

Meylan, le 17 février 2017

<b>URGENT - ACTION DE SECURITE</b>	
A l'attention des Biologistes-Responsables, des Directeurs des Etablissements de Santé et des Correspondants locaux de Réactovigilance	
Dossier réf. Roche :	SBN-RMD-2016-024
Produits concernés :	<b>cobas<sup>®</sup> HIV-1 Test pour utilisation sur le cobas<sup>®</sup> 4800 system (Ref 06979599190)</b> <b>cobas<sup>®</sup> HBV Test pour utilisation sur le cobas<sup>®</sup> 4800 system (Ref 06979564190)</b>
Action demandée :	Suivre et mettre en œuvre les actions détaillées ci-dessous.

Chère Cliente, Cher Client

Nous vous prions de trouver ci-dessous une information de sécurité concernant les tests cobas<sup>®</sup> HIV-1 et cobas<sup>®</sup> HBV utilisés sur le système cobas<sup>®</sup>4800.

**Description de la situation :**

Dans de rares circonstances, l'algorithme des tests cobas<sup>®</sup> HIV-1 et HBV utilisés sur le système cobas<sup>®</sup> 4800 peut interpréter de manière inappropriée une charge virale extrêmement élevée comme négative (résultat faussement négatif).

Cette situation se produit quand la courbe PCR génère une valeur de Ct (Cycle threshold) en dessous de la valeur minimale de Ct pour le test, ce qui est interprété par l'algorithme de l'automate comme une courbe « négative » au lieu d'une courbe « invalide ».

Les échantillons cliniques présentant des charges virales extrêmement élevées, au-dessus de la limite supérieure de quantification (ULoQ) du test sont concernés, selon les titres indiqués ci-dessous :

- Pour HIV-1 :  $\geq 2,3 \text{ E}+08$  copies/ml (la ULoQ du test est  $1,00 \text{ E}+07$  copies/ml)
- Pour HBV :  $\geq 4,05 \text{ E}+10$  UI/ml (la ULoQ du test est  $1,00 \text{ E}+09$  UI/ml)

De telles charges virales élevées sont rarement observées dans des échantillons cliniques et n'ont par conséquent pas été utilisées au cours du développement ou des tests internes.

Des résultats faussement négatifs peuvent donc être générés avec des échantillons présentant des titres extrêmement élevés avec nos réactifs de charges virales HIV-1 et HBV. Nous insistons sur la probabilité d'occurrence extrêmement réduite de tels échantillons dans le cadre de la routine clinique avec nos tests HIV-1 et HBV, mais si tel était le cas, un rendu de résultat faussement négatif serait de nature à induire une interprétation erronée et une prise en charge du patient totalement inadéquate.

En pratique, une charge virale HIV-1 extrêmement élevée n'est en général observée que chez une minorité de patients, telles que les personnes atteintes d'une infection aiguë au HIV-1 ou les personnes séropositives en stade terminal et ne prenant pas de thérapie antirétrovirale. Comme il est recommandé de démarrer une thérapie antirétrovirale pour tous les patients nouvellement diagnostiqués HIV-1 +, et que les patients aux stades avancés de la maladie peuvent bénéficier d'un suivi par des traitements préventifs contre les infections opportunistes, la probabilité d'un résultat faussement négatif avec des conséquences délétères pour le patient est limitée.

D'autre part une charge virale HBV extrêmement élevée n'est que très rarement observée pendant la phase d'immunotolérance ou lors d'une transmission périnatale. De telles charges virales ne sont généralement observées que chez des patients ne recevant pas de thérapie antivirale. Dans le cas d'une résistance au traitement, la thérapie fait toujours diminuer la charge virale du fait de la réduction du « fitness viral ». Des faux négatifs ne peuvent donc pas affecter des patients sous traitement, une discordance antigène HBe positif/charge virale ADN HBV indétectable faisant suspecter un résultat erroné. Au total, pour le HBV une discordance entre les données cliniques et biologiques (sérologiques et moléculaires) doit engendrer la réalisation d'examen complémentaires, limitant grandement le risque de rendu d'un résultat faussement négatif, qui aurait pour conséquence un retard d'initiation de traitement. En tout état de cause, la probabilité de conséquences délétères pour les patients est très faible du fait de la progression lente de la maladie.

#### **Actions menées Roche Diagnostics :**

La situation concerne exclusivement les tests HIV-1 et HBV utilisés sur le système cobas 4800. Tous les autres tests sur cette plateforme ne sont pas concernés.

L'origine est en cours d'investigation et est liée à l'algorithme cinétique associé aux tests impactés.

Une mise à jour des protocoles de tests (Assay Specific Analysis Packages ASAP) des tests cobas® HIV-1 et HBV utilisés sur le système cobas® 4800 sera disponible le premier trimestre 2017.

Nous rappelons que l'utilisation des tests concernés doit se faire en conjonction avec les observations cliniques et les autres résultats de laboratoire.

**Actions à mener par les utilisateurs :**

Dans la majorité des cas, il n'est pas nécessaire de revoir les résultats antérieurs de charges virales car les patients ayant eu un résultat initial faussement négatif seraient ultérieurement diagnostiqués comme infectés par le HIV-1, soit avec un test cobas® HIV-1 ayant une charge virale moindre (inférieure au titre affectant le test), soit par la symptomatologie clinique et les résultats des autres examens de biologie médicale.

Dans un scénario très improbable, un patient avec une infection aiguë au HIV-1 pourrait ne pas être diagnostiqué HIV-1+, en cas de test de dépistage de 4<sup>ème</sup> génération HIV-1 positif mais confirmé négatif à un test de recherche des anticorps ET faussement négatif au test cobas® HIV-1, sans aucun autre résultat de laboratoire réalisé.

Nous vous recommandons néanmoins d'évaluer si de tels cas auraient pu se produire au sein de votre laboratoire.

Un nouveau test peut être réalisé chez tous les patients ayant des résultats « cible non détectée » (Target not detected) et qui, sur la base de renseignements cliniques ou d'examens de laboratoires seraient attendus avec des charges virales extrêmement élevées.

Pour HIV-1, ces patients seraient suspectés d'avoir une infection aiguë au HIV-1.

Pour HBV, ces patients seraient HBeAg positifs et dans une phase d'immunotolérance ou dans un cas de transmission périnatale.

L'ANSM a été informée de cette action.

Par ailleurs, afin de nous permettre de vérifier la bonne réception de cette information de sécurité qui vous a été adressée par voie postale, nous vous remercions de **nous retourner l'accusé ci-joint dûment complété sous un délai de 10 jours.**

Pour toute question complémentaire, nous vous prions de bien vouloir contacter notre Assistance Téléphonique au **04 76 76 31 03.**

Avec nos meilleures salutations,



Sylvie DREVET  
Expert Affaires Réglementaires



Bertrand VAN ROY  
Chef de Produits Biologie Moléculaire

SD/DB/025\_17