

Pour le diagnostic *in vitro*
À utiliser avec le BD MAX™ System

P0228(10)
2020-11
Français



APPLICATION

Le test BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (tuberculose multirésistante, MDR-TB), exécuté sur le BD MAX System, est un test diagnostique qualitatif *in vitro* automatisé, conçu pour la détection directe de l'ADN du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) dans des produits de crachats bruts ou concentrés, préparés à partir de crachats provoqués ou expectorés. Dans les échantillons dans lesquels l'ADN de MTBC est détecté, le test BD MAX MDR-TB détecte également les mutations du gène *rpoB* associé à une résistance à la rifampicine, ainsi que les mutations du gène *katG* et de la région régulatrice du gène *inhA*, tous deux associés à une résistance à l'isoniazide.

Le test utilise une amplification en chaîne par polymérase (PCR) en temps réel pour l'amplification des cibles d'ADN spécifiques et des sondes d'hybridation spécifiques à la cible fluorogénique afin de détecter l'ADN de MTBC, ainsi que l'ADN associé aux mutations des gènes *rpoB* et *katG* et de la région régulatrice du gène *inhA*, associés à une souche de TB multirésistante.

Le test BD MAX MDR-TB est conçu pour être utilisé avec des échantillons prélevés sur des patients présentant une suspicion clinique de tuberculose (TB) et n'ayant pas encore reçu de traitement antituberculeux ou moins de trois jours de traitement au cours des six derniers mois. Ce test est conçu pour faciliter le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Il doit être utilisé parallèlement à des résultats cliniques et à d'autres résultats de laboratoire.

RÉSUMÉ ET EXPLICATION DE LA MÉTHODE

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse provoquée par les espèces du complexe *M. tuberculosis* (MTBC). Elle demeure un problème de santé mondial majeur, avec 10,4 millions de cas diagnostiqués et 1,7 million de décès par an.¹ Menace permanente, la tuberculose multirésistante (TB-MR) représente une forme plus compliquée de la maladie en raison de sa résistance à la rifampicine (RIF) et à l'isoniazide (INH).¹ En 2016, 600 000 nouveaux cas présentaient une résistance à la rifampicine (TB-RIF), le traitement de première intention le plus efficace. 490 000 de ces nouveaux cas présentaient une TB multirésistante (TB-MR).¹ En 2016, l'OMS a publié de nouvelles recommandations de dépistage de la TB requérant de faire appel aux tests moléculaires rapides de détection de la TB-MR.² Il est essentiel de détecter rapidement et précisément le MTBC et les formes résistantes afin d'identifier et de traiter correctement les patients présentant cette pathologie, mais aussi de diminuer le taux de décès et d'enrayer la propagation de la TB.³ Le test BD MAX MDR-TB fournit un résultat intégré pour la MTBC (cibles génomiques multicopies IS6110 et IS1081, ainsi qu'une cible génomique monocopie), les résistances à la RIF (codons 507-533 de RRDR) et à l'INH (région régulatrice du gène *inhA* et codon 315 du gène *katG*), et automatise le processus d'analyse, tout en limitant les interventions de l'opérateur à compter du moment où l'échantillon est placé sur le système BD MAX et jusqu'à la mise à disposition des résultats. Le test BD MAX MDR-TB réalisé sur le système BD MAX peut fournir des résultats pour 24 échantillons en moins de 4 heures, contrairement aux méthodes de culture et aux tests de résistance médicamenteuse traditionnels, qui peuvent durer des semaines.

PRINCIPES DE LA MÉTHODE

Des crachats bruts ou des produits de crachats concentrés préparés à partir de crachats obtenus par expectoration spontanée ou provoquée sont recueillis auprès des sujets et envoyés au laboratoire dans un récipient étanche de prélèvement. Une dilution de l'échantillon est préparée dans le récipient de prélèvement avec une solution BD MAX STR, de sorte que le rapport final STR/échantillon est de 2 pour 1. Le récipient de prélèvement est ensuite agité 10 fois, incubé à température ambiante pendant 5 minutes et agité de nouveau 10 fois vigoureusement. L'échantillon traité avec la solution BD MAX STR est ensuite incubé pendant 25 minutes à température ambiante. À l'aide d'une BD MAX Transfer Pipet (Pipette de transfert), 2,5 ml d'échantillon traité par STR sont transférés dans un BD MAX MDR-TB Sample Tube (Tube échantillon) étiqueté. Le BD MAX MDR-TB Sample Tube est refermé à l'aide d'un capuchon avec septum et transféré dans le système BD MAX. Une fois la liste de travail créée et l'échantillon chargé sur l'instrument BD MAX, avec la BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip (Barrette réactive unitarisée) et la PCR Cartridge (carte PCR), la série est lancée et aucune intervention de l'opérateur n'est requise. Le système BD MAX automatise la préparation de l'échantillon, ainsi que la lyse de l'organisme cible, l'extraction et la concentration d'ADN, la réhydratation des réactifs et l'amplification et la détection de séquences d'acide nucléique cible en utilisant une PCR en temps réel. Le système BD MAX interprète automatiquement le signal. Le test comprend également un contrôle de traitement de l'échantillon qui est présent dans le tube d'extraction et soumis aux étapes d'extraction, de concentration et d'amplification. Le contrôle du traitement de l'échantillon surveille la présence de substances potentiellement inhibitrices, ainsi que les dysfonctionnements du système ou du réactif.

Le système BD MAX utilise une combinaison de réactifs et de chaleur pour lyser les cellules et extraire l'ADN. Les acides nucléiques libérés sont capturés sur des billes magnétiques d'affinité. Les billes, avec les acides nucléiques liés, sont lavées et les acides nucléiques sont élués par chauffage dans le tampon d'élution. L'ADN élué est neutralisé et transféré dans des tubes de Master Mix (mélange réactionnel) pour réhydrater les réactifs de PCR. Après la réhydratation, le système BD MAX dépose un volume fixe de solution prête pour la PCR dans la BD MAX PCR Cartridge. Les microvalves de la BD MAX PCR Cartridge sont scellées par le système avant de commencer la PCR pour contenir le mélange d'amplification, empêchant ainsi l'évaporation et la contamination de l'amplicon.

Les cibles d'ADN amplifiées sont détectées par des sondes d'hydrolyse (TaqMan®), marquées à une extrémité par un colorant fluorescent (fluorophore) et à l'autre extrémité par un fragment inhibiteur. Les sondes marquées avec différents fluorochromes servent à détecter l'ADN du complexe *M. tuberculosis*, la résistance à la rifampicine, la résistance à l'isoniazide et les amplicons du contrôle du traitement de l'échantillon dans les cinq canaux optiques différents du système BD MAX. La détection de la résistance à la rifampicine utilise la chimie en détectant les mutations dans la région de 81 paires de base de RRDR du gène *rpoB*. La résistance à l'isoniazide est déterminée en détectant les mutations dans la région régulatrice du gène *inhA* et dans le gène *katG*. Le système BD MAX surveille ces signaux à chaque cycle et interprète les données à la fin du programme pour fournir les résultats finaux.

RÉACTIFS ET MATÉRIAUX

RÉF	Table des matières	Quantité
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) <i>Master Mix déshydraté pour PCR contenant les nucléotides, les sondes (0,006 % p/v) et amorces (0,01 % p/v) moléculaires spécifiques à la cible, ainsi qu'une enzyme de PCR (3 E-14 % p/v).</i>	24 tests (2 x 12 tubes)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) <i>Master Mix déshydraté pour PCR contenant les nucléotides, les sondes (0,006 % p/v) et amorces (0,008 % p/v) moléculaires spécifiques à la cible et au contrôle du traitement de l'échantillon, ainsi qu'une enzyme de PCR (3 E-14 % p/v).</i>	24 tests (2 x 12 tubes)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips <i>Unitized Reagent Strips (Barrettes réactives unitarisées) contenant un tampon de lavage avec 0,1 % v/v de Tween® 20 et 3,8 % v/v de Tween 80 (0,75 ml), un tampon d'élution (0,75 ml), un tampon de neutralisation avec 0,02 % v/v de Tween 20 (0,75 ml) et une solution de liaison avec 5 % de Triton® X-100 (0,75 ml) et des embouts de pipette jetables, nécessaires pour le traitement de l'échantillon et l'extraction de l'ADN.</i>	24 tests
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (E7) <i>Réactif d'extraction déshydraté contenant des billes magnétiques d'affinité à l'ADN (6,4 % w/v), des réactifs de protéase (6,7 % w/v) et le contrôle du traitement de l'échantillon</i>	24 tests (2 x 12 tubes)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube	24 tests (2 x 12 tubes)
	BD MAX™ Transfer Pipets	25
	Capuchons avec septum	25

ÉQUIPEMENT ET MATÉRIAUX REQUIS, MAIS NON FOURNIS

- BD MAX™ STR (Réactif de traitement de l'échantillon) (réf. BD 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (réf. BD 437519)
- Contrôles externes
- Blouse de laboratoire et gants jetables non poudrés
- Récipients pour déchets biomédicaux
- Chronomètre ou minuteur

Pour prélever les crachats bruts :

- Récipients secs, propres et étanches pour le prélèvement des crachats

MATÉRIAUX RECOMMANDÉS MAIS NON FOURNIS DANS LE KIT

- Néphélémètre
- Tubes stériles
- Billes de verre stériles de 3 à 5 mm
- Milieux de culture (bouillon MGIT™ ou 7H9)
- Middlebrook OADC
- Boîtes de gélose 7H10/7H11
- Sérum physiologique tamponné au phosphate
- Râpeaux de boîte
- Mélangeur vortex
- BD BBL™ MycoPrep™

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Danger



H312 Nocif par contact cutané.

H314 Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.

H315 Provoque une irritation cutanée.

H317 Peut provoquer une allergie cutanée.

H319 Provoque une sévère irritation des yeux.

H334 Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.

H335 Peut irriter les voies respiratoires.

H411 Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

H412 Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

P260 Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.

P261 Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.

P264 Se laver soigneusement après manipulation.

P272 Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail.

P273 Éviter le rejet dans l'environnement.

P280 Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.

P285 Lorsque la ventilation du local est insuffisante, porter un équipement de protection respiratoire.

P301+P330+P331 EN CAS D'INGESTION : Rincer la bouche. NE PAS faire vomir.

P312 Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.

P303+P361+P353 EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) : Enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau [ou se doucher].

P363 Laver les vêtements contaminés avant réutilisation.

P321 Traitement spécifique (voir l'étiquette).

P304+P340 EN CAS D'INHALATION : transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer.

P310 Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.

P305+P351+P338 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.

P302+P352 EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau/...

P333+P313 En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin.

P337+P313 Si l'irritation oculaire persiste : consulter un médecin.

P391 Recueillir le produit répandu

P405 Garder sous clef.

P403+P233 Stocker dans un endroit bien ventilé. Maintenir le récipient fermé de manière étanche.

P501 Éliminer le contenu/récipient dans une installation de traitement et d'élimination appropriée conformément aux lois et réglementations en vigueur, et aux caractéristiques des produits au moment de l'élimination.

- Le test BD MAX MDR-TB est destiné au diagnostic *in vitro*.
- Pour des performances optimales, le test BD MAX MDR-TB doit être effectué dans les conditions environnementales de laboratoire suivantes : température de 18 °C à 28 °C et humidité relative de 20 à 80 %.
- Le test BD MAX MDR-TB est destiné à l'analyse des crachats bruts ou des produits de crachats concentrés préparés à partir de crachats obtenus par expectoration spontanée ou provoquée.
- Ne pas utiliser les réactifs et/ou le matériel après leur date d'expiration.
- Ne pas utiliser le kit si l'étiquette qui scelle la boîte extérieure est livrée déchirée.
- Ne pas utiliser les réactifs si les sachets de protection sont ouverts ou déchirés à l'arrivée.
- Ne pas utiliser les réactifs s'il n'y a pas de dessiccatif ou si le dessiccatif est ouvert dans les sachets de réactifs.
- Ne pas retirer le dessiccatif des sacs de réactifs.
- Refermer immédiatement les sacs de protection des réactifs avec la fermeture éclair après chaque utilisation. Retirer l'air des sachets avant de les refermer.
- Protéger les réactifs de la chaleur et de l'humidité. Une exposition prolongée à l'humidité peut affecter la performance du produit.
- Ne pas utiliser les réactifs si le sachet en aluminium est ouvert ou endommagé.

- Ne pas mélanger les réactifs provenant de sachets et/ou de kits et/ou de lots différents.
- Ne pas interchanger ni réutiliser les bouchons dès lors qu'ils ont été utilisés sur un tube contenant des échantillons traités par STR pour ne pas les contaminer et fausser alors les résultats.
- Ne pas réutiliser le BD MAX Sample Tube.
- Vérifier le remplissage des barrettes réactives unitarisées (s'assurer que les liquides sont au fond des réservoirs de réactif) (voir la figure 1).
- Vérifier les barrettes réactives unitarisées pour s'assurer que tous les embouts de pipette sont présents (voir la figure 1).
- Procéder avec prudence lors de l'utilisation de solutions chimiques afin de ne pas rendre difficile la lecture du code à barres des tubes de Master Mix et d'extraction.
- Une bonne technique de laboratoire est essentielle pour que ce test soit réussi. La haute sensibilité analytique de ce test exige de prendre un soin extrême pour préserver la pureté de tous les matériaux et des réactifs.
- Si d'autres tests de PCR sont effectués dans la même zone du laboratoire, prendre soin de ne pas contaminer le kit BD MAX MDR-TB, les réactifs supplémentaires requis pour les tests et le système BD MAX. Toujours éviter la contamination microbienne et par désoxyribonucléase (DNase) des réactifs. Mettre des gants neufs avant de manipuler les réactifs et la carte.
- Pour éviter la contamination de l'environnement par des amplicons, ne pas briser la BD MAX PCR Cartridge après l'utilisation. Les scellés des BD MAX PCR Cartridges sont conçus pour empêcher la contamination.
- Le laboratoire doit régulièrement contrôler l'environnement afin de limiter les risques de contamination croisée.
- La réalisation du test BD MAX MDR-TB en dehors des intervalles de temps et de température recommandés pour le transport et la conservation des échantillons peut produire des résultats invalides. Les tests qui n'ont pas été réalisés dans les intervalles de temps et de température spécifiés doivent être répétés.
- D'autres contrôles peuvent être testés conformément aux directives ou aux exigences locales, régionales et/ou nationales ou aux organismes d'accréditation.
- Toujours manipuler les échantillons comme s'ils étaient infectieux et conformément aux protocoles de sécurité du laboratoire, tels que ceux décrits dans le document M29⁴ du CLSI et dans le document intitulé Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories⁵.
- Porter des vêtements de protection et des gants jetables pour manipuler tous les réactifs.
- Se laver soigneusement les mains après avoir réalisé le test.
- Ne pas pipeter avec la bouche.
- Ne pas fumer, boire ni manger dans les endroits où les échantillons ou réactifs de la trousse sont manipulés.
- Éliminer les réactifs non utilisés et les déchets conformément aux règlements nationaux et/ou locaux.
- Consulter le Manuel de l'utilisateur du système BD MAX⁸ qui contient des avertissements, des précautions et des protocoles supplémentaires.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les échantillons de crachats bruts prélevés doivent être conservés à une température comprise entre 2 °C et 35 °C pendant le transport, pendant 3 jours maximum. À protéger de toute exposition à une chaleur excessive.

Crachats bruts : les échantillons peuvent être conservés jusqu'à 168 heures supplémentaires (7 jours) entre 2 °C et 8 °C avant le traitement avec la solution STR.

Produits de crachats : les échantillons peuvent être conservés jusqu'à 168 heures (7 jours) entre 2 °C et 8 °C avant le traitement avec la solution STR.

Les échantillons traités avec la solution BD MAX STR peuvent être conservés entre 2 °C et 28 °C pendant 72 heures maximum.

Les BD MAX MDR-TB Sample Tubes préparés peuvent être conservés entre 2 °C et 28 °C pendant 72 heures maximum après le traitement STR.

Les composants du BD MAX MDR-TB sont stables entre 2 °C et 28 °C, jusqu'à la date d'expiration indiquée. Ne pas utiliser les composants au-delà de la date d'expiration.

Les BD MAX MDR-TB Master Mix and Extraction Tubes sont fournis dans des sacs scellés. Resceller immédiatement les sachets après ouverture pour protéger les produits de l'humidité. Les tubes de réactifs sont stables pendant un maximum de 14 jours entre 2 °C et 28 °C après avoir été ouverts puis rescellés dans le sac.

MODE D'EMPLOI

Prélèvement et transport des échantillons

Pour obtenir un échantillon adéquat, respecter rigoureusement la méthode de prélèvement d'échantillons. Le prélèvement et le transport de l'ensemble des échantillons doivent être mis en œuvre conformément aux recommandations des Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁶, du *Clinical Microbiology Procedures Handbook*⁶ ou du manuel des méthodes utilisées dans le laboratoire de l'utilisateur. Les patients doivent être en position assise ou debout pour le prélèvement des crachats bruts. Les patients doivent se rincer la bouche avant le prélèvement des crachats afin d'éliminer d'éventuels débris ou particules alimentaires. Des crachats bruts ou des produits de crachats concentrés préparés à partir d'échantillons de crachats obtenus par expectoration spontanée ou provoquée sont recueillis conformément à la méthode suivante :

REMARQUE : rejeter les échantillons comprenant de toute évidence des particules alimentaires ou d'autres particules solides.

1. Crachats bruts : prélever au moins 1 ml de crachat à l'aide d'un récipient étanche pour le prélèvement des crachats. Étiqueter le récipient et le transporter au laboratoire (se reporter à la section « Conservation et stabilité »).
2. Produits de crachats : décontaminer l'échantillon de crachat avec du NALC/NaOH conformément à la méthode de Kent et de Kubica⁷. Remettre le produit en suspension dans 2 ml (maximum) de tampon phosphate/eau à 67 mm. Étiqueter le récipient et le transporter au laboratoire (se reporter à la section « Conservation et stabilité »). Un volume minimum de 1 ml est nécessaire pour l'analyse réalisée avec le BD MAX MDR-TB.

Préparation de l'échantillon

REMARQUE : le test BD MAX MDR-TB ne peut être utilisé qu'avec le kit BD MAX STR. Les méthodes de traitement des crachats et des produits de crachats figurent dans la notice du kit BD MAX STR.

REMARQUE : un (1) tube de BD MAX STR, une (1) pipette de transfert, un (1) tube échantillon, un (1) capuchon avec septum, deux (2) Master Mix Tubes (un [E6] et un [E5]), un (1) tube d'extraction [E7] et une (1) barrette réactive unitarisée sont nécessaires pour chaque échantillon et chaque contrôle externe à analyser. Sortir le nombre requis de composants de leurs sachets ou boîtes de protection. Pour stocker les sachets ouverts de tubes de Master Mix ou d'extraction, retirer l'air et refermer les sachets avec la fermeture à glissière.

1. Apposer une étiquette avec un code à barres sur le BD MAX MDR-TB Sample Tube (bouchon transparent), avec l'identification d'échantillon appropriée. Ne pas masquer, écrire ou apposer une étiquette sur le code à barres 2D.
Pour chaque échantillon de crachat brut ou dépôt de crachat : (les étapes 2 à 7 décrivent l'utilisation du BD MAX STR [non fourni]. Pour plus d'informations, consulter la notice du BD MAX STR.)
2. Laisser l'échantillon s'équilibrer à température ambiante.
3. Ouvrir soigneusement le couvercle du récipient étanche de prélèvement de crachat en prenant soin de ne rien renverser.
4. Ouvrir soigneusement le tube de BD MAX STR et ajouter le volume requis de sorte que le rapport final de STR/échantillon soit de 2 pour 1.
5. Reboucher le récipient de prélèvement et agiter la solution vigoureusement (pas au vortex) 10 fois (une fois correspond à un mouvement du haut vers le bas et vice versa).
6. Incuber à température ambiante pendant 5 minutes et agiter de nouveau 10 fois vigoureusement.
7. Incuber l'échantillon traité avec le BD MAX STR pendant 25 minutes à température ambiante.
8. Retirer le bouchon du BD MAX MDR-TB Sample Tube et garder le bouchon rigide en cas de conservation de l'échantillon.
9. À l'aide de la pipette de transfert fournie, transférer 2,5 ml d'échantillon de crachat traité à la STR dans un BD MAX MDR-TB Sample Tube étiqueté. Vérifier à deux reprises que l'ID de l'échantillon figurant sur le BD MAX MDR-TB Sample Tube correspond à l'étiquette apposée sur le récipient du prélèvement.
10. Fermer le BD MAX MDR-TB Sample Tube à l'aide d'un bouchon avec septum bleu.
11. Préparer d'autres échantillons pour l'analyse en répétant les étapes 1 à 10, avant de manipuler d'autres échantillons.
12. Passer à la section « Utilisation du système BD MAX » pour procéder aux analyses du BD MAX MDR-TB sur le système BD MAX.

Utilisation du système BD MAX

REMARQUE : consulter le Manuel de l'utilisateur du système BD MAX⁸ où figurent des instructions détaillées (voir la section « Fonctionnement »).

REMARQUE : le test du kit BD MAX MDR-TB doit être exécuté immédiatement après le transfert de l'échantillon traité à la STR dans le tube d'échantillon mentionné ci-dessus (voir l'étape 9 de la section « Préparation de l'échantillon »).

1. Mettre le système BD MAX sous tension (si cela n'est pas déjà fait) et se connecter au système en entrant un <user name> (nom d'utilisateur) et un <password> (mot de passe).
2. Mettre de nouveaux gants avant de manipuler les réactifs et les cartes.
3. Retirer le nombre voulu de barrettes réactives unitarisées issues du kit BD MAX MDR-TB. Taper doucement chaque barrette réactive unitarisée sur une surface dure pour s'assurer que tous les liquides se trouvent au fond des tubes.
4. Retirer des sachets de protection le nombre voulu des tubes Extraction et Master Mix disponibles dans le kit BD MAX MDR-TB.
5. Retirer l'air et refermer rapidement les sachets avec la fermeture à glissière.
6. Pour chaque échantillon à tester, placer une (1) barrette réactive unitarisée sur le BD MAX System Rack (portoir du système), en commençant par la position 1 du portoir A.
7. Enclencher un (1) tube d'extraction (E7) (aluminium blanc) dans chaque barrette réactive unitarisée en position 1, comme l'indique la figure 1.
8. Enclencher un (1) BD MAX MDR-TB Master Mix tube (E6) (aluminium vert) dans chaque barrette réactive unitarisée à la position 2, comme indiqué à la figure 1.
9. Enclencher un (1) tube BD MAX MDR-TB Master Mix (E5) (aluminium bleu) dans chaque barrette réactive unitarisée à la position 4, comme indiqué à la figure 1.

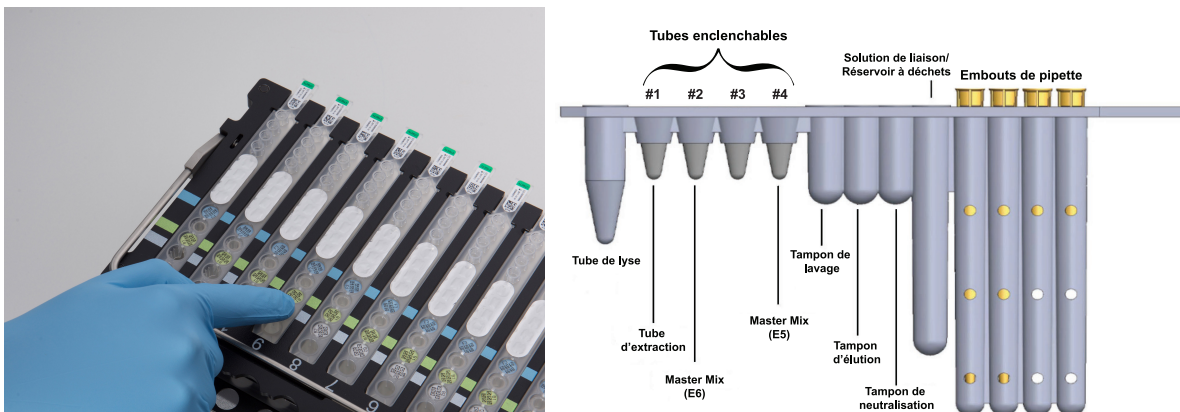


Figure 1 : Enclencher les BD MAX MDR-TB Extraction tubes et les BD MAX MDR-TB Master Mix tubes dans les barrettes réactives unitarisées.

10. Cliquer sur l'icône Exécuter, puis sur Inventaire. Saisir le numéro du lot du kit pour le kit BD MAX MDR-TB (pour la traçabilité du lot) soit en lisant le code à barres d'identification avec le lecteur, soit manuellement (sur le compartiment extérieur).

REMARQUE : répéter l'étape 10 pour chaque nouveau lot de kit utilisé.

11. Accéder à la liste de travail. Dans le menu déroulant, sélectionner <BD MAX MDR TB 70>.
12. Saisir l'ID du BD MAX MDR-TB Sample Tube, l'ID patient et le numéro d'examen (le cas échéant) dans la liste de travail, soit en lisant le code à barres avec le lecteur, soit manuellement.
13. Sélectionner le numéro de lot de kit (figurant sur le compartiment extérieur du kit BD MAX MDR-TB) dans le menu déroulant.
14. Répéter les étapes 11 à 13 pour les autres tubes échantillon.
15. Placer les tubes échantillon dans les BD MAX System Racks correspondant aux barrettes réactives unitarisées assemblées aux étapes 6 à 9.

REMARQUE : placer les tubes échantillon dans le portoir d'échantillons avec les étiquettes code à barres 1D orientées vers l'extérieur (pour faciliter la lecture des tubes échantillon lors de l'enregistrement des échantillons).

16. Placer le nombre de BD MAX PCR Cartridge(s) requis dans le système BD MAX (voir la figure 2) :
 - Chaque BD MAX PCR Cartridge peut accueillir jusqu'à 12 échantillons.
 - Le système BD MAX sélectionne automatiquement la position et la rangée sur la BD MAX PCR Cartridge pour chaque série. Les BD MAX PCR Cartridges peuvent être utilisées à plusieurs reprises jusqu'à ce que toutes les rangées aient été utilisées.
 - Pour optimiser l'utilisation des BD MAX PCR Cartridges, avec le mode d'échantillonnage 2000, sélectionner l'Assistant de série sous l'onglet Liste de travail pour procéder à l'attribution des rangées.
 - Consulter le Manuel de l'utilisateur du système BD MAX⁸ pour plus de détails.



Figure 2 : Chargement des BD MAX PCR Cartridges

17. Charger le ou les portoirs dans le système BD MAX (voir la figure 3).

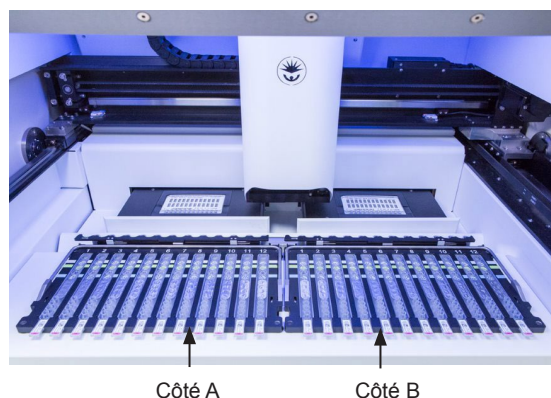


Figure 3 : Chargement du ou des portoirs dans le système BD MAX

18. Fermer le couvercle du système BD MAX et cliquer sur **<Start>** (Démarrer) pour lancer le traitement.

19. **À la fin de l'analyse, vérifier immédiatement les résultats ou conserver les tubes d'échantillon entre 2 °C et 28 °C jusqu'à 72 heures maximum après le traitement à la STR, jusqu'à ce que les résultats aient été vérifiés.**

REMARQUE : remplacer le capuchon avec septum par un bouchon rigide pour conserver l'échantillon.

REMARQUE : les BD MAX MDR-TB Sample Tubes préparés peuvent être conservés entre 2 °C et 28 °C pendant 72 heures maximum. Lorsqu'un résultat IND (Indéterminé), UNR (Non résolu) ou INC (Incomplet) est obtenu ou en cas d'erreur du contrôle externe, répéter le test à partir du tube échantillon préparé dans l'intervalle de temps préconisé (consulter la section « Mode opératoire de répétition du test »).

REMARQUE : en cas d'échec d'un contrôle externe, répéter le test de tous les échantillons en utilisant des contrôles externes fraîchement préparés (voir la section « Contrôle de qualité »).

CONTRÔLE DE QUALITÉ

Les protocoles du contrôle de qualité permettent de surveiller la performance du test. Les laboratoires doivent établir le nombre, le type et la fréquence des matériaux de contrôle de test conformément aux directives ou spécifications des règlements locaux, provinciaux et fédéraux et/ou aux réglementations nationales ou organismes d'accréditation, afin de contrôler l'efficacité de l'ensemble du processus analytique. Pour les directives générales de contrôle de qualité, l'utilisateur peut se reporter au document CLSI MM3⁹ et EP12¹⁰.

1. Les matériaux de contrôle externe ne sont pas fournis par BD. Les contrôles positifs et négatifs externes ne sont pas utilisés par le logiciel du système BD MAX à des fins d'interprétation des résultats des tests des échantillons. Les contrôles externes sont traités comme des échantillons de patient. La solution BD MAX STR est nécessaire pour préparer les contrôles externes. (Voir le tableau de la section « Interprétation des résultats » pour connaître l'interprétation des résultats des tests de contrôles externes.)
2. Un contrôle externe positif et un contrôle externe négatif doivent être analysés au minimum tous les jours jusqu'à obtention d'une validation de processus adéquate avec le système BD MAX dans chaque laboratoire. La réduction de la fréquence de test de contrôle doit être conforme aux réglementations applicables.
3. Le contrôle positif externe a pour but de surveiller l'occurrence d'anomalie de réactif importante. Le contrôle externe négatif sert à détecter la contamination du réactif ou de l'environnement (ou du transfert) par des acides nucléiques cibles.
4. Les souches de contrôle doivent être testées selon les directives ou les spécifications des règlements locaux ou nationaux ou des organismes d'accréditation, afin de vérifier l'efficacité de l'ensemble du processus analytique.
5. Différents types de contrôles externes sont recommandés pour permettre à l'utilisateur de sélectionner les plus adaptés au contrôle de qualité du laboratoire.
 - a. Les contrôles externes négatifs doivent contenir 2,5 ml de solution STR (2 volumes de STR pour 1 volume d'eau désionisée).
 - b. Contrôle positif externe : suspension de n'importe quel organisme du complexe *M. tuberculosis* vérifié acheté dans le commerce ou obtenu grâce à des méthodes d'isolement des cultures ou d'un échantillon précédemment caractérisé comme étant positif.

Si des organismes de contrôle sont utilisés :

- a. Cultiver l'organisme dans du bouillon 7H9 ou MGIT, complété d'OADC à 37 °C. Cultiver à une turbidité approximative de $\geq 0,5$ McFarland (généralement pendant 7 à 10 jours, mais cette durée peut être supérieure en fonction de la souche).
- b. Retirer la culture liquide par centrifugation réalisée pendant 10 minutes à 3 000 g.
- c. Remettre l'organisme en suspension dans du sérum physiologique tamponné au phosphate (PBS).
- d. Transférer la suspension dans un tube stérile contenant jusqu'à dix (10) billes de 3 à 5 mm. Mélanger la culture au vortex pendant environ 30 secondes.

- e. Laisser la suspension reposer pendant environ 5 minutes afin de permettre aux particules plus grosses d'atteindre le fond du tube.
 - f. Transférer la suspension dans un nouveau tube stérile, en évitant les agrégats au fond du tube et en préservant la turbidité à $\geq 0,5$ McFarland.
 - 1) Les dimensions du tube doivent être spécifiques au néphélomètre.
 - g. Effectuer des dilutions en série et placer l'organisme sur des boîtes de géloses (7H10 ou 7H11) afin de procéder à la quantification. Laisser les boîtes de gélose incubées à 37 °C pendant 2 à 4 semaines.
 - h. Au moment de la quantification de l'organisme, le diluer à une concentration de 1×10^5 UFC/ml dans du PBS.
 - 1) Une suspension peut être préparée pour la dilution finale, divisée en parties aliquotes de 300 µl, congelée et utilisée pour les tests de routine.
 - i. Ajouter 2,25 ml de solution STR (2 volumes de STR pour 1 volume d'eau désionisée) dans le tube échantillon.
 - j. Ajouter 250 µl de dilution finale au BD MAX MDR-TB Sample Tube et reboucher le tube avec un capuchon bleu avec septum.
 - k. Analyser le contrôle externe comme s'il s'agissait d'un échantillon patient, conformément à la méthode désignée dans la section « Utilisation du système BD MAX ».
6. Tous les contrôles externes doivent donner les résultats attendus (positif pour le contrôle externe positif, négatif pour le contrôle externe négatif) et aucun contrôle externe incorrect (résultats Non résolu ou Indéterminé). Consulter le tableau ci-dessous pour connaître les résultats acceptables pour le contrôle positif externe :

Organisme <i>M. tuberculosis</i> ou échantillon caractérisé	Résultats du test
Sensible à la RIF et sensible à l'INH	MTB détecté, résistance à la RIF NON détectée, résistance à l'INH NON détectée
Sensible à la RIF/Résistant à l'INH	MTB détecté, résistance à la RIF NON détectée, résistance à l'INH détectée
Résistant à la RIF/Sensible à l'INH	MTB détecté, résistance à la RIF détectée, résistance à l'INH NON détectée
Résistant à la RIF/Résistant à l'INH	MTB détecté, résistance à la RIF détectée, résistance à l'INH détectée

- a. Un contrôle externe négatif fournissant un résultat de test positif indique un événement de manipulation et/ou de contamination de l'échantillon. Vérifier la technique de manipulation des échantillons pour éviter les mélanges entre échantillons et/ou la contamination. Un contrôle positif externe fournissant un résultat négatif indique un problème de manipulation ou de préparation d'échantillon. Vérifier la technique de manipulation ou de préparation des échantillons.
- b. Un contrôle externe fournissant un résultat de test non résolu, indéterminé ou incomplet indique une erreur de réactif ou du système BD MAX. Vérifier la présence éventuelle d'erreur sur le moniteur du système BD MAX. Voir la section « Dépannage » du Manuel de l'utilisateur du système BD MAX® pour l'interprétation des codes d'avertissement et d'erreur. Si le problème persiste, utiliser les réactifs d'un sachet non ouvert ou utiliser un nouveau kit BD MAX MDR-TB.
- c. Chaque BD MAX MDR-TB Extraction Tube contient un contrôle de traitement d'échantillon qui est un plasmide contenant une séquence d'ADN cible synthétique. Le contrôle du traitement de l'échantillon est extrait, élué et amplifié avec l'ADN cible présent dans l'échantillon traité. Le contrôle du traitement de l'échantillon contrôle l'efficacité de la capture, du lavage et de l'élué de l'ADN pendant les étapes de traitement de l'échantillon, ainsi que l'efficacité de l'amplification et de la détection de l'ADN pendant l'analyse par PCR. Si le résultat du contrôle du traitement de l'échantillon n'est pas conforme aux critères d'acceptation, le résultat de l'échantillon sera signalé comme Non résolu. Tous les résultats de test positifs (« MTB détecté ») seront toutefois rapportés. Refaire les échantillons dont le résultat est rapporté comme étant non résolu conformément à la section « Mode opératoire de répétition du test » ci-dessous.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les résultats sont disponibles dans l'onglet **<Results>** (Résultats) de la fenêtre **<Results>** (Résultats) du moniteur du système BD MAX. Le logiciel du système BD MAX interprète automatiquement les résultats de test. Les résultats sont rapportés pour chaque analyte et pour le contrôle de traitement de l'échantillon. Un résultat de test peut être appelé MTB détecté, MTB faiblement POS, MTB NON détecté, Résistance à la RIF détectée, Résistance à la RIF NON détectée, Résistance à la RIF NON RAPPORTABLE, Résistance à l'INH détectée (*Mut katG NON détectée ; Mut katG détectée ; Mut inhApr NON détectée ; Mut inhApr détectée également rapportées*), Résistance à l'INH NON détectée, Résistance à l'INH NON RAPPORTABLE ou UNR (non résolu) en fonction du statut d'amplification de la cible et du contrôle de traitement de l'échantillon. Les résultats IND (Indéterminé) ou INC (Incomplet) sont provoqués par un dysfonctionnement du système BD MAX. L'interprétation des résultats du BD MAX MDR-TB est décrite ci-dessous dans le tableau 1.

Tableau 1 : Interprétation des résultats du test BD MAX MDR-TB

RÉSULTAT DE TEST RAPPORTÉ		INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS
MTB détecté		ADN du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> détecté
MTB faiblement POS		ADN du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> détecté, résistance non mesurable ; les sondes de la région régulatrice ≥ 2 RRDR ^a , <i>katG</i> ou <i>inhA</i> n'ont pas permis d'obtenir un signal, ce qui est caractéristique d'une charge bactérienne faible
MTB NON détecté		Aucun ADN du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> détecté et contrôle du traitement de l'échantillon détecté
Résistance à la RIF détectée		Des mutations dans la RRDR ^a ont été détectées
Résistance à la RIF NON détectée		Aucune mutation détectée dans la RRDR ^a
Résistance à la RIF NON RAPPORTABLE		ADN du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> détecté, mais résistance à la RIF non mesurable ; une sonde unique <i>rpoB</i> n'a pas permis d'obtenir un signal, les autres sondes <i>rpoB</i> présentant des signaux de type sauvage
Résistance à l'INH détectée ^c	Mutation de <i>katG</i> NON détectée	ADN résistant à l'INH détecté ; aucune mutation dans la cible de test du gène <i>katG</i> détectée
	Mutation de <i>katG</i> détectée	ADN résistant à l'INH détecté ; mutation(s) dans la cible de test du gène <i>katG</i> détectée(s)
	Mutation du gène <i>inhA</i> NON détectée	ADN résistant à l'INH détecté ; aucune mutation dans la cible de test de la région régulatrice du gène <i>inhA</i> détectée
	Mutation <i>inhA</i> détectée	ADN résistant à l'INH détecté ; mutation(s) dans la cible de test de la région régulatrice du gène <i>inhA</i> détectée(s)
Résistance à l'INH NON détectée		Aucune mutation dans les cibles de test de la région régulatrice des gènes <i>katG</i> et <i>inhA</i> n'a été détectée
Résistance à l'INH NON RAPPORTABLE		ADN du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> détecté, mais résistance à l'INH non mesurable ; la sonde de la région régulatrice du gène <i>katG</i> ou <i>inhA</i> n'a pas permis d'obtenir un signal, les autres sondes présentant des signaux de type sauvage
MTB Non résolu (MTB UNR)		Aucun ADN du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> détecté et aucun contrôle de traitement de l'échantillon détecté (indicateur d'un échantillon inhibiteur ou d'un dysfonctionnement de réactif)
Indéterminé (IND)		Indéterminé en raison d'un dysfonctionnement du système BD MAX (avec Avertissement ou Code d'erreur ^d)
Incomplet (INC)		Série incomplète (avec Avertissement ou Code d'erreur ^d)

^a RRDR = Région codant pour la résistance à la rifampicine (région 81 bp du gène *rpoB*, codons 507–533)

^b *inhA* = région régulatrice du gène *inhA*

^c Si la résistance du gène *katG* ou *inhA* (mutation NON détectée ou mutation détectée) n'est pas rapportée avec le résultat de la résistance à l'INH détectée, alors la cible est considérée comme non rapportable. La sonde de test pour cette cible n'a pas permis d'obtenir un signal.

^d Consulter la section « Dépannage » du Manuel de l'utilisateur du système BD MAX[®] pour connaître l'interprétation des codes d'avertissement et d'erreur.

MODE OPÉATOIRE DE RÉPÉTITION DU TEST

REMARQUE : un volume suffisant est disponible pour une répétition du test à partir du BD MAX MDR-TB Sample Tube. Pour les BD MAX MDR-TB Sample Tubes conservés entre 2 °C et 28 °C, le test doit être répété dans les 72 heures suivant le traitement initial avec la solution BD MAX STR de l'échantillon. L'échantillon restant de crachat traité à la STR peut également être utilisé pour répéter le test dans les 72 heures, s'il est conservé entre 2 °C et 28 °C.

REMARQUE : de nouveaux échantillons peuvent être testés en même temps que les échantillons à répéter.

Résultat MTB faiblement POS

Les résultats MTB faiblement POS sont obtenus lorsque le ou les échantillons sont positifs à la MTB et que le signal a été perdu pour ≥ 2 sondes cibles de résistance, indiquant une charge bactérienne située entre les limites de détection de la MTB et les tests de détermination de la résistance.

Le test peut être répété comme indiqué plus haut. Il existe cependant une probabilité pour que les résultats de résistance ne soient pas rapportés, car la charge bactérienne dans l'échantillon peut être inférieure aux limites de détection des tests de la RIF et/ou de l'INH.

Le ou les tests des échantillons peuvent être répétés à partir de leurs tubes d'échantillon correspondants, dans les délais indiqués ci-dessus. Recommencer à partir de la section « Fonctionnement du système BD MAX ». L'échantillon de crachat qui reste peut aussi servir à répéter le test avec la préparation d'un nouveau tube d'échantillon dans les intervalles définis ci-dessus. Recommencer depuis la section « Préparation de l'échantillon ».

Résultat de résistance à la RIF ou l'INH non rapportable

Des résultats de résistance non rapportables peuvent être obtenus en cas de perte du signal pour une sonde cible de résistance. Le test doit être répété comme indiqué ci-dessus.

Le ou les tests des échantillons peuvent être répétés à partir de leurs tubes d'échantillon correspondants, dans les délais indiqués ci-dessus. Recommencer à partir de la section « Fonctionnement du système BD MAX ». L'échantillon de crachat qui reste peut aussi servir à répéter le test avec la préparation d'un nouveau tube d'échantillon dans les intervalles définis ci-dessus. Recommencer depuis la section « Préparation de l'échantillon ».

Résultat MTB non résolu

Des résultats MTB non résolus peuvent être obtenus si un échantillon inhibiteur ou une erreur de réactif empêche l'amplification adéquate de la cible et/ou du contrôle du traitement de l'échantillon. Si le contrôle du traitement de l'échantillon ne génère pas d'amplification, l'échantillon sera rapporté comme MTB UNR. Le test doit être répété comme indiqué ci-dessus.

Le ou les tests des échantillons peuvent être répétés à partir de leurs tubes d'échantillon correspondants, dans les délais indiqués ci-dessus. Recommencer à partir de la section « Fonctionnement du système BD MAX ». L'échantillon de crachat traité par STR qui reste peut aussi servir à répéter le test avec la préparation d'un nouveau tube d'échantillon dans les intervalles définis ci-dessus. Recommencer depuis la section « Préparation de l'échantillon ».

Résultat indéterminé

Des résultats indéterminés peuvent être obtenus en cas de dysfonctionnement du système. Le ou les tests des échantillons peuvent être répétés à partir de leurs tubes d'échantillon correspondants, dans les délais indiqués ci-dessus. Recommencer à partir de la section « Fonctionnement du système BD MAX ». L'échantillon de crachat qui reste, traité par STR, préparé dans un nouveau tube d'échantillon, peut aussi servir à répéter le test dans les délais définis ci-dessus. Recommencer depuis la section « Préparation de l'échantillon ». Pour connaître l'interprétation des messages d'avertissement ou de code d'erreur, consulter le Manuel de l'utilisateur du système BD MAX[®] (section « Dépannage »).

Résultat incomplet

Des résultats incomplets peuvent être obtenus en cas d'échec de la préparation de l'échantillon ou de la PCR. Le ou les tests des échantillons peuvent être répétés à partir de leurs tubes d'échantillon correspondants, dans les délais indiqués ci-dessus. Recommencer à partir de la section « Fonctionnement du système BD MAX ». L'échantillon de crachat qui reste, traité par STR, préparé dans un nouveau tube d'échantillon, peut aussi servir à répéter le test dans les délais définis ci-dessus. Recommencer depuis la section « Préparation de l'échantillon ». Pour l'interprétation des messages d'avertissement ou des codes d'erreur, consulter le Manuel de l'utilisateur du système BD MAX[®] (section « Dépannage »).

Erreur de contrôle externe

Les contrôles externes doivent produire les résultats attendus lorsqu'ils sont testés. Si les tests des échantillons doivent être répétés à cause d'un résultat de contrôle externe erroné, ils doivent être répétés à partir de leurs tubes d'échantillon avec des contrôles externes fraîchement préparés, dans les délais indiqués ci-dessus. Recommencer à partir de la section « Fonctionnement du système BD MAX ».

LIMITES DE LA PROCÉDURE

- Ce produit ne doit être utilisé avec le système BD MAX que par un personnel de laboratoire formé à cet effet.
- Ce produit est conçu pour être utilisé uniquement avec des crachats bruts ou des produits de crachats concentrés traités avec la solution BD MAX STR, préparés à partir de crachats obtenus par expectoration spontanée ou provoquée.
- Des résultats erronés peuvent découler du prélèvement, de la manipulation et de la conservation inappropriés d'échantillons, d'erreurs techniques ou d'un mélange d'échantillons ou parce que le nombre d'organismes de l'échantillon est inférieur à la sensibilité analytique du test.
- Si le résultat du test BD MAX MDR-TB est IND, INC ou UNR, le test doit être répété.
- Une interférence avec le test BD MAX MDR-TB a été observée en présence de mucine à des niveaux supérieurs à 1,5 % p/v (tableau 24, section « Caractéristiques de performance »).
- Un résultat de test BD MAX MDR-TB positif n'indique pas forcément la présence d'organismes viables. Il indique par contre la présence d'ADN cible.
- Des mutations ou des polymorphismes dans l'amorce ou dans les régions de liaison de la sonde peuvent affecter la détection de variants cibles nouveaux ou inconnus, donnant un résultat incorrect du test BD MAX MDR-TB.
- Comme avec tous les tests basés sur la PCR, des niveaux extrêmement faibles de cible, inférieurs à la LD (limite de détection) du test, peuvent être détectés, mais les résultats peuvent ne pas être reproductibles.
- Des résultats faussement négatifs peuvent survenir à cause de la perte d'acide nucléique provenant du prélèvement, du transport ou de la conservation inapproprié des échantillons, ou d'une lyse inadéquate des cellules bactériennes. Le contrôle de traitement de l'échantillon a été ajouté au test pour faciliter l'identification des échantillons contenant des inhibiteurs de l'amplification par PCR et comme contrôle de l'intégrité du réactif et du système de test dans son ensemble. Le contrôle du traitement de l'échantillon n'indique pas si l'acide nucléique a été perdu à cause de l'inadéquation du prélèvement, du transport ou de la conservation des échantillons, ni si les cellules bactériennes ont été lysées de façon inadéquate.
- Les résultats du test BD MAX MDR-TB peuvent être ou non affectés par un traitement médical concomitant, lequel peut réduire la quantité de cible présente.
- Ce test est qualitatif ; il ne fournit aucune valeur quantitative et n'indique pas la quantité d'organismes présents.
- La performance du test BD MAX MDR-TB avec d'autres types de bouillon sélectifs n'a pas été établie avec des échantillons de patients pédiatriques.

VALEURS ATTENDUES

Le taux de positivité des échantillons positifs au *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), résistants à la rifampicine (RIF) et à l'isoniazide (également appelée hydrazide de l'acide isonicotinique) (INH) varie en fonction de la population de patients. Le pays d'origine fait partie des facteurs de variation. Dans le cadre de l'étude clinique du test BD MAX MDR-TB (mars 2016 à août 2017), un total de 761 crachats a été collecté de manière prospective dans des pays réputés comme présentant une occurrence élevée de cas de TB et de MDR-TB. Ces crachats ont ensuite été congelés. Chaque échantillon de crachat a été divisé en deux (2) parties : une digérée à l'aide de la méthode de digestion au NALC/NaOH⁷ (traitée) et une autre considérée comme représentant l'échantillon brut (sans digestion). Le test BD MAX MDR-TB a été effectué sur les deux parties. Le taux de positivité pour le MTB a été calculé sur les 635 crachats bruts, ainsi que sur les 674 crachats traités et conformes à l'échantillon et aux niveaux du BD MAX MDR-TB avec un résultat rapportable (tableau 2). Le taux de positivité pour la RIF a été calculé sur les 316 crachats bruts, ainsi que sur les 334 crachats traités et conformes à l'échantillon et aux niveaux du BD MAX MDR-TB, avec un résultat rapportable pour la RIF. Le taux de positivité pour l'INH a été obtenu à partir des 327 crachats bruts, ainsi que des 338 crachats traités et conformes à l'échantillon et aux niveaux du BD MAX MDR-TB, avec un résultat rapportable pour l'INH. Ces échantillons ont été obtenus dans 6 pays.

Tableau 2 : Positivité du BD MAX MDR-TB sur échantillon congelé par pays d'origine des crachats

Pays de prélèvement	Type d'échantillon	Taux de positivité MAX		
		MTB	RIF	INH
Mali	Crachats bruts	43,0 % (92/214)	4,2 % (3/72)	8,3 % (6/72)
	Crachats traités	41,0 % (87/212)	5,6 % (4/71)	9,6 % (7/73)
Mexique	Crachats bruts	100 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
	Crachats traités	75,0 % (6/8)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/6)
République de Moldavie	Crachats bruts	94,3 % (82/87)	28,2 % (20/71)	43,9 % (36/82)
	Crachats traités	96,6 % (84/87)	33,3 % (25/75)	43,0 % (34/79)
Russie	Crachats bruts	87,5 % (14/16)	50,0 % (5/10)	36,4 % (4/11)
	Crachats traités	81,3 % (13/16)	33,3 % (3/9)	40,0 % (4/10)
Afrique du sud	Crachats bruts	69,2 % (72/104)	0,0 % (0/65)	1,6 % (1/64)
	Crachats traités	67,3 % (70/104)	1,5 % (1/68)	1,6 % (1/64)
Ouganda	Crachats bruts	51,9 % (107/206)	1,1 % (1/91)	3,3 % (3/91)
	Crachats traités	53,7 % (131/244)	0,0 % (0/103)	2,9 % (3/104)
Inconnu	Crachats bruts	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
	Crachats traités	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
Total	Crachats bruts	58,9 % (374/635)	9,2 % (29/316)	15,3 % (50/327)
	Crachats traités	58,3 % (393/674)	9,9 % (33/334)	14,5 % (49/338)

Dans le cadre d'une seconde étude clinique du test BD MAX MDR-TB (mai 2017 à mars 2018), un total de 1 063 crachats conformes a été collecté de manière prospective dans des pays réputés comme présentant une incidence élevée de cas de TB et de MDR-TB. Chaque échantillon de crachat frais a été divisé en deux (2) parties : une digérée à l'aide de la méthode de digestion au NALC/NaOH⁷ (traitée) et une autre considérée comme représentant l'échantillon brut (sans digestion). Le test BD MAX MDR-TB a été effectué sur les deux parties. Le taux de positivité pour la MTB a été calculé sur les 953 crachats bruts et sur les 965 crachats traités et conformes à l'échantillon et aux niveaux du BD MAX MDR-TB, avec un résultat rapportable (tableau 3). Le taux de positivité pour la RIF a été calculé sur les 255 crachats bruts et sur les 236 crachats traités et conformes à l'échantillon et aux niveaux du BD MAX MDR-TB, avec un résultat rapportable pour la RIF. Le taux de positivité pour l'INH a été obtenu à partir des 256 crachats bruts et des 233 crachats traités et conformes à l'échantillon et aux niveaux du BD MAX MDR-TB, avec un résultat rapportable pour l'INH. Ces échantillons ont été obtenus dans quatre pays.

Tableau 3 : Positivité du BD MAX MDR-TB sur échantillon frais par pays d'origine des crachats

Pays de prélèvement	Type d'échantillon	Taux de positivité MAX		
		MTBC	RIF	INH
Inde	Crachats bruts	42,3 % (52/123)	4,4 % (2/45)	9,3 % (4/43)
	Crachats traités	43,5 % (54/124)	2,5 % (1/40)	10,0 % (4/40)
Pérou	Crachats bruts	49,6 % (125/252)	13,1 % (16/122)	15,4 % (19/123)
	Crachats traités	49,0 % (124/253)	14,5 % (17/117)	14,2 % (16/113)
Afrique du sud	Crachats bruts	10,4 % (33/318)	0,0 % (0/22)	0,0 % (0/23)
	Crachats traités	12,1 % (39/322)	4,5 % (1/22)	5,0 % (1/20)
Ouganda	Crachats bruts	28,8 % (75/260)	3,0 % (2/66)	4,5 % (3/67)
	Crachats traités	26,7 % (71/266)	3,5 % (2/57)	5,0 % (3/60)
Total	Crachats bruts	29,9 % (285/953)	7,8 % (20/255)	10,2 % (26/256)
	Crachats traités	29,8 % (288/965)	8,9 % (21/236)	10,3 % (24/233)

Les valeurs hypothétiques prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) ont été calculées et présentées dans les tableaux 4–6 pour la MTB, la résistance à la RIF et la résistance à l'INH, respectivement. Ces calculs se basent sur une prévalence hypothétique, ainsi qu'une sensibilité et une spécificité globales obtenues comparativement aux méthodes de référence de l'étude.

Tableau 4 : Valeurs prédictives positives et négatives hypothétiques pour *M. tuberculosis* par type de crachat, sur échantillon frais

Type d'échantillon MAX	MTBC			VPP		VPN	
	Prévalence	Sensibilité globale	Spécificité globale	Estimation	IC à 95 %	Estimation	IC à 95 %
Crachats bruts	1 %	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	40,9 %	(26,6 %, 60,7 %)	99,9 %	(99,9 %, 100 %)
	2,5 %			63,7 %	(47,9 %, 79,7 %)	99,8 %	(99,7 %, 99,9 %)
	5 %			78,3 %	(65,3 %, 88,9 %)	99,6 %	(99,4 %, 99,7 %)
	10 %			88,4 %	(79,9 %, 94,4 %)	99,2 %	(98,8 %, 99,5 %)
	15 %			92,4 %	(86,3 %, 96,4 %)	98,7 %	(98,1 %, 99,2 %)
	20 %			94,5 %	(90,0 %, 97,5 %)	98,2 %	(97,3 %, 98,8 %)
	25 %			95,8 %	(92,3 %, 98,1 %)	97,6 %	(96,4 %, 98,4 %)
	30 %			96,7 %	(93,9 %, 98,5 %)	96,9 %	(95,5 %, 98,0 %)
	40 %			97,9 %	(96,0 %, 99,0 %)	95,2 %	(93,1 %, 96,9 %)
	50 %			98,6 %	(97,3 %, 99,4 %)	93,0 %	(90,0 %, 95,4 %)
Crachats traités	1 %	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)	20,6 %	(14,8 %, 28,9 %)	99,9 %	(99,8 %, 99,9 %)
	2,5 %			39,7 %	(30,6 %, 50,8 %)	99,7 %	(99,6 %, 99,8 %)
	5 %			57,4 %	(47,5 %, 67,9 %)	99,4 %	(99,2 %, 99,6 %)
	10 %			74,0 %	(65,6 %, 81,7 %)	98,8 %	(98,3 %, 99,1 %)
	15 %			81,9 %	(75,2 %, 87,7 %)	98,1 %	(97,4 %, 98,6 %)
	20 %			86,5 %	(81,1 %, 91,0 %)	97,3 %	(96,3 %, 98,1 %)
	25 %			89,5 %	(85,1 %, 93,1 %)	96,4 %	(95,1 %, 97,4 %)
	30 %			91,7 %	(88,0 %, 94,5 %)	95,4 %	(93,8 %, 96,7 %)
	40 %			94,5 %	(92,0 %, 96,4 %)	93,0 %	(90,7 %, 95,0 %)
	50 %			96,2 %	(94,5 %, 97,6 %)	89,9 %	(86,7 %, 92,7 %)

Tableau 5 : Valeurs prédictives positives et négatives hypothétiques pour la résistance à la rifampicine (RIF) de *M. tuberculosis* par type de crachat, sur échantillon frais

RIF				VPP		VPN	
Type d'échantillon MAX	Prévalence	Sensibilité globale	Spécificité globale	Estimation	IC à 95 %	Estimation	IC à 95 %
Crachats bruts	1 %	94,1 % (16/17) (73,0 %, 99,0 %)	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	39,4 %	(18,9 %, 73,9 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			62,3 %	(37,2 %, 87,8 %)	99,8 %	(99,3 %, 100 %)
	5 %			77,2 %	(54,8 %, 93,6 %)	99,7 %	(98,5 %, 100 %)
	10 %			87,7 %	(71,9 %, 96,9 %)	99,3 %	(96,9 %, 100 %)
	15 %			91,9 %	(80,3 %, 98,0 %)	99,0 %	(95,2 %, 100 %)
	20 %			94,1 %	(85,2 %, 98,6 %)	98,5 %	(93,3 %, 100 %)
	25 %			95,5 %	(88,5 %, 98,9 %)	98,0 %	(91,3 %, 99,9 %)
	30 %			96,5 %	(90,8 %, 99,2 %)	97,5 %	(89,0 %, 99,9 %)
	40 %			97,7 %	(93,9 %, 99,5 %)	96,2 %	(83,9 %, 99,9 %)
	50 %			98,5 %	(95,8 %, 99,6 %)	94,4 %	(77,7 %, 99,8 %)
Crachats traités	1 %	93,8 % (15/16) (71,7 %, 98,9 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)	27,1 %	(14,2 %, 51,3 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			48,5 %	(29,5 %, 72,8 %)	99,8 %	(99,2 %, 100 %)
	5 %			65,9 %	(46,2 %, 84,6 %)	99,7 %	(98,4 %, 100 %)
	10 %			80,3 %	(64,5 %, 92,1 %)	99,3 %	(96,7 %, 100 %)
	15 %			86,6 %	(74,2 %, 94,8 %)	98,9 %	(94,9 %, 100 %)
	20 %			90,2 %	(80,3 %, 96,3 %)	98,4 %	(92,9 %, 100 %)
	25 %			92,5 %	(84,5 %, 97,2 %)	97,9 %	(90,8 %, 99,9 %)
	30 %			94,0 %	(87,5 %, 97,8 %)	97,3 %	(88,5 %, 99,9 %)
	40 %			96,1 %	(91,6 %, 98,6 %)	95,9 %	(83,1 %, 99,9 %)
	50 %			97,4 %	(94,2 %, 99,1 %)	94,0 %	(76,6 %, 99,8 %)

Tableau 6 : Valeurs prédictives positives et négatives hypothétiques pour la résistance à l'isoniazide (INH) de *M. tuberculosis* par type de crachat, sur échantillon frais

INH				VPP		VPN	
Type d'échantillon MAX	Prévalence	Sensibilité globale	Spécificité globale	Estimation	IC à 95 %	Estimation	IC à 95 %
Crachats bruts	1 %	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 %	(33,9 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 99,9 %)
	2,5 %			100 %	(56,5 %, 100 %)	99,5 %	(99,0 %, 99,8 %)
	5 %			100 %	(72,7 %, 100 %)	99,0 %	(98,0 %, 99,7 %)
	10 %			100 %	(84,9 %, 100 %)	98,0 %	(95,9 %, 99,3 %)
	15 %			100 %	(89,9 %, 100 %)	96,8 %	(93,7 %, 98,9 %)
	20 %			100 %	(92,7 %, 100 %)	95,6 %	(91,3 %, 98,4 %)
	25 %			100 %	(94,4 %, 100 %)	94,2 %	(88,7 %, 97,9 %)
	30 %			100 %	(95,6 %, 100 %)	92,6 %	(86,0 %, 97,4 %)
	40 %			100 %	(97,1 %, 100 %)	89,0 %	(79,8 %, 96,0 %)
	50 %			100 %	(98,1 %, 100 %)	84,4 %	(72,4 %, 94,1 %)

Crachats traités	1 %	84,0 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)	100 % (188/188) (98,0 %, 100 %)	100 %	(32,5 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 100 %)
	2,5 %			100 %	(55,0 %, 100 %)	99,6 %	(99,1 %, 99,9 %)
	5 %			100 %	(71,5 %, 100 %)	99,2 %	(98,1 %, 99,8 %)
	10 %			100 %	(84,1 %, 100 %)	98,3 %	(96,1 %, 99,5 %)
	15 %			100 %	(89,4 %, 100 %)	97,3 %	(94,0 %, 99,2 %)
	20 %			100 %	(92,3 %, 100 %)	96,2 %	(91,7 %, 98,9 %)
	25 %			100 %	(94,1 %, 100 %)	94,9 %	(89,3 %, 98,5 %)
	30 %			100 %	(95,3 %, 100 %)	93,6 %	(86,6 %, 98,1 %)
	40 %			100 %	(96,9 %, 100 %)	90,4 %	(80,6 %, 97,1 %)
	50 %			100 %	(97,9 %, 100 %)	86,2 %	(73,5 %, 95,7 %)

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE

Performance clinique

Les caractéristiques de performance clinique du test BD MAX MDR-TB ont été déterminées dans une étude expérimentale multi-site. L'étude a utilisé des échantillons collectés de manière prospective et congelés, obtenus auprès de 761 patients originaires de six pays réputés pour leur occurrence élevée de cas de TB et MDR-TB. Les participants à l'étude présentaient une suspicion de tuberculose (TB), étaient âgés d'au moins 18 ans et n'avaient pas encore reçu de traitement antituberculeux ou avaient bénéficié de moins de trois (3) jours de traitement au cours des six (6) derniers mois. Les échantillons congelés ont été envoyés à BD, où ils ont été divisés de manière aléatoire et expédiés à deux (2) sites où chaque échantillon de crachat a été divisé en deux (2) parties : une partie a été digérée à l'aide de la méthode de digestion au NALC/NaOH⁷ (traitée) et l'autre a été considérée comme représentant l'échantillon brut (sans digestion). Un total de trois (3) sites a appliqué la méthode de référence (MR) sur les crachats traités : analyse par microscopie à fluorescence (à des fins de stratification uniquement), culture liquide suivie d'un antibiogramme et test Cepheid® Xpert MTB/RIF d'amplification des acides nucléiques (NAAT). Pour MTB et RIF, la culture/l'antibiogramme ou le test NAAT devait être positif pour générer une MR positive. Les deux méthodes devaient être négatives pour obtenir une MR négative. Pour l'INH, seule la culture/l'antibiogramme correspondait à la MR. Deux (2) autres sites ont effectué le test BD MAX MDR-TB sur les parties traitées et brutes des échantillons. Un total de 761 patients a fourni ses échantillons de crachat. Des échantillons ont été exclus de l'étude en raison d'une manipulation et d'un traitement inappropriés de l'échantillon, d'une quantité inadéquate d'échantillon reçue, de l'absence de résultats BD MAX correspondant et d'un volume de crachat inférieur à 1,5 ml. Un total de 643 crachats bruts et 678 crachats traités provenant de 686 patients était conforme au niveau du test BD MAX MDR-TB. Sur ces échantillons, 596 crachats bruts et 635 crachats traités obtenus auprès de 645 patients présentaient également une méthode de référence conforme et ont été inclus dans les calculs des caractéristiques de performance. Au total, 384 hommes, 256 femmes et 5 individus dont le sexe n'a pas été enregistré ont été inclus dans les caractéristiques des performances. Les échantillons qui ont donné un résultat de MR non conforme ou manquant, ou un résultat BD MAX manquant, ont été retirés des calculs des données cliniques. Tout résultat BD MAX initial non rapportable a été répété.

Le tableau 7 récapitule la sensibilité et la spécificité par type d'échantillon et statut de frottis pour la MTB. Les tableaux 8 et 9 récapitulent la sensibilité et la spécificité par type d'échantillon pour la résistance à la RIF et à l'INH.

Tableau 7 : Sensibilité et spécificité pour la MTB sur les échantillons congelés, comparées à la MR composite (culture plus NAAT)

	Crachats bruts	Crachats traités
Sensibilité	98,3 %	99,2 %
Frottis positif	(229/233)	(245/247)
	(95,7 %, 99,3 %)	(97,1 %, 99,8 %)
Sensibilité	88,5 %	90,3 %
Frottis négatif	(131/148)	(139/154)
	(82,4 %, 92,7 %)	(84,6 %, 94,0 %)
Sensibilité globale	94,5 %	95,8 %
	(360/381)	(384/401)
	(91,7 %, 96,4 %)	(93,3 %, 97,3 %)
Spécificité globale	94,9 %	97,0 %
	(204/215)	(227/234)
	(91,1 %, 97,1 %)	(94,0 %, 98,5 %)

Sur les 360 résultats réellement positifs à la MTB parmi les crachats bruts, 106 présentaient une méthode de référence pour la RIF non évaluable. Parmi les 254 échantillons réellement positifs à la MTB et présentant un résultat de MR de la RIF évaluable, 15 et 13 échantillons présentaient, respectivement, un résultat initial faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à la RIF. Après répétition valide du test, 7 et 4 échantillons présentaient toujours, respectivement, un résultat faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à la RIF.

Sur les 384 résultats réellement positifs à la MTB parmi les crachats traités, 118 présentaient une méthode de référence pour la RIF non évaluable. Parmi les 266 échantillons réellement positifs à la MTB et présentant un résultat de MR de la RIF évaluable, 24 et 11 échantillons présentaient, respectivement, un résultat initial faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à la RIF. Après répétition valide du test, 11 et 2 échantillons présentaient toujours, respectivement, un résultat faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à la RIF.

Tableau 8 : Performances globales pour la RIF des échantillons congelés, comparées à la culture MR composite (culture/antibiogramme plus NAAT)

	Crachats bruts	Crachats traités
Sensibilité globale	100 % (26/26) (87,1 %, 100 %)	100 % (30/30) (88,6 %, 100 %)
Spécificité globale	100 % (206/206) (98,2 %, 100 %)	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)

Sur les 360 résultats réellement positifs à la MTB parmi les crachats bruts, 107 présentaient une méthode de référence pour l'INH non évaluable. Parmi les 253 échantillons réellement positifs à la MTB et présentant un résultat de MR de l'INH évaluable, 14 et 2 échantillons présentaient, respectivement, un résultat initial faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à l'INH. Après répétition valide du test, 7 et 0 échantillons présentaient toujours, respectivement, un résultat faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à l'INH.

Sur les 384 résultats réellement positifs à la MTB parmi les crachats traités, 115 présentaient une méthode de référence pour l'INH non évaluable. Parmi les 269 échantillons réellement positifs à la MTB et présentant un résultat de MR de l'INH évaluable, 29 et 3 échantillons présentaient, respectivement, un résultat initial faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à l'INH. Après répétition valide du test, 15 et 2 échantillons présentaient toujours, respectivement, un résultat faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à l'INH.

Tableau 9 : Performances globales pour l'INH pour les échantillons congelés, comparées à la culture MR composite (culture/antibiogramme)

	Crachats bruts	Crachats traités
Sensibilité globale	100 % (43/43) (91,8 %, 100 %)	100 % (41/41) (91,4 %, 100 %)
Spécificité globale	100 % (199/199) (98,1 %, 100 %)	100 % (209/209) (98,2 %, 100 %)

Un total de 643 échantillons de crachats bruts et 678 échantillons de crachats traités était basé sur des échantillons de crachats conformes et les résultats du test BD MAX MDR-TB. Un résultat initial BD MAX MDR-TB non rapportable a été répété. Le tableau 10 récapitule les taux de résultats MTB non résolus, indéterminés et incomplets par type d'échantillon.

Tableau 10 : Taux de résultats MTB UNR, IND, INC et combinés non rapportables par type de crachat, sur échantillon congelé

	MTB non résolu (UNR)		Indéterminé (IND)		Incomplet (INC)		Total de non rapportables (UNR+IND+INC)	
Type d'échantillon	Initial (IC à 95 %)	Répétition valide (IC à 95 %)	Initial (IC à 95 %)	Répétition valide (IC à 95 %)	Initial (IC à 95 %)	Répétition valide (IC à 95 %)	Initial (IC à 95 %)	Répétition valide (IC à 95 %)
Crachats bruts	2,5 % (16/643) (1,5 %, 4,0 %)	0,2 % (1/636) (0,0 %, 0,9 %)	3,1 % (20/643) (2,0 %, 4,8 %)	0,0 % (0/636) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/643) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/636) (0,0 %, 0,6 %)	5,6 % (36/643) (4,1 %, 7,7 %)	0,2 % (1/636) (0,0 %, 0,9 %)
Crachats traités	0,7 % (5/678) (0,3 %, 1,7 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,2 % (8/678) (0,6 %, 2,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/678) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,9 % (13/678) (1,1 %, 3,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)

Les caractéristiques de performance clinique du test BD MAX MDR-TB ont été déterminées dans une seconde étude expérimentale multi-site. L'étude a utilisé des échantillons frais, collectés de manière prospective, obtenus dans quatre pays réputés pour leur incidence élevée de cas de TB et MDR-TB. Les participants à l'étude ont été inclus au groupe de détection de cas s'ils présentaient une suspicion de tuberculose (TB), étaient âgés d'au moins 18 ans et n'avaient pas encore reçu de traitement antituberculeux ou avaient bénéficié de moins de trois (3) jours de traitement au cours des six (6) derniers mois. Les participants à l'étude ont été inclus au groupe de TB résistante s'ils présentaient une suspicion de tuberculose (TB), étaient âgés d'au moins 18 ans et remplissaient au moins un des critères suivants : i) TB pulmonaire connue, avec suspicion d'échec du traitement, ii) antécédents de TB résistante et de traitement anti-TB de 3 mois ou plus, iii) TB pulmonaire confirmée par analyse microbiologique avec résistance à la RIF documentée, ayant reçu un traitement anti-TB pendant 31 jours maximum.

Les caractéristiques de performance pour la MTB ont été déterminées au sein de la population du groupe de détection de cas uniquement. Pour déterminer les caractéristiques de performances de résistance à la RIF et à l'INH, les deux populations ont été combinées. Chaque échantillon de crachat frais a été divisé en deux (2) parties : une partie a été digérée à l'aide de la méthode de digestion au NALC/NaOH⁷ (traitée) et l'autre a été considérée comme représentant l'échantillon brut (sans digestion). Chacun des quatre (4) sites a appliqué le test BD MAX MDR-TB sur les parties traitées et brutes des échantillons, et la méthode de référence (MR) sur les crachats traités : ces échantillons ont subi une culture liquide suivie d'un antibiogramme et d'un test Cepheid Xpert MTB/RIF d'amplification des acides nucléiques (NAAT). Le séquençage bidirectionnel d'une région du gène *rpoB* a été effectué par BD pour confirmer les résultats de résistance à la RIF détectés par le NAAT. Pour la MTB, la culture ou le test NAAT devait être positif pour générer une MR positive. Les deux méthodes devaient être négatives pour obtenir une MR négative. Pour la résistance à la RIF, l'antibiogramme ou le test NAAT, suivi du séquençage bidirectionnel, devait être positif pour générer une MR positive. Les deux méthodes devaient être négatives pour obtenir une MR négative. Pour l'INH, seule la culture/l'antibiogramme correspondait à la MR. Les souches Ziehl-Neelsen et Auramine-O ont été appliquées aux parties brutes et traitées.

Un total de 1 091 et 11 sujets a participé à l'étude, respectivement, dans le groupe de détection de cas et dans le groupe de TB résistante. Parmi ces sujets, 1 076 et 10 ont été conformes pour le groupe de détection de cas et le groupe de TB résistante, respectivement, conformément au critère du protocole. Un total de 1 053 et 10 patients du groupe de détection de cas et du groupe de TB résistante, respectivement, a fourni un échantillon de crachat conforme. Des échantillons ont été exclus de l'étude en raison d'une manipulation et d'un traitement inappropriés de l'échantillon, d'une quantité inadéquate d'échantillon reçue, de l'absence de résultats BD MAX correspondants et d'un échantillon trop ancien pour être testé. Un total de 1 033 échantillons de crachats bruts et 1 034 échantillons de crachats traités était conforme au niveau du test BD MAX MDR-TB. Sur ces échantillons, 889 crachats bruts et 899 crachats traités obtenus auprès de 911 patients ont été inclus dans les calculs des caractéristiques de performance. Quatre cent quatre-vingt-neuf (489) hommes et quatre cent vingt-deux (422) femmes ont été inclus dans les caractéristiques des performances. Les échantillons qui ont donné un résultat de MR non conforme ou manquant, ou un résultat BD MAX manquant, ont été retirés des calculs des données cliniques. Tout résultat BD MAX initial non rapportable a été répété.

Le tableau 11 résume la prévalence obtenue pour chaque cible par pays.

Tableau 11 : Prévalence de la MTB, de la résistance à la RIF et à l'INH parmi les échantillons frais, par pays

Pays de prélèvement	Prévalence de la MR					
	MTB	RIF	INH	Résistant à la RIF uniquement (sensible à l'INH) ^a	Résistant à l'INH uniquement (sensible à la RIF) ^a	Résistant à la RIF et à l'INH ^a
Inde	43,6 % (58/133)	4,9 % (2/41)	14,0 % (7/50)	0,0 % (0/41)	9,8 % (4/41)	4,9 % (2/41)
Pérou	56,6 % (151/267)	11,5 % (15/130)	15,6 % (22/141)	3,1 % (4/129)	7,8 % (10/129)	7,8 % (10/129)
Afrique du sud	10,6 % (34/320)	3,8 % (1/26)	3,4 % (1/29)	0,0 % (0/26)	0,0 % (0/26)	3,8 % (1/26)
Ouganda	33,7 % (88/261)	2,9 % (2/68)	3,9 % (3/77)	2,9 % (2/68)	4,4 % (3/68)	0,0 % (0/68)
Total	33,7 % (331/981)	7,5 % (20/265)	11,1 % (33/297)	2,3 % (6/264)	6,4 % (17/264)	4,9 % (13/264)

^a Le dénominateur inclut tous les échantillons présentant un résultat POS/NEG pour la MR composite de la RIF (culture/antibiogramme plus NAAT et séquençage bidirectionnel) et pour la MR de l'INH (culture/antibiogramme).

Les tableaux 12 et 13 récapitulent les performances de la MTB stratifiée par les méthodes de coloration Auramine O et Ziehl-Neelsen lorsqu'elles sont appliquées aux crachats bruts et traités, respectivement.

Tableau 12 : Sensibilité à la MTB stratifiée par les méthodes de coloration Auramine O et Ziehl-Neelsen sur les crachats bruts, dans les échantillons frais

Méthodes de coloration appliquées aux crachats bruts	Méthode Auramine O ^a		Méthode Ziehl-Neelsen ^b	
	Test BD MAX MDR-TB effectué sur		Test BD MAX MDR-TB effectué sur	
	Crachats bruts	Crachats traités	Crachats bruts	Crachats traités
	Pourcentage (IC à 95 %)	Pourcentage (IC à 95 %)	Pourcentage (IC à 95 %)	Pourcentage (IC à 95 %)
Frottis de sensibilité Pos	100 % (178/178) (97,9 %, 100 %)	100 % (176/176) (97,9 %, 100 %)	100 % (149/149) (97,5 %, 100 %)	100 % (147/147) (97,5 %, 100 %)
Frottis de sensibilité Nég	81,5 % (97/119) (73,6 %, 87,5 %)	73,1 % (87/119) (64,5 %, 80,3 %)	85,1 % (126/148) (78,5 %, 90,0 %)	78,4 % (116/148) (71,1 %, 84,2 %)

^a Les résultats du frottis n'étaient pas disponibles pour 3 échantillons avec une méthode de référence négative.

^b Les résultats du frottis n'étaient pas disponibles pour 2 échantillons avec une méthode de référence négative.

Tableau 13 : Sensibilité à la MTB stratifiée par les méthodes de coloration Auramine O et Ziehl-Neelsen sur les crachats traités, dans les échantillons frais

Méthodes de coloration appliquées aux crachats traités	Méthode Auramine O ^a		Méthode Ziehl-Neelsen ^b	
	Test BD MAX MDR-TB effectué sur		Test BD MAX MDR-TB effectué sur	
	Crachats bruts	Crachats traités	Crachats bruts	Crachats traités
	Pourcentage (IC à 95 %)	Pourcentage (IC à 95 %)	Pourcentage (IC à 95 %)	Pourcentage (IC à 95 %)
Frottis de sensibilité Pos	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)	99,5 % (213/214) (97,4 %, 99,9 %)	99,5 % (193/194) (97,1 %, 99,9 %)	99,5 % (191/192) (97,1 %, 99,9 %)
Frottis de sensibilité Nég	75,3 % (61/81) (64,9 %, 83,4 %)	61,7 % (50/81) (50,8 %, 71,6 %)	79,6 % (82/103) (70,8 %, 86,3 %)	69,9 % (72/103) (60,5 %, 77,9 %)

^a Les résultats du frottis n'étaient pas disponibles pour 2 échantillons avec une méthode de référence négative.

^b Les résultats du frottis n'étaient pas disponibles pour 3 échantillons avec une méthode de référence négative.

Le tableau 14 récapitule la sensibilité et la spécificité par type d'échantillon et sites d'expérimentation pour le MTB. Les tableaux 15 et 16 récapitulent la sensibilité et la spécificité par type d'échantillon pour la résistance à la RIF et à l'INH.

Tableau 14 : Sensibilité et spécificité à la MTB sur des échantillons frais, comparées à la MR composite (culture plus NAAT)

Zone	Crachats bruts		Crachats traités	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
	Pourcentage (IC à 95 %)	Pourcentage (IC à 95 %)	Pourcentage (IC à 95 %)	Pourcentage (IC à 95 %)
Afrique du sud	91,2 % (31/34) (77,0 %, 97,0 %)	99,3 % (265/267) (97,3 %, 99,8 %)	84,8 % (28/33) (69,1 %, 93,3 %)	95,9 % (260/271) (92,9 %, 97,7 %)
Ouganda	92,2 % (71/77) (84,0 %, 96,4 %)	98,7 % (148/150) (95,3 %, 99,6 %)	87,0 % (67/77) (77,7 %, 92,8 %)	98,7 % (153/155) (95,4 %, 99,6 %)
Inde	98,0 % (49/50) (89,5 %, 99,6 %)	95,6 % (65/68) (87,8 %, 98,5 %)	92,0 % (46/50) (81,2 %, 96,8 %)	91,3 % (63/69) (82,3 %, 96,0 %)
Pérou	91,2 % (124/136) (85,2 %, 94,9 %)	99,1 % (106/107) (94,9 %, 99,8 %)	90,4 % (122/135) (84,2 %, 94,3 %)	98,2 % (107/109) (93,6 %, 99,5 %)
Global	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)

Parmi les 275 plus 3 résultats réellement positifs à la MTB avec des crachats bruts issus du groupe de détection de cas et du groupe de résistance, 44 présentaient une méthode de référence composite pour la RIF non évaluable. Parmi les 234 échantillons réellement positifs à la MTB et présentant un résultat de MR de la RIF évaluable, 16 et 3 échantillons présentaient, respectivement, un résultat initial faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à la RIF. Après répétition valide du test, 9 et 2 échantillons présentaient toujours, respectivement, un résultat faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à la RIF.

Parmi les 263 plus 3 résultats réellement positifs à la MTB avec des crachats traités issus du groupe de détection de cas et du groupe de résistance, 36 présentaient une méthode de référence composite pour la RIF non évaluable. Parmi les 230 échantillons réellement positifs à la MTB et présentant un résultat de MR de la RIF évaluable, 28 et 4 échantillons présentaient, respectivement, un résultat initial faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à la RIF. Après répétition valide du test, 13 et 1 échantillons présentaient toujours, respectivement, un résultat faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à la RIF.

Tableau 15 : Performances globales pour la RIF sur les échantillons frais, comparées à la MR composite (culture/antibiogramme plus NAAT et séquençage bidirectionnel)

	Crachats bruts	Crachats traités
Sensibilité globale	94,1 % (16/17) ^a (73 %, 99 %)	93,8 % (15/16) ^b (71,7 %, 98,9 %)
Spécificité globale	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)

^a Parmi les 17 échantillons résistants à la RIF, 7 présentaient un antibiogramme sensible à la RIF ou étaient non évaluables, mais la méthode Xpert MTB/RIF a détecté une résistance à la RIF, confirmée ensuite grâce au séquençage bidirectionnel. Les résistances détectées étaient L511P, D516Y, D516F, H526N, et L533P.

^b Parmi les 16 échantillons résistants à la RIF, 6 présentaient un antibiogramme sensible à la RIF, mais la méthode Xpert MTB/RIF a détecté une résistance à la RIF, confirmée ensuite grâce au séquençage bidirectionnel. Les résistances détectées étaient L511P, D516Y, D516F et L533P.

Parmi les 275 plus 3 résultats réellement positifs à la MTBC avec des crachats bruts issus du groupe de détection de cas et du groupe de résistance, 26 présentaient une méthode de référence pour l'INH non évaluable. Parmi les 252 échantillons réellement positifs à la MTBC et présentant un résultat de MR de l'INH évaluable, 22 et 8 échantillons présentaient, respectivement, un résultat initial faiblement positif à la MTBC et une résistance non rapportable à l'INH. Après répétition valide du test, 17 et 2 échantillons présentaient toujours, respectivement, un résultat faiblement positif à la MTBC et une résistance non rapportable à l'INH.

Parmi les 263 plus 3 résultats réellement positifs à la MTB avec des crachats traités issus du groupe de détection de cas et du groupe de résistance, 23 présentaient une méthode de référence composite pour l'INH non évaluable. Parmi les 243 échantillons réellement positifs à la MTB et présentant un résultat de MR de l'INH évaluable, 35 et 12 échantillons présentaient, respectivement, un résultat initial faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à l'INH. Après répétition valide du test, 19 et 10 échantillons présentaient toujours, respectivement, un résultat faiblement positif à la MTB et une résistance non rapportable à l'INH.

Tableau 16 : Performances globales pour l'INH sur échantillons frais, comparées à la MR (culture/antibiogramme)

	Crachats bruts	Crachats traités
Sensibilité globale	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	84 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)
Spécificité globale	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 % (188/188) (98 %, 100 %)

Un total de 1 033 échantillons de crachats bruts et 1 034 échantillons de crachats traités était basé sur des échantillons de crachats conformes et les résultats du test BD MAX MDR-TB. Un résultat initial BD MAX MDR-TB non rapportable a été répété. Le tableau 17 récapitule les taux de résultats MTB non résolus, indéterminés et incomplets par type d'échantillon.

Tableau 17 : Taux de résultats MTB UNR, IND, INC et totaux non rapportables par type de crachat, sur échantillon frais

	MTB non résolu (UNR)		Indéterminé (IND)		Incomplet (INC)		Total de non rapportables (UNR+IND+INC)	
Type d'échantillon	Initial (IC à 95 %)	Répétition valide (IC à 95 %)	Initial (IC à 95 %)	Répétition valide (IC à 95 %)	Initial (IC à 95 %)	Répétition valide (IC à 95 %)	Initial (IC à 95 %)	Répétition valide (IC à 95 %)
Crachats bruts	3,8 % (39/1 033) (2,8 %, 5,1 %)	1,0 % (10/1 020) (0,5 %, 1,8 %)	2,8 % (29/1 033) (2,0 %, 4,0 %)	0,6 % (6/1 020) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1 033) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1 020) (0,3 %, 1,3 %)	7,2 % (74/1 033) (5,7 %, 8,9 %)	2,2 % (22/1 020) (1,4 %, 3,2 %)
Crachats traités	2,7 % (28/1 034) (1,9 %, 3,9 %)	0,3 % (3/1 022) (0,1 %, 0,9 %)	1,3 % (13/1 034) (0,7 %, 2,1 %)	0,1 % (1/1 022) (0,0 %, 0,6 %)	0,7 % (7/1 034) (0,3 %, 1,4 %)	0,4 % (4/1 022) (0,2 %, 1,0 %)	4,6 % (48/1 034) (3,5 %, 6,1 %)	0,8 % (8/1 022) (0,4 %, 1,5 %)

Inclusivité analytique

Tout un éventail de souches cibles du test BD MAX MDR-TB a été inclus dans cette étude. Les critères de sélection des souches incluaient des isolats sensibles et résistants à la rifampicine et à l'isoniazide, issus de différents emplacements géographiques. Une combinaison d'organismes quantifiés, de lysats cellulaires thermiques (acquis parmi les collections publiques du Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/Institute of Tropical Medicine (BCCM/ITM)) et d'ADN génomique a été incluse à cette étude. Quarante-quatre (44) souches de *M. tuberculosis* bien caractérisées ont été testées pour la détection de la RIF/l'INH avec le test BD MAX MDR-TB (tableaux 18 et 19). Les souches testées pour l'inclusivité des espèces du complexe *M. tuberculosis* étaient les suivantes : *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canneti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (tableau 20).

Tableau 18 : Analyse de la résistance avec le test BD MAX MDR-TB avec des lysats cellulaires thermiques

ID de la souche	Origine	Résistance à la rifampicine ^a		Résistance à l'isoniazide ^b			Résultat du BD MAX MDR-TB
		R/S	Codon de la RRDR	R/S	Codon du gène <i>katG</i>	Nucléotide du gène <i>inhA</i> Pr	
041679	Népal	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> Pr NON détectée
971524	Bangladesh	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	TS	TS	Résistance à la RIF détectée
980166	Bangladesh	R	Ser509Arg His526Arg	S	TS	TS	Résistance à la RIF détectée
970472	Bangladesh	S	TS	R	Ser315Ile	TS	Résistance à la INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> Pr NON détectée
041204	Corée du sud	R	Asp516Val	R	TS	C-15T	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> NON détectée Mutation d' <i>inhA</i> Pr détectée
041207	Corée du sud	R	Ser531Leu	R	TS	G-9A	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> NON détectée Mutation d' <i>inhA</i> Pr détectée
041226	Corée du sud	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée <i>inhA</i> Pr NON détecté

ID de la souche	Origine	Résistance à la rifampicine ^a		Résistance à l'isoniazide ^b			Résultat du BD MAX MDR-TB
		R/S	Codon de la RRDR	R/S	Codon du gène <i>katG</i>	Nucléotide du gène <i>inhA</i> r	
041203	Corée du sud	S	TS	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée <i>inhA</i> r NON détecté
042763	Philippines	R	Ser531Leu	R	TS	C-15T	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> NON détectée Mutation d' <i>inhA</i> r détectée
000440	Kazakhstan	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée <i>inhA</i> r NON détecté
020115	Géorgie	S	TS	R	TS	C-15T	Résistance à la INH détectée Mutation de <i>katG</i> NON détectée Mutation d' <i>inhA</i> r détectée
042928	Espagne	S	TS	R	Ser315Asn	TS	Résistance à la INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
041668	Allemagne	S	TS	R	Ser315Thr	C-15T	Résistance à la INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r détectée
992092	France	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
041655	Bolivie	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
041290	Brésil	S	TS	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
041281	Brésil	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	TS	Résistance à la RIF ET l'INH détectée ^c Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
041289	Brésil	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r détectée
042611	Pérou	R	His526Arg	R	Ser315Asn	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
040850	Afrique du Sud	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r détectée
041086	Rwanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r détectée
991451	Congo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
021555	Burundi	S	TS	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée

^a R = Résistant à la rifampicine, S = Sensible à rifampicine, TS = Type sauvage, sans modification des nucléotides ni du codon

^b R = Résistant à l'isoniazide, S = Sensible à l'isoniazide, TS = Type sauvage, sans modification des nucléotides ni du codon

^c Sensible phénotypiquement à l'INH, mais résistant à l'INH par séquence d'ADN et BD MAX MDR-TB

Tableau 19 : Analyse de la résistance avec le test BD MAX MDR-TB avec des isolats du registre BD Mycobacterium

ID de la souche	Résistance à la rifampicine		Résistance à l'isoniazide			Résultat du BD MAX MDR-TB
	R/S	Codon de la RRDR	R/S	Codon du gène <i>katG</i>	Nucléotide du gène <i>inhA</i> r	
TB006	R	Gln513Lys	R	TS	C-15T	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> NON détectée Mutation d' <i>inhA</i> r détectée
TB007	R	Gln513Lys	R	TS	C-15T	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> NON détectée Mutation d' <i>inhA</i> r détectée
TB009	R	Gln513Lys	S	TS	TS	Résistance à la RIF détectée
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF ^c et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
TB022	R	His526Tyr	S	TS	TS	Résistance à la RIF détectée
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r détectée
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
TB041	R	His526Asp	S	TS	TS	Résistance à la RIF détectée
TB047	R	Codon 519 de délétion (AAC)	S	TS	TS	Résistance à la RIF détectée
TB049	R	Asp516Val	S	TS	TS	Résistance à la RIF détectée, résistance à l'INH non rapportable ^b
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
TB062	R	His526Arg	S	TS	TS	Résistance à la RIF détectée
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF et l'INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	TS	TS	Résistance à la RIF détectée
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la RIF détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée
TB121	S	TS	R	Ser315Asn	C-15T	Résistance à la INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r détectée
TB123	S	TS	R	Ser315Thr	TS	Résistance à la INH détectée Mutation de <i>katG</i> détectée Mutation d' <i>inhA</i> r NON détectée

^a ADN génomique

^b Sensible phénotypiquement à l'INH, mais non rapportable pour l'INH par séquence d'ADN et BD MAX MDR-TB

^c 20 % des répliques de tests étaient non rapportables à la RIF pour l'isolat TB010 à la concentration testée. La mutation Ser531Leu a été détectée avec succès dans l'isolat TB053, de sorte que TB010 n'a pas été testé à des concentrations plus élevées.

Tableau 20 : Inclusivité de *M. tuberculosis*

Organisme complexe MTB	ID de la souche
<i>Mycobacterium africanum</i>	ATCC® 25420
<i>Mycobacterium bovis</i>	ATCC TMC 407
<i>Mycobacterium canettii</i>	BCCM/ITM C02321
<i>Mycobacterium caprae</i> ^b	ATCC BAA-824D-2
<i>Mycobacterium microti</i>	ATCC 35782
<i>Mycobacterium pinnipedi</i> ^a	BCCM/ITM 2015-00021

^a Lysat cellulaire thermique^b ADN génomique**Sensibilité analytique**

La sensibilité analytique (limite de détection ou LD) du test BD MAX MDR a été déterminée comme suit : des isolats de *M. tuberculosis* et d'organisme *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin) ont été préparés et quantifiés avant l'inclusion dans cette étude. Les organismes ont été transférés dans un tube d'échantillon contenant déjà un crachat traité à la STR ou un culot de crachat prédéterminé comme étant négatif à toutes les cibles détectées par le test BD MAX MDR-TB. Une LD supposée a été évaluée pour chaque organisme testé avec un minimum de 36 réplicats par type d'échantillon (crachat ou culot de crachat), en utilisant 3 lots de production différents du test BD MAX MDR-TB. La LD pour un organisme spécifique a été confirmée en testant au moins 20 réplicats supplémentaires à la concentration LD déterminée. La sensibilité analytique (LD) correspond à la concentration la plus basse à laquelle on s'attend à ce qu'un pourcentage supérieur ou égal à 95 % de tous les réplicats soit testé positif (voir le tableau 21).

Tableau 21 : Limite de détection par le BD MAX MDR-TB

Microorganisme (souche)	LD supposée	Crachat (UFC/ml)	Culot de crachat (UFC/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Résistance	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Résistance	6,0	

Spécificité analytique (réactivité croisée et exclusivité)

Le test BD MAX MDR-TB a été effectué sur des échantillons contenant des espèces apparentées phylogénétiquement et d'autres organismes (bactéries, virus et levures) susceptibles d'être présents dans des échantillons de crachats. Les cellules bactériennes et les levures ont été testés dans le tube de tampon échantillon à une concentration de $\geq 1 \times 10^6$ cellules/ml ou UFC/ml, et les *Chlamydia* ont été testés à une concentration de $> 1 \times 10^6$ corps élémentaires/ml, dans des crachats humains traités par STR. Les virus, bactéries ou espèces de levures difficiles à acquérir ont subi une analyse *in silico* avec chaque cible du test MDR-TB. En tout, 114 organismes ont été testés et sont répertoriés dans le tableau 22. Les organismes ayant subi une analyse *in silico* sont répertoriés dans le tableau 23. Toutes les souches bactériennes et les levures testées ont produit des résultats négatifs avec le test BD MAX MDR-TB.

Tableau 22 : Résultats de spécificité du test BD MAX MDR-TB (bactéries, levures et virus)

Organisme		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> produisant CTX-M-15 ESBL	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Fuseobacterium nucleatum</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Bordetella parapertussi</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella micdadei</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> sérotype H	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>

Organisme		
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium malmoeense</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus equinus</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus criceti</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	
<i>Streptococcus equi</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	

Tableau 23 : Analyse BD MAX MDR-TB *in silico*

Organisme	
Adénovirus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Virus de l'immunodéficience humaine	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Virus humain influenza (type A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Virus humain influenza (type B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Métapneumovirus humain	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Virus humain parainfluenza (type 1)	<i>Mycobacterium leprae</i>
Virus humain parainfluenza (type 2)	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Virus humain parainfluenza (type 3)	<i>M. shimoidei</i> ^a
Virus humain parainfluenza (type 4)	<i>Nocardia farcinica</i>
Virus des oreillons	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Virus respiratoire syncytial	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rhinovirus	<i>Penicillium</i> spp.
Virus de la rubéole	<i>Rhizopus</i> spp.
Virus de la rubéole	<i>Scedosporium</i> spp.
Virus zona-varicelle	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^a Les amorces nécessaires à l'amplification de l'ADN cible dans *M. obuense* et *M. shimoidei* présentent également plusieurs discordances de paires de base, ce qui diminue l'efficacité de l'amplification pour ces cibles.

Substances interférentes

Trente-quatre (34) substances biologiques et chimiques susceptibles d'être occasionnellement présentes dans des crachats humains ont été évaluées afin de déterminer les interférences possibles avec le test BD MAX MDR-TB. Les substances ont été testées à des niveaux décrits dans le tableau 24 ci-dessous, en présence et en l'absence de *M. bovis* BCG à 2 fois la LD de MTBC. Sur les 34 substances testées, une seule, la mucine à 5 %, a déclenché une inhibition du test. Lorsque la mucine était diluée à 1,5 %, l'inhibition n'était plus observée. Aucune autre interférence rapportable n'a été observée avec les autres substances testées (voir le tableau 24).

Tableau 24 : Substances endogènes et substances exogènes testées avec le BD MAX MDR-TB

Substance	Résultat	Substance	Résultat
Lidocaïne (12 µg/ml)	NI	Phényléphrine (50 % v/v)	NI
Mupirocine (5 % p/v)	NI	Oxymétazoline (20 % v/v)	NI
Streptomycine (25 µg/ml)	NI	Spray nasal au chlorure de sodium (100 %)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5 % p/v)	NI
Sang humain (40 % v/v)	NI	Benzocaïne (5 % p/v)	NI
Acide gastrique (100 %)	NI	Guaifenesin (5 mg/ml)	NI
ADN humain (1,0 E + 6 cellules/ml)	NI	Chlorure de cétylpyridinium (0,5 %)	NI
Leucocytes humains (couche leucoplaquettaire à 100 %)	NI	Nicotine (4 µg/ml)	NI
Mucine (5 %)	I ^a	Tobramycine (24 µg/ml)	NI
Listérine (20 % v/v)	NI	Amoxicilline (75,2 µg/ml)	NI
Épinéphrine (1 mg/ml)	NI	Lévofoxacine (5 mg/ml)	NI
Huile d'arbre à thé (1 % v/v)	NI	Pentamidine (300 ng/ml)	NI
Goldenseal (100 %)	NI	Isoniazide (50 µg/ml)	NI
Sulfate d'albutérol (100 µg/ml)	NI	Rifampicine (120 µg/ml)	NI
Budésonide (12,8 µg/ml)	NI	Pyrazinamide (500 µg/ml)	NI
Fluticasone (5 µg/ml)	NI	Éthambutol (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 écouvillon/1,67 ml d'échantillon de crachat)	NI	Streptomycine (25 µg/ml)	NI

NI : absence d'interférence notable avec le test BD MAX MDR-TB.

I : interférence rapportable avec le test BD MAX MDR-TB.

^a Concentration maximale de 1,5 % w/v à laquelle aucune interférence n'a été observée.

Infection mixte-Interférences concurrentes

L'étude relative aux infections mixtes/interférences concurrentes a été conçue afin d'évaluer la capacité du test BD MAX MDR-TB à détecter les résultats faiblement positifs en présence d'organismes autres que *mycobacterium tuberculosis* (NTM) susceptibles d'être présents dans les crachats humains. Quatre (4) organismes ont été testés à une concentration élevée (1×10^6 cellules/ml de crachat), mélangées avec *M. bovis* BCG à une 2 fois la LD de MTBC. Les organismes testés étaient *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* et *M. malmoense*. Le MTBC a été correctement détecté par le test BD MAX MDR-TB en cas d'association avec des préparations d'infection mixte simulées à concentration élevée d'organismes cibles.

Précision

La précision intra-laboratoire a été évaluée pour le test BD MAX MDR-TB sur un (1) site. Les tests ont été effectués pendant 12 jours, avec 2 analyses par jour (une par chacun des 2 opérateurs), pour un total de 24 analyses. Chaque panel contenait un type de souche de type sauvage de *M. tuberculosis* (sensible à la RIF et l'INH) et a été préparé dans une matrice de crachat non traitée. Les concentrations suivantes ont été utilisées comme niveaux de charge pour l'organisme cible contenu dans chaque membre de panel :

- Résistance modérément positive (MP) : ≥ 2 et $\leq 3 \times$ LD
- Modérément positif à MTB (MP) : ≥ 2 et $\leq 3 \times$ LD
- Résistance faiblement positive (LP) : ≥ 1 et $< 2 \times$ LD
- Faiblement positif à MTB (LP) : ≥ 1 et $< 2 \times$ LD
- Réellement négatif (TN) : échantillon négatif (sans cible)

Les résultats de l'étude de précision pour les échantillons TN, Résistance MP, MTB MP et Résistance LP ont démontré des concordances de 100 % (tableau 25). Les résultats de l'étude de précision pour les échantillons Résistance LP ont démontré une concordance de 98,6 %. Tous les résultats initiaux non rapportables, à l'exception d'un résultat, ont été répétés conformément aux instructions de la notice d'emballage. Les échantillons qui ont initialement donné un résultat <MTB faiblement POS> ont généré le résultat attendu après répétition.

Tableau 25 : Résultats de l'étude de précision avec un lot de test BD MAX MDR-TB

Catégorie	Concordance avec les résultats attendus	
	<i>M. tuberculosis</i> (IC à 95 %)	Résistance (IC à 95 %)
MP	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)
LP	100 % 72/72 (94,9–100,0)	98,6 % 70/71 (92,4–99,8)
TN ^a	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)

^a Pour les catégories réellement négatives (TN), la concordance notée indique le pourcentage de résultats négatifs.

Reproductibilité

L'étude de reproductibilité d'instrument à instrument a été effectuée en utilisant les mêmes panels que ceux décrits pour l'étude de la précision, ci-dessus.

Les échantillons de chaque catégorie ont été testés en triple, sur cinq (5) jours distincts, par deux (2) techniciens différents, sur trois (3) instruments différents en utilisant un (1) lot de réactifs.

Pour la reproductibilité d'instrument à instrument, le pourcentage de concordance globale était de 100 % pour MTB MP, MTB LP, résistance MP et TN. Le pourcentage de concordance globale était de 97,8 % pour la résistance LP (tableau 26). La reproductibilité quantitative d'un site à l'autre et par catégorie d'échantillon est présentée ci-dessous, dans le tableau 27.

Tableau 26 : Résultats de l'étude de la reproductibilité d'instrument à instrument avec un lot de test BD MAX MDR-TB

Catégorie	Instrument 1	Instrument 2	Instrument 3	Global	
				Concordance	IC à 95 %
TN	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
MTB LP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Résistance LP	100 % (30/30)	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	97,8 % (87/89)	(92,2–99,4)
MTB MP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Résistance MP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)

Tableau 27 : Résultats globaux des scores numériques CT sous-jacents de l'étude de la reproductibilité d'instrument à instrument

Variable	Catégorie	Concord./N	Moyenne	Intra-analyse		Entre les séries d'une même journée		D'un jour à l'autre		D'un instrument à l'autre		Global	
				ÉT	% CV	ÉT	% CV	ÉT	% CV	ÉT	% CV	ÉT	% CV
Score Ct. (MTB1)	MP	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	LP	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Score Ct. (MTB2)	MP	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	LP	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

REMARQUE : les valeurs indiquées sont celles obtenues pour la cible dans les échantillons qui donnent un résultat MTB détecté.

Pour l'étude de la reproductibilité d'un lot à l'autre, trois réplicats d'échantillons de chaque catégorie ont été testés avec trois lots de réactifs sur un seul instrument, avec 2 analyses par jour effectuées sur cinq jours distincts. Les panels utilisés étaient identiques à ceux décrits dans la section « Précision », ci-dessus. Les résultats issus de 5 jours d'étude d'instrument à instrument ont été utilisés afin de produire les données d'un lot de réactifs pour l'étude d'un lot à l'autre. Pour la reproductibilité d'un lot à l'autre, le pourcentage de concordance globale était de 98,9 % pour MTB MP, MTB LP, et Résistance MP ; de 96,6 % pour Résistance LP et 100 % pour TN, respectivement (tableau 28).

Tableau 28 : Résultats de l'étude de la reproductibilité d'un lot à l'autre avec trois lots de test BD MAX MDR-TB

Catégorie	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Global	
				Concordance	IC à 95 %
TN	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9 %, 100 %)
MTB LP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Résistance LP	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	96,7 % (29/30)	96,6 % (86/89)	(90,6 %, 98,8 %)
MTB MP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Résistance MP	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	100 % (30/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)

Contamination par transfert et contamination croisée

Une étude a été menée pour déterminer le transfert intra-analyse et le transfert inter-analyses lors du traitement des échantillons avec une charge bactérienne de MTBC élevée dans le test BD MAX MDR-TB. Le panel positif était constitué de l'organisme MTBC ensemencé dans le crachat traité par STR à une concentration de 1×10^6 UFC/ml. Les membres négatifs du panel ne contenaient aucun organisme MTBC. Douze (12) répliquats du membre du panel fortement positif et 12 répliquats du membre du panel négatif ont été testés en alternant échantillons négatifs et positifs. Un total de 9 analyses contenant 24 échantillons chacune a été réalisé sur plusieurs instruments. Sur les 108 échantillons négatifs testés dans le cadre de cette étude, un a produit un résultat positif.

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: WHO, 2017.
2. World Health Organization. Framework of Indicators and Targets for Laboratory Strengthening under the End TB Strategy Geneva: WHO, 2016.
3. Pai M, Schito M. *Tuberculosis* diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. J Infect Dis 2015; 211 Suppl 2:S21-8.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to the latest edition).
5. Centers for Disease Control and Prevention, and National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood L.C. and Wislon D.E. (eds) (2009). HHS Publication No. (CDC) 21-1112.
6. Leber, Amy L. (ed.) 2016. Clinical Microbiology Handbook. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
7. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology – A Guide for the Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
8. BD MAX System User's Manual (refer to the latest version) BD Life Sciences, Sparks, MD 21152 USA.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline. Document MM3 (refer to the latest edition).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test performance; Approved Guideline, Document EP12 (refer to the latest edition).

Historique des modifications

Révision	Date	Résumé des modifications
(08)	2019-06	R/S mis à jour pour l'ID de la souche TB112 dans le tableau 19. Limite de détection du complexe <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC à partir d'expectorations (UFC/mL) mise à jour dans le tableau 21.
(09)	2020-05	Conversion des instructions d'utilisation imprimées au format électronique et ajout d'informations d'accès pour obtenir le document à partir de bd.com/e-labeling. Clarification de l'application. Ajout d'informations supplémentaires à la section « Réactifs et matériaux ». Mise à jour des figures 1, 2 et 3. Ajout d'une limitation concernant la pédiatrie. Mise à jour et clarification de la section « Caractéristiques de performance ». Mise à jour des adresses des bureaux australien et néo-zélandais.
(10)	2020-11	Mise à jour du Système général harmonisé (SGH) dans Avertissements et précautions. Les tableaux de performance ont été révisés à la suite d'une amélioration de la détection de la résistance à la RIF appliquée au logiciel. Cette modification a donné lieu à une mise à jour des chiffres de détection de la RIF dans les tables, et associés aux tables, 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 et 28.

Certains symboles répertoriés ci-dessous peuvent ne pas s'appliquer à ce produit.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbricante / Атқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производител / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商



Use by / Използвайте до / Spotføjbytte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати до / 使用截止日期

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
EEEE-HH-NN / EEEE-HH (HH = hónap utolsó napja)
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
ЖЖЖЖ-АА-КК / ЖЖЖЖ-АА (АА = айдың соңы)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 월말)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutten av månaden)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Katalog nөмірі / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号



Authorized Representative in the European Community / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant / De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségekben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autorizowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Europskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Αντρου Τολυλугу Yetkilii Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska romagala za In Vitro Diagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүзретін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisas / Medicinas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicinska romčka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diyagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики ин витро / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperatuuri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Temperatuurani shkrety / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperatuurilimiet / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ограничение теплоты / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Омеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot / Tétel száma / Lot) / Codice batch (lotto) / Тонтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati útmutatót / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нускаўлягымем танысы алынчы / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Do not reuse / Не използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / Ne reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiți / Не использовать повторно / Nepoužívejte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullannmaın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Серийн номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Тонтамагык нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérjas numurs / Serie number / Numer seryjny / Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarasi / Номер серий / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-tydelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu účinka u in vitro diagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Tiklki для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估

For US: "For Investigational Use Only"



Lower limit of temperature / Донеа лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najnižia dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Temperatuurani tmeñi rukast šeri / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurilimiet / Niedre temperatügrense / Dolna granica temperatury / Limite mínimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sıcaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限



Control / Контроль / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照



Positive control / Положительный контроль / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontroll / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitivā kontrolē / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивний контроль / 阳性对照试剂



Negative control / Отрицательный контроль / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negativ kontroll / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negativā kontrolē / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативний контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: ethylenoxid / Steriliseringmethode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseringmethode: etüleenoksidi / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módsszere: etilén-oxid / Metoda di sterilizzazione: ossido di etilene / Sterilizacija etici – etilen totuty / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxide / Steriliseringmethode: ethylenoxid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etylénoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: этиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷



Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringmethode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseringmethode: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módsszere: besugárzás / Metoda di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizacija etici – cayne tycipy / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringmethode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metoda de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metóda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračavanje / Steriliseringmetod: stråling / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 灭菌方法: 辐射



Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biologiallag veszélyes / Rischio biologico / Biologialligi tveekend / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisk risiko / Biologisk risiko / Zagrozenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biolojlik Riskler / Bioloģna nebezpeka / 生物学风险



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitedokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugeda kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dmesio, žiūrėkite priedamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnjal Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію / 小心, 请参阅附带文档。



Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ulemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Temperatuurani rukast etilgen jogary šeri / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurilimiet / Øvre temperaturgrænse / Góna granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Övre temperaturgräns / Sıcaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限



Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Orbevares tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikyti sausai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingsstidspunkt / Entnahmezeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жинау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingsstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间



Peel / Обелете / Schillen / Trekk av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odrhנית / Oljuštiti / Dira isår / Ayırma / Відклеїти / 撕下

	Perforation / Перфорация / Perforace / Perforening / Διότρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik tecz / 절취선 / Perforacija / Perforâcija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔
	Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packung nicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιώ. / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Erep paket бүзүлгэн болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívať, ak je obal poškodený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包裝破損, 請勿使用
	Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přilišnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Övja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / He награвать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Беретти від дії тепла / 请远离热源
	Cut / Срежете / Odstrihnite / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Rezi / Vágja ki / Tagliare / Keciңiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogriezť / Knippen / Kutt / Odciać / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Розрізати / 剪下
	Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаган тизбекүні / 수집 날짜 / Paëmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Datu prøvetaking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Dátum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplama tarihi / Дата збору / 采集日期
	µL/test / µL/тест / µL/Test / µL/εξέταση / µL/prueba / µL/teszt / µL/테스트 / мкл/тест / µL/tyrimas / µL/pārbaude / µL/teste / мкл/анализ / µL/检测
	Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródeł światła / Manter ao abrigo da luz / Feriți de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线
	Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plyného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadrží hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтектес сүтері пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas udegradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакция з виділенням водню / 会产生氢气
	Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacienta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентификатор пацієнта / 患者标识号
	Fragile, Handle with Care / Чупливо, Роботете с необходимото внимание. / Křehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, käsitlege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkites atsargiai. / Trausls; rikoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşınır. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放

 bd.com/e-labeling



Service et assistance technique : contacter votre représentant local de BD ou consulter le site bd.com.

 Becton, Dickinson and Company
7 Loveton Circle
Sparks, Maryland 21152 USA

 Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland

Australian Sponsor:
Becton Dickinson Pty Ltd.
66 Waterloo Road
Macquarie Park NSW 2113
Australia

New Zealand Sponsor:
Becton Dickinson Limited
14B George Bourke Drive
Mt. Wellington Auckland 1060
New Zealand

BD, the BD Logo, BBL, MAX, MGIT, and MycoPrep are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. © 2020 BD. All rights reserved.