « Recueil et préparation des échantillons ».



3. Introduire l'écouvillon contenant l'échantillon prélevé dans le tube d'extraction rempli de solution d'extraction. Tourner l'écouvillon 5 fois en appuyant l'extrémité de l'écouvillon contre le fond et la paroi du tube d'extraction.

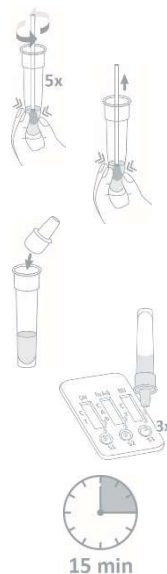
4. Retirer l'écouvillon tout en comprimant la paroi du tube afin d'extraire le liquide de l'écouvillon. Essayer d'extraire le plus de liquide possible. Éliminer l'écouvillon usagé comme un déchet biologique dangereux.

5. Fixer un bouchon compte-gouttes sur le tube.

6. Retirer une cassette de test de son emballage scellé et la placer sur une surface propre et plane.

7. Déposer respectivement 3 gouttes de l'échantillon extrait dans chaque puits de dépôt. Éviter la formation de bulles d'air.

8. Interpréter le résultat du test après 15 minutes. Ne plus interpréter le résultat du test après 20 minutes.



10. Interprétation des résultats

Pour le SARS-CoV-2 :

Résultat positif :

La ligne de contrôle (C) et la ligne de test (T) apparaissent toutes les deux.



Résultat négatif :

Seule la ligne de contrôle (C) apparaît, aucune ligne n'apparaît dans la zone de test (T).



Résultat non valide :

La ligne de contrôle (C) n'apparaît pas, ce qui indique que le test n'est pas valide, que la ligne de test (T) apparaisse ou non. Prélever à nouveau un échantillon et répéter le test avec une nouvelle cassette.



Pour influenza A+B

Résultats positifs :

Positif aux antigènes influenza A :

La ligne de contrôle (C) et la ligne de test influenza A (A) apparaissent toutes deux, tandis que la ligne de test influenza B (B) n'apparaît pas.



Positif aux antigènes influenza B :

La ligne de contrôle (C) et la ligne de test influenza B (B) apparaissent toutes deux, tandis que la ligne de test influenza A (A) n'apparaît pas.



Positif aux antigènes influenza A et B :

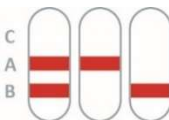
Les 3 lignes apparaissent, notamment la ligne de contrôle (C) et les lignes de test influenza A (A) et influenza B (B).

**Négatif :**

Seule la ligne de contrôle (C) apparaît, aucune ligne n'apparaît dans les zones de test (A) et (B). Cela signifie que le résultat du test est négatif aussi bien pour les antigènes influenza A que pour les antigènes influenza B.

**Non valide :**

La ligne de contrôle (C) n'apparaît pas, ce qui indique que le test n'est pas valide, que la ligne de test influenza A ou influenza B apparaisse ou non. Prélever à nouveau un échantillon et répéter le test avec une nouvelle cassette.

**Pour le VRS :****Résultat positif :**

La ligne de contrôle (C) et la ligne de test (T) apparaissent toutes les deux.

**Résultat négatif :**

Seule la ligne de contrôle (C) apparaît, aucune ligne n'apparaît dans la zone de test (T).

**Résultat non valide :**

La ligne de contrôle (C) n'apparaît pas, ce qui indique que le test n'est pas valide, que la ligne de test (T) apparaisse ou non. Prélever à nouveau un échantillon et répéter le test avec une nouvelle cassette.

**11. Contrôle qualité**

Le test comprend des contrôles de procédure internes.

Une ligne colorée apparaissant dans la zone de contrôle (C) est considérée comme un contrôle interne. Cette ligne de contrôle de procédure indique que la membrane est suffisamment imbibée et que l'intégrité fonctionnelle de la cassette de test est préservée. Aucun standard de contrôle n'est fourni avec ce kit de test. Il est cependant recommandé de tester des contrôles positifs et négatifs conformément aux *Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)* afin de confirmer la procédure de test et de vérifier la bonne performance du test.

12. Limites du test

- Le test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag est réservé au diagnostic *in-vitro* et ne doit pas être réutilisé.
- Le test utilisé doit être traité comme un matériel potentiellement infectieux et éliminé de manière appropriée.
- Le kit de test doit être protégé de la lumière directe du soleil, de l'humidité et de la chaleur.
- Avant utilisation, vérifier que le kit de test ne soit pas endommagé et contrôler la date de péremption.

- Le volume de l'échantillon peut affecter la précision du résultat du test. Un volume d'échantillon imprécis peut entraîner un résultat faussement positif ou négatif.
- Les résultats des tests doivent être évalués en relation avec les autres données cliniques qui sont à la disposition du médecin.
- Des résultats de test positifs n'excluent pas des infections simultanées avec d'autres agents pathogènes.
- Les valeurs prédictives positives et négatives dépendent fortement de la prévalence. La prévalence locale doit être prise en compte lors de l'interprétation des résultats des tests de diagnostic.
- Une grande prudence est requise lors du prélèvement d'échantillons nasopharyngés sur écouvillon chez les enfants.
- Les composants de différents lots ne doivent pas être combinés entre eux.

13. Performance du test**Performance clinique****Sensibilité et spécificité diagnostiques**

Au total, 362 échantillons ont été testés avec le test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag. Ces échantillons ont été prélevés par écouvillonnage nasopharyngé chez des patients symptomatiques. La performance du test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag a été comparée à celle d'un test moléculaire disponible sur le marché.

Tableau 1 : performance pour le SARS-CoV-2 du test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag par rapport à un test PCR.

		PCR		
Test NADAL® SARS-CoV-2/ Influenza A+B/RSV Ag (pour le SARS-CoV-2)		Positif	Négatif	Total
	Positif	102	1	103
	Négatif	4	255	259
	Total	106	256	362

Sensibilité diagnostique : 96,23 % (102/106, IC 95 %, 90,70% - 98,52 %)

Spécificité diagnostique : 99,61 % (255/256, IC 95 %, 97,82 % - 99,93 %)

Concordance totale : 98,62 % (357/362, IC 95 %, 96,81 % - 99,41 %)

Tableau 2 : performance pour Influenza A du test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag par rapport à un test PCR.

		PCR		
Test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag (pour Influenza A)		Positif	Négatif	Total
	Positif	55	4	59
	Négatif	3	300	303
	Total	58	304	362

Sensibilité diagnostique : 94,83 % (55/58, IC 95 %, 85,86 % - 98,23 %)

Spécificité diagnostique : 98,68 % (300/304, IC 95 %, 96,67 % - 99,49 %)

Concordance totale : 98,07 % (355/362, IC 95 %, 96,06 % - 99,06 %)

Tableau 3 : performance pour Influenza du test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag par rapport à un test PCR.

		PCR		
Test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag (pour Influenza B)		Positif	Négatif	Total
	Positif	32	5	37
	Négati	1	324	325
	Total	33	329	362

Sensibilité diagnostique : 96,97 % (32/33, IC 95 %, 84,68 % - 99,46 %)

Spécificité diagnostique : 98,48 % (324/329, IC 95 %, 96,49 % - 99,35 %)

Concordance totale : 98,34 % (356/362, IC 95 %, 96,43 % - 99,24 %)

Tableau 4 : performance pour le VRS du test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag par rapport à un test PCR.

		PCR		
Test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag (pour le VRS)		Positif	Négatif	Total
	Positif	111	2	113
	Négatif	2	247	249
	Total	113	249	362

Sensibilité diagnostique : 98,23 % (111/113, IC 95 %, 93,78 % - 99,51 %)

Spécificité diagnostique : 99,20 % (247/249, IC 95 %, 97,12 % - 99,78 %)

Concordance totale : 98,90 % (358/362, IC 95 %, 97,19 % - 99,57 %)

Performances analytiques

Seuil de détection

Type de virus / sous-type	Concentration
SARS-CoV-2	75,5 TCID ₅₀ /mL
Influenza A (H1N1)	1320 TCID ₅₀ /mL
Influenza A (H3N2)	568 TCID ₅₀ /mL
Influenza B (lignée Victoria)	1540 TCID ₅₀ /mL
Influenza B (lignée Yamagata)	2180 TCID ₅₀ /mL
VRS	93,6 TCID ₅₀ /mL

Plage de mesure

Aucun effet prozone n'a été observé lors des tests concernant le SARS-CoV-2 (jusqu'à $1,51 \times 10^5$ TCID₅₀/mL), Influenza A (jusqu'à $5,68 \times 10^7$ TCID₅₀/mL, Influenza B (jusqu'à $4,36 \times 10^7$ TCID₅₀/mL) et le VRS (jusqu'à $1,17 \times 10^5$ TCID₅₀/mL).

Réaction croisée

Aucune réactivité croisée avec les agents pathogènes à réaction croisée potentielle suivants n'a été observée lors des tests effectués avec le test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag : Influenza A, Influenza B, Adénovirus, Virus respiratoire Syncytial, Coronavirus, MERS-Coronavirus, Virus parainfluenza, Rhinovirus A16, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Métapneumovirus humain*, *Entérovirus*, *Haemophilus influenza*, *Candida albicans*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pneumocystis jirovecii*, pooling de lavages nasaux humains.

Le test NADAL® SARS-CoV-2 Ag peut présenter une réaction croisée avec le SARS-CoV-1, qui a causé l'épidémie de SARS en 2002-2004.

Substances interférentes

Les substances suivantes n'ont montré aucune interférence avec le test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag :

Médicaments antiviraux : Zanamivir, Oseltamivir, Artéméthér/Luméfántrine, Doxycycline hyclate, Quinine, Lamivudine, Ribavirine, Daclatasvir.

Échantillons prélevés dans les voies respiratoires : mucine de glandes sous-maxillaires bovines, type I-S ; sang humain anticoagulé à l'EDTA ; Biotine.

Sprays ou gouttes nasales : Neosynéphrine® (Phényléphrine), spray nasal Afrin® (Oxymétazoline), spray nasal avec solution saline.

Remèdes homéopathiques pour soulager les allergies : produit homéopathique Zicam® Allergy Relief Nasal Gel, Cromogliclate de sodium, Olopatadine hydrochloride.

Médicaments anti-inflammatoires : Paracétamol (acétaminophène), Acide acétylsalicylique, Ibuprofène.

Antibiotiques : Mupirocine, Tobramycine, Érythromycine, Cyproflaxine.

Précision

Répétabilité

La répétabilité a été déterminée en testant 20 reproductions d'échantillons avec 3 lots de tests NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag. Le test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag a indiqué une répétabilité admissible.

Reproductibilité

La reproductibilité a été déterminée en testant 5 reproductions d'échantillons. Les tests ont été réalisés sur 5 jours, par 5 opérateurs, avec 3 lots de tests NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag, sur 3 sites différents. Le test NADAL® SARS-CoV-2/Influenza A+B/RSV Ag a indiqué une reproductibilité admissible.

14. Bibliographie

- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, Nat Rev Microbiol 2019; 17:181-192.
- Su S, Wong G, Shi W, et al, Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, Trends Microbiol 2016; 24:490-502.
- Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, Adv Virus Res 2011; 81:85-164.
- Murphy, B.R., and R.G. Webster, 1996, Orthomyxoviruses, pp.1397-1445. In: Fields, Virology, 3rd edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIH, Washington, DC (1999).
- CDC website: <http://www.cdc.gov/flu/>
- Anne Moscona. Neuraminidase Inhibitors for Influenza, 2005. The New England Journal of Medicine, 353 (13):1363-1373.
- Chanock, R.M., and L. Findberg. 1957. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. Am. J. Hyg. 66: 291-300.
- Chanock, R.M., H.W. Kim, A.J. Vargosko, A. Deleva, K.M. Johnson, C. Cumming, and R.H. Parrott. 1961. Respiratory syncytial virus. I. Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. J. Am. Med. Assoc. 176: 647-653.
- Hall, C.B., R.G. Douglas, and J.M. Geiman. 1976. Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. J. Pediatr. 89: 1443-1447.
- Hall, C.B., J.T. McBride, E.E. Walsh, D.M. Bell, C.L. Gala, S. Hildreth, L.G. Teneyck, and W.W.J. Hall. 1983. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial virus infection. N.Engl. J. Med. 308: 1443-1447.
- Taber, L.H., Knight, B.E. Gilbert, H.W. McClung, S.Z. Wilson, H.J. Norton, J.M. Thurston, W.H. Gordon, R.L. Atmar and W.R. Schlaudt. 1983. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. Pediatrics 72: 613-618.
- Ahluwalia, G.J. Embree, P. McNicol, B.Law, and G.W. Hammond. 1987. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. J.Clin. Microbiol. 257: 763-767.

Rev. 1, 2023-12-13 EB