

Xpert MTB/RIF Ultra[®]

REF GXMTB/RIF-ULTRA-10

REF GXMTB/RIF-ULTRA-50

Notice d'utilisation

IVD CE

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

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

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

© 2017–2023 Cepheid.

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

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

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

© 2017–2023 Cepheid.

Voir Section 21, Historique des révisions pour une description des modifications.

Xpert MTB/RIF Ultra®

Réservé au diagnostic *In Vitro*

1 Nom de marque déposée

Xpert® MTB/RIF Ultra

2 Nom commun ou usuel

Xpert MTB/RIF Ultra

3 Utilisation prévue

Le test Xpert MTB/RIF Ultra, effectué sur le GeneXpert® Instrument Systems, est un test de diagnostic *in vitro* semi-quantitatif, qui s'appuie sur une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) nichée en temps réel pour la détection de l'ADN du *complexe tuberculeux (MTB)* dans des échantillons de crachat non traité ou des dépôts concentrés, préparés à partir de crachat spontané ou provoqué. Dans les échantillons au sein desquels le complexe *Mycobacterium tuberculosis* a été détecté, le test Xpert MTB/RIF Ultra peut également détecter les mutations du gène *rpoB* associées à la résistance à la rifampicine.

Le test Xpert MTB/RIF Ultra est conçu pour être utilisé sur des échantillons provenant de patients présentant une suspicion clinique de tuberculose (TB) et n'ayant reçu aucune thérapie antituberculeuse, ou moins de 3 jours de thérapie au cours des 6 derniers mois. Ce test est destiné à faciliter le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, lorsqu'il est utilisé conjointement avec des observations cliniques et d'autres résultats de laboratoire.

4 Synthèse et description

À l'échelle mondiale, environ 1,7 milliard de personnes sont infectées par le MTB¹. En 2018, 10,0 millions de personnes ont développé une maladie active et 1,45 million de personnes en sont décédées². La voie de transmission de la tuberculose pulmonaire est aérogène, ce qui rend la maladie hautement transmissible. Étant donné que la tuberculose pulmonaire est infectieuse, le diagnostic rapide et précis est un élément important dans le traitement et le contrôle de la maladie.

Généralement très efficace, le traitement de la maladie consiste à administrer plusieurs médicaments pendant une période prolongée. Cependant, les souches de *M. tuberculosis* peuvent devenir résistantes à un ou plusieurs des médicaments, ce qui rend la guérison encore plus difficile à atteindre. Quatre médicaments de première intention couramment utilisés dans le traitement antituberculeux sont l'isoniazide (INH), la rifampicine (RIF), l'éthambutol (EMB) et le pyrazinamide (PZA). Tel que documenté par l'Organisation mondiale de la santé, la résistance à la rifampicine est rarement constatée seule, et elle indique en général une résistance à plusieurs autres antituberculeux³. Elle est plus couramment constatée dans les souches multirésistantes (MDR-TB) (définies comme résistantes à la RIF et à l'INH) et elle a une fréquence rapportée supérieure à 95 % dans ces isolats^{4,5,6}. La résistance à la RIF ou à d'autres médicaments de première intention révèle généralement le besoin de tests d'antibiogramme complets incluant les agents de deuxième intention.

La détection moléculaire de la tuberculose et des mutations du gène *rpoB* associées à la résistance à la RIF réduit considérablement le délai de diagnostic de la tuberculose sensible aux antituberculeux comme de la tuberculose MDR. Avec le test Xpert MTB/RIF Ultra, cela peut être accompli en moins de 80 minutes avec des échantillons de crachat non traité et des dépôts préparés. La détection rapide du MTB et de la résistance à la RIF aide le médecin à prendre les bonnes décisions thérapeutiques au cours d'un seul entretien avec le patient.

5 Principe de la procédure

Les GeneXpert Instrument Systems intègrent et automatisent le traitement de l'échantillon, l'amplification de l'acide nucléique et la détection des séquences cibles dans des échantillons simples ou complexes, en utilisant la PCR en temps réel et la détection du pic de fusion. Le système est composé d'un instrument, d'un ordinateur personnel, d'un lecteur de code-barres et d'un logiciel préchargé pour effectuer des tests sur des échantillons patient et afficher les résultats. Le système requiert l'utilisation de cartouches GeneXpert jetables à usage unique qui contiennent les réactifs PCR et hébergent la procédure PCR. Les cartouches étant closes, la contamination croisée entre les échantillons est réduite au minimum. Pour une description complète du système, voir le *GeneXpert Dx System Operator Manual*, le *GeneXpert Edge System User's Guide* ou le *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Le test Xpert MTB/RIF Ultra comprend des réactifs pour la détection du MTB et de la résistance à la RIF ainsi qu'un contrôle du traitement de l'échantillon (CTE), pour contrôler le traitement adéquat des bactéries cibles et surveiller la présence d'inhibiteur(s) lors de la réaction PCR et de la détection ultérieure du pic de fusion. Le contrôle de vérification des sondes (CVS) consiste à vérifier la réhydratation du réactif, le remplissage du tube de PCR dans la cartouche, l'intégrité des sondes et la stabilité du fluorochrome.

Les amorces du test Xpert MTB/RIF Ultra amplifient un fragment du gène *rpoB* contenant la région centrale à 81 paires de base et des fragments des séquences cibles des éléments d'insertion *IS1081* et *IS6110* à copies multiples. L'analyse de fusion à l'aide des quatre sondes *rpoB* permet de distinguer les mutations de la région centrale associées à la résistance à la RIF par comparaison avec la séquence sauvage conservée. Les deux sondes d'éléments d'insertion améliorent la détection du complexe *Mycobacterium tuberculosis* en raison des séquences cibles d'éléments d'insertion à copies multiples présents dans la plupart des souches de tuberculose.

6 Réactifs et instruments

6.1 Matériel fourni

Les kits de test Xpert MTB/RIF Ultra contiennent suffisamment de réactifs pour traiter 10 échantillons ou 50 échantillons. Les kits contiennent les éléments suivants :

Xpert MTB/RIF Ultra Cartouches avec tubes réactionnels intégrés	10 par kit	50 par kit
<ul style="list-style-type: none"> ● Bille 1 et Bille 2 (lyophilisées) ● Bille 3 (lyophilisée) ● Réactif 1 ● Réactif 2 	2 de chaque par cartouche 1 de chaque par cartouche 4 ml par cartouche 4 ml par cartouche	2 de chaque par cartouche 1 de chaque par cartouche 4 ml par cartouche 4 ml par cartouche
Flacons de réactif échantillon	10	50
<ul style="list-style-type: none"> ● Réactif d'inactivation de l'échantillon 	8 ml par flacon	8 ml par flacon
Pipettes de transfert jetables	12 par kit	60 par kit
CD	1 par kit	1 par kit
<ul style="list-style-type: none"> ● Fichiers de définition du test (Assay Definition Files, ADF) ● Instructions pour importer l'ADF dans le logiciel ● Mode d'emploi (notice d'utilisation) 		

Remarque Le réactif échantillon (Sample Reagent, SR) peut être incolore, ou jaune à ambré. La couleur peut s'intensifier avec le temps, mais n'a aucun effet sur les performances.

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

Remarque

La sérum-albumine bovine (bovine serum albumin, BSA) des billes de ce produit a été produite et fabriquée exclusivement à partir de plasma bovin provenant des États-Unis. Les animaux n'ont pas été alimentés par des protéines de ruminant ou d'autres protéines animales ; ils ont subi avec succès les analyses ante- et post-mortem. Pendant la fabrication, le produit n'a été mélangé à aucun autre produit d'origine animale.

Remarque

Les pipettes de transfert disposent d'un repère unique représentant le volume minimal d'échantillon traité à transférer dans la cartouche. Elles sont exclusivement réservées à cet usage. Toutes les autres pipettes doivent être fournies par le laboratoire.

6.2 Conservation et manipulation

- Stocker les cartouches de test Xpert MTB/RIF Ultra entre 2 °C et 28 °C.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche avant d'être en mesure de réaliser le test.
- Ne pas utiliser les réactifs ou les cartouches après leur date de péremption.

7 Matériel requis mais non fourni

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System ou GeneXpert Edge System (numéro de référence différent selon la configuration) : système GeneXpert, ordinateur avec logiciel exclusif GeneXpert version 4.7b ou ultérieure (GeneXpert Dx System), Xpertise™ version 6.4b ou ultérieure (GeneXpert Infinity System), logiciel GeneXpert Edge version 1.0 (GeneXpert Edge System), lecteur de code-barres et manuel d'utilisation
- Imprimante : si une imprimante est nécessaire, contacter le représentant commercial de Cepheid pour convenir de l'achat d'une imprimante recommandée.
- Récipients de prélèvement étanches, stériles avec couvercle à visser
- Gants jetables
- Étiquettes et/ou marqueur d'étiquetage indélébile
- Pipettes stériles pour le traitement des échantillons

8 Avertissements, mises en garde et dangers chimiques

8.1 Avertissements et mises en garde

- Traiter tous les échantillons biologiques, y compris les cartouches usagées, comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des agents infectieux. Tous les échantillons biologiques doivent être traités en respectant les précautions standard puisqu'il est souvent impossible de déterminer ceux qui pourraient être infectieux. Les Centers for Disease Control and Prevention (Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies)⁷ et le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et de laboratoire)⁸ tiennent à disposition des directives concernant la manipulation des échantillons.
- Porter des gants de protection jetables, une blouse de laboratoire et des lunettes de protection pour manipuler les échantillons et les réactifs. Se laver soigneusement les mains après avoir manipulé les échantillons et les réactifs du test.
- Respecter les procédures de sécurité de l'établissement pour la manipulation de produits chimiques et d'échantillons biologiques.
- Ne pas remplacer les réactifs du test Xpert MTB/RIF Ultra par d'autres réactifs.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche de test Xpert MTB/RIF Ultra, sauf pour l'ajout de l'échantillon traité et du réactif.
- Ne pas utiliser une cartouche qui est tombée après l'avoir sortie du kit.
- Ne pas utiliser une cartouche qui est tombée, qui a été agitée ou dont le contenu a été renversé après avoir ajouté l'échantillon traité. L'utilisation d'une cartouche agitée ou d'une cartouche qui est tombée après ouverture de son couvercle peut entraîner des résultats faux ou indéterminés.
- Ne pas placer l'étiquette du n° Id de l'échantillon sur le couvercle de la cartouche ou sur l'étiquette à code-barres.
- Ne pas utiliser une cartouche si elle semble humide ou si son couvercle semble avoir été descellé.
- Ne pas utiliser une cartouche dont le tube réactionnel est endommagé.
- Lors du traitement de plusieurs échantillons en même temps, ouvrir une seule cartouche ; ajouter l'échantillon traité avec le réactif échantillon et fermer le couvercle de la cartouche avant de traiter l'échantillon suivant. Changer de gants entre chaque échantillon.

- Chaque cartouche de test Xpert MTB/RIF Ultra à usage unique est utilisée pour traiter un seul échantillon. Ne pas réutiliser des cartouches usagées.
- Il est recommandé de respecter les bonnes pratiques de laboratoire et de changer de gants après la manipulation de chaque échantillon de patient pour éviter la contamination des échantillons ou des réactifs. Nettoyer régulièrement la surface et les zones de travail avec de l'eau de Javel à 10 % puis essuyer à nouveau avec de l'éthanol ou de l'alcool isopropylique à 70 % avant et après le traitement des échantillons.
- Les échantillons biologiques, les dispositifs de transfert et les cartouches usagées doivent être considérés capables de transmettre des agents infectieux exigeant des précautions standard. Suivre les procédures environnementales d'élimination des déchets de l'établissement pour l'élimination appropriée des cartouches usagées et des réactifs inutilisés. Ces matériaux peuvent présenter des caractéristiques de déchets chimiques dangereux exigeant des procédures d'élimination spécifiques au niveau national ou régional. En l'absence de directives claires de la réglementation nationale ou régionale sur l'élimination appropriée, les échantillons biologiques et les cartouches usagées doivent être éliminés conformément aux directives de manipulation et d'élimination des déchets médicaux de l'OMS [Organisation mondiale de la Santé].

8.2 Dangers chimiques^{9,10}

Réactif d'inactivation de l'échantillon

- Contient de l'alcool isopropylique
- Contient de l'hydroxyde de sodium
- Mention d'avertissement : DANGER
- Pictogrammes de danger SGH ONU : 

Mentions de danger SGH ONU

- Liquide et vapeurs inflammables
- Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.
- Provoque des lésions oculaires graves.
- Susceptible d'induire des anomalies génétiques.
- Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus.
- Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.

Conseils de prudence

Prévention

- Se procurer les instructions avant utilisation.
- Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité.
- Tenir à l'écart de la chaleur, des étincelles, des flammes nues et/ou des surfaces chaudes. Ne pas fumer.
- Maintenir le récipient fermé de manière étanche.
- Ne pas respirer les brouillards, les vapeurs et/ou les aérosols.
- Se laver soigneusement après manipulation.
- Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.
- Utiliser l'équipement de protection individuel requis.

Réponse

- En cas d'incendie : utiliser les moyens appropriés pour l'extinction.
- EN CAS D'INHALATION : Transporter la personne à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer.
- Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.
- EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) : enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau/se doucher.
- Laver les vêtements contaminés avant réutilisation.
- Traitement spécifique, voir les instructions supplémentaires de premiers secours.
- 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.

- EN CAS D'INGESTION : Rincer la bouche. NE PAS faire vomir.
- EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée : consulter un médecin.
- Demander une aide médicale en cas de malaise.

Stockage/Mise au rebut

- Éliminer le contenu et/ou le récipient conformément aux réglementations locales, régionales, nationales, et/ou internationales.

9 Prélèvement, transport et conservation des échantillons

Prélèvement des échantillons

Suivre le protocole de l'établissement pour la collecte des échantillons.

Collecter le crachat d'expectorations spontanées ou provoquées par un aérosol conformément aux procédures standard de l'établissement. Tester le crachat non traité ou le dépôt de crachat concentré/décontaminé. Consulter le tableau ci-dessous pour déterminer le volume d'échantillon adéquat.

Tableau 1. Volume d'échantillon requis

Type d'échantillon	Volume minimum pour un test	Volume d'échantillon maximum	Rapport échantillon/réactif échantillon (Sample Reagent, SR)
Culot de crachat	0,5 ml	2,5 ml	1:3 ^a
Crachat non traité	1 ml	4,0 ml	1:2

^a Le rapport échantillon/SR de 1:2 doit être utilisé avec un volume d'échantillon minimum de 0,7 ml pour un test.

Conservation et transport

Dépôt de crachat : conserver les dépôts remis en suspension entre 2 °C et 8 °C, pendant sept jours maximum.

Crachat non traité : transporter et conserver si possible les crachats entre 2 °C et 8 °C avant de les traiter. Si cela se révèle nécessaire, les échantillons de crachat non traité peuvent être conservés à une température maximum de 35 °C, pendant trois jours maximum, puis entre 2 °C et 8 °C pendant sept jours supplémentaires.

10 Procédure du test

10.1 Procédure pour les dépôts de crachat décontaminés, concentrés

Remarque Ne pas accepter les échantillons comportant visiblement des morceaux d'aliments ou d'autres particules solides.

Volumes requis : les dépôts de crachat préparés conformément à la méthode de Kent et Kubica¹¹ et remis en suspension dans 67 mM de tampon phosphate/H₂O peuvent être analysés avec le test Xpert MTB/RIF Ultra. Après la remise en suspension, conserver au moins 0,5 ml de dépôt remis en suspension pour le test Xpert MTB/RIF Ultra. Pour tous les volumes inférieurs à 0,7 ml effectuer les étapes 1 à 6. Ces étapes nécessitent 3 parties de réactif échantillon (SR) pour 1 partie de dépôt afin de obtenir le volume adéquat (environ 2 ml) assurant les performances optimales du test.

Si le volume d'échantillon est égal ou supérieur à 0,7 ml, le volume de test adéquat peut être obtenu en ajoutant 2 parties de SR à 1 partie de dépôt. Dans cet exemple, 1,4 ml de SR serait ajouté à 0,7 ml de dépôt. Ces volumes peuvent être mis à l'échelle au rapport de 2 parties de SR pour 1 partie de dépôt.

1. Laisser la cartouche s'équilibrer à température ambiante. Noter le numéro d'identification de l'échantillon sur chaque cartouche Xpert MTB/RIF Ultra. Voir Figure 1.

Remarque Écrire sur le côté de la cartouche ou apposer une étiquette d'identification. Ne pas placer l'étiquette sur le couvercle de la cartouche et ne pas couvrir le code-barres 2D présent sur la cartouche.

2. Mélanger le dépôt au vortex ou utiliser une pipette pour aspirer et éjecter la substance suffisamment de fois pour assurer la mise en suspension de tous les organismes.
3. À l'aide d'une pipette de transfert, transférer 0,5 ml de la pastille totale remise en suspension dans un tube conique avec capuchon à vis pour le test Xpert MTB/RIF Ultra.

Remarque Stocker les dépôts remis en suspension entre 2 °C et 8 °C s'ils ne sont pas traités immédiatement. Ne pas effectuer le test Xpert MTB/RIF Ultra sur un dépôt remis en suspension qui a été réfrigéré pendant > 7 jours.

4. À l'aide d'une pipette de transfert, transférer 1,5 ml de réactif échantillon (SR) Xpert MTB/RIF Ultra dans 0,5 ml de dépôt remis en suspension. Bien visser le capuchon.
5. Agiter énergiquement 10 à 20 fois ou passer au vortex pendant au moins 10 secondes.

Remarque Un mouvement de va-et-vient compte pour une seule agitation.

6. Incuber pendant 10 minutes à température ambiante, puis agiter énergiquement l'échantillon 10 à 20 fois ou le passer au vortex pendant au moins 10 secondes.
7. Incuber l'échantillon à température ambiante pendant 5 minutes supplémentaires.

10.2 Procédure pour le crachat non traité

Exigences relatives au volume : ≥ 1 ml de crachat non traité est requis.

1. Laisser la cartouche s'équilibrer à température ambiante. Noter le numéro d'identification de l'échantillon sur chaque cartouche Xpert MTB/RIF Ultra. Voir Figure 1.

Remarque Écrire sur le côté de la cartouche ou apposer une étiquette d'identification. Ne pas placer l'étiquette sur le couvercle de la cartouche et ne pas couvrir le code-barres 2D présent sur la cartouche.



Figure 1. Écriture sur la cartouche avec un feutre permanent

2. Après avoir reçu l'échantillon dans un récipient de prélèvement de crachat étanche, ouvrir avec précaution le couvercle du récipient de prélèvement de crachat et en examiner le contenu pour s'assurer qu'il ne comporte aucun morceau d'aliment ou autre particule solide.

Remarque Ne pas accepter les échantillons comportant visiblement des morceaux d'aliments ou d'autres particules solides.



Figure 2. Ouverture du récipient d'échantillon

3. Verser environ 2 fois le volume de SR dans le crachat (dilution 2:1, SR/crachat).

Remarque Éliminer le reste de réactif pour échantillon et le flacon dans un conteneur à déchets chimiques.



Figure 3. Exemple de dilution à 2:1 (8 ml de SR:4 ml de crachat)



Figure 4. Exemple de dilution à 2:1 (2 ml de SR:1 ml de crachat)

4. Replacer le couvercle, puis le fermer. Agiter énergiquement 10 à 20 fois ou passer au vortex pendant au moins 10 secondes.

Remarque Un mouvement de va-et-vient compte pour une seule agitation.

5. Incuber l'échantillon pendant 10 minutes à température ambiante.
6. Agiter énergiquement l'échantillon 10 à 20 fois ou passer au vortex pendant au moins 10 secondes. Incuber l'échantillon à température ambiante pendant 5 minutes supplémentaires.

Remarque S'assurer que l'échantillon est complètement liquéfié. Si l'échantillon n'est pas liquéfié, répéter cette étape.

10.3 Préparation de la cartouche

Démarrer le test dans les 4 heures qui suivent l'ajout de l'échantillon à la cartouche en cas d'utilisation du GeneXpert Dx System ou du GeneXpert Edge System. Une fois que l'échantillon est ajouté à la cartouche, celle-ci doit rester à température ambiante avant de commencer le test dans les quatre heures. Si un GeneXpert Infinity System est utilisé, veiller à commencer le test et à mettre la cartouche sur le tapis roulant dans les 30 minutes qui suivent l'ajout de l'échantillon traité avec le réactif échantillon dans la cartouche. La durée de conservation restante est suivie par le logiciel Xpertise, de sorte que les tests sont exécutés avant la péremption qui a lieu au bout de 4 heures à bord.

Remarque

1. Ouvrir le couvercle de la cartouche, puis ouvrir le récipient d'échantillon.
2. À l'aide de la pipette de transfert fournie, aspirer l'échantillon liquéfié jusqu'à juste au-dessus du repère sur la pipette. Voir Figure 5. Ne pas poursuivre le traitement de l'échantillon si le volume est insuffisant.



Figure 5. Aspiration jusqu'au repère sur la pipette

3. Transférer l'échantillon dans la chambre pour échantillon de la cartouche de test Xpert MTB/RIF Ultra. Distribuer lentement l'échantillon afin de réduire le risque de formation d'aérosol. Voir Figure 6.



Figure 6. Distribution de l'échantillon liquéfié décontaminé dans la chambre pour échantillon de la cartouche

4. Bien fermer le couvercle de la cartouche. Le reste de l'échantillon liquéfié peut être conservé pendant 4 heures maximum, entre 2 °C et 8 °C, au cas où il serait nécessaire de répéter le test.

11 Réalisation du test

- Pour le GeneXpert Dx System, voir Section 11.1.
- Pour le GeneXpert Edge System, voir Section 11.2.
- Pour le GeneXpert Infinity System, voir Section 11.3.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Démarrage du test

Avant de démarrer le test, s'assurer que :

- Important**
- Le système exécute la version correcte du logiciel GeneXpert Dx indiquée dans la section Matériel requis mais non fourni.
 - Le fichier de définition du test correct est importé dans le logiciel.

Cette section énumère les étapes de base pour l'exécution du test. Pour obtenir les instructions détaillées, voir le *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

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

1. Allumer l'instrument GeneXpert Dx System puis allumer l'ordinateur et se connecter. Le logiciel GeneXpert démarre automatiquement. Si ce n'est pas le cas, double-cliquer sur l'icône de raccourci du logiciel GeneXpert Dx sur le bureau Windows®.
2. Se connecter à l'aide du nom d'utilisateur et du mot de passe.
3. Dans la fenêtre du **système GeneXpert**, cliquer sur **Créer un test (Create Test)**. La fenêtre **Créer un test (Create Test)** s'affiche. La boîte de dialogue **Lire le code-barres du n° Id du patient (Scan Patient ID Barcode)** s'affiche.
4. Lire ou saisir l'ID patient (N° Id du patient). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id du patient (Patient ID).
Le N° Id du patient (Patient ID) est associé aux résultats du test et s'affiche dans la fenêtre **Afficher les résultats (View Results)**, ainsi que dans tous les rapports. La boîte de dialogue **Lire le code-barres du n° Id de l'échantillon (Scan Sample ID Barcode)** s'affiche.
5. Lire ou saisir le n° Id de l'échantillon (Sample ID). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id de l'échantillon (Sample ID).
Le numéro d'identification de l'échantillon est associé aux résultats du test et s'affiche dans la fenêtre **View Results (Afficher les résultats)** ainsi que dans tous les rapports. La boîte de dialogue **Lire le code-barres de la cartouche (Scan Cartridge Barcode)** s'affiche.
6. Lire le code-barres sur la cartouche. Grâce aux informations du code-barres, le logiciel remplit automatiquement les cases des champs suivants : Sélectionner un test (Select Assay), N° du lot de réactif (Reagent Lot ID), N° de série de la cartouche (Cartridge S/N) et Date de péremption (Expiration Date).

Remarque S'il n'est pas possible de scanner le code-barres sur la cartouche, refaire le test avec une nouvelle cartouche. Une fois le code-barres de la cartouche scanné dans le logiciel, si le fichier de définition du test n'est pas disponible, un écran indiquant que le fichier de définition du test n'est pas chargé sur le système s'affiche. Si l'écran s'affiche, contacter le service du Support Technique de Cepheid.

7. Cliquer sur **Démarrer le test (Start Test)**. Dans la boîte de dialogue qui s'affiche, saisir le mot de passe, le cas échéant.
8. Ouvrir la porte du module de l'instrument avec le voyant vert clignotant et charger la cartouche.
9. Fermer la porte. Le test démarre et le voyant vert arrête de clignoter.
Lorsque le test est terminé, le voyant s'éteint.
10. Attendre que le système déverrouille la porte du module avant de l'ouvrir, et ensuite retirer la cartouche.
11. Éliminer les cartouches usagées dans un conteneur à déchets pour échantillons approprié, conformément aux pratiques standard de l'établissement.

11.1.2 Affichage et impression des résultats

Cette section énumère les étapes de base pour l’affichage et l’impression des résultats. Pour des instructions détaillées sur l’affichage et l’impression des résultats, consulter le *manual d’utilisation du système GeneXpert Dx*.

1. Cliquer sur l’icône **Afficher les résultats (View Results)** pour afficher les résultats.
2. Une fois le test terminé, cliquer sur le bouton **Rapport (Report)** de la fenêtre Afficher les résultats (View Results) pour afficher et/ou créer un fichier de rapport au format pdf.

11.2 GeneXpert Edge System

(Peut ne pas être disponible dans tous les pays)

11.2.1 Démarrer un nouveau test

Un test supplémentaire peut être lancé alors que le premier est en cours.

1. Toucher le bouton **ACCUEIL (HOME)**.
L’écran d’**accueil** affiche le module utilisé en gris léger, avec une annotation indiquant que le recueil de données est en cours.
2. Appuyer sur le bouton **RÉALISER UN NOUVEAU TEST (RUN NEW TEST)** puis procéder au nouveau test en suivant la procédure indiquée à la Démarrage du test.
3. Alors que le second test est en cours, appuyer sur le bouton **ACCUEIL (HOME)**.
Le statut des deux tests apparaît. Dès qu’un test est terminé, le texte de l’icône devient **Collecte des données terminée (Data collection complete)** et une coche apparaît sur l’icône.
4. Appuyer sur l’icône **Collecte des données terminée (Data collection complete)** pour ouvrir l’écran **Retirer la cartouche (Remove Cartridge)**. Suivre les instructions à l’écran pour retirer la cartouche.

11.2.2 Affichage et impression des résultats

Cette section énumère les étapes de base pour l’affichage et l’impression des résultats. Pour des instructions plus détaillées sur l’affichage et l’impression des résultats, consulter le *GeneXpert Edge System User’s Guide*.

Remarque

Si les résultats sont rendus en utilisant un LIS, vérifier que les résultats du LIS correspondent aux résultats du système pour le champ d’identifiant du patient ; en cas de conflit entre les résultats, rendre uniquement les résultats du système.

1. Appuyer sur le bouton **VOIR LES TESTS PRÉCÉDENTS (VIEW PREVIOUS TESTS)** sur l’écran d’**accueil**.
2. Sur l’écran **Sélectionner un test (Select Test)**, sélectionner le test en appuyant sur son nom ou à l’aide des touches fléchées.

11.3 GeneXpert Infinity System

11.3.1 Démarrage du test

Avant de démarrer le test, s’assurer que :

Important

- Le système exécute la version correcte du logiciel Xpertise indiquée dans la section Matériel requis mais non fourni.
- Le fichier de définition du test correct est importé dans le logiciel.

Cette section énumère les étapes de base pour l’exécution du test. Pour obtenir les instructions détaillées, voir le *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Remarque

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

1. Allumer l’instrument. Le logiciel Xpertise démarrera automatiquement. Si ce n’est pas le cas, double-cliquer sur l’icône de raccourci du logiciel Xpertise sur le bureau Windows®.
2. Se connecter à l’ordinateur, puis se connecter au logiciel GeneXpert Xpertise en saisissant le nom d’utilisateur et le mot de passe.

3. Dans l'écran d'accueil du logiciel Xpertise, cliquer sur **Commandes (Orders)** et dans l'écran **Commandes (Orders)**, cliquer sur **Commander test (Order Test)**.
L'écran **Commander test – ID patient (Order Test – Patient ID)** s'affiche.
4. Lire ou saisir l'ID patient (N° Id du patient). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id du patient (Patient ID).
Le N° Id du patient (Patient ID) est associé aux résultats du test et s'affiche dans la fenêtre **Afficher les résultats (View Results)**, ainsi que dans tous les rapports.
5. Saisir toute information supplémentaire requise par votre établissement, et cliquer sur le bouton **CONTINUER (CONTINUE)**.
L'écran **Commander test – ID échantillon (Order Test – Sample ID)** s'affiche.
6. Lire ou saisir le n° Id de l'échantillon (Sample ID). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id de l'échantillon (Sample ID).
Le numéro d'identification de l'échantillon est associé aux résultats du test et s'affiche dans la fenêtre **View Results (Afficher les résultats)** ainsi que dans tous les rapports.
7. Cliquer sur le bouton **CONTINUER (CONTINUE)**.
L'écran **Commander test – Test (Order Test - Assay)** s'affiche.
8. Lire le code-barres sur la cartouche. Grâce aux informations du code-barres, le logiciel remplit automatiquement les cases des champs suivants : Sélectionner un test (Select Assay), N° du lot de réactif (Reagent Lot ID), N° de série de la cartouche (Cartridge S/N) et Date de péremption (Expiration Date).

Remarque

S'il n'est pas possible de scanner le code-barres sur la cartouche, refaire le test avec une nouvelle cartouche. Une fois le code-barres de la cartouche scanné dans le logiciel, si le fichier de définition du test n'est pas disponible, un écran indiquant que le fichier de définition du test n'est pas chargé sur le système s'affiche. Si l'écran s'affiche, contacter le service du Support Technique de Cepheid.

Après la lecture du code-barres de la cartouche, l'écran **Commander test - Informations sur le test (Order Test - Test Information)** s'affiche.

9. Vérifier que les informations sont correctes et cliquer sur **Soumettre (Submit)**. Dans la boîte de dialogue qui s'affiche, saisir le mot de passe, le cas échéant.
10. Placer la cartouche sur le tapis roulant.
La cartouche se charge automatiquement, le test s'exécute et la cartouche usagée est placée dans le conteneur à déchets.

11.3.2 Affichage et impression des résultats

Cette section énumère les étapes de base pour l'affichage et l'impression des résultats. Pour des instructions plus détaillées sur l'affichage et l'impression des résultats, consulter le *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. Sur l'écran d'accueil du logiciel Xpertise, cliquer sur l'icône **RESULTS (RÉSULTATS)**. Le menu Résultats (Results) s'affiche.
2. Dans le menu Résultats (Results), sélectionner le bouton **AFFICHER LES RÉSULTATS (VIEW RESULTS)**. L'écran **Afficher les résultats (View Results)** s'affiche, indiquant les résultats de test.
3. Cliquer sur le bouton **RAPPORT (REPORT)** pour afficher et/ou créer un fichier de rapport au format pdf.

12 Contrôle qualité

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

Contrôle du traitement de l'échantillon (CTE)

Vérifie que l'échantillon a été traité correctement. Le CTE comprend des spores non infectieuses, sous la forme d'un granulé sec de spores qui est inclus dans chaque cartouche pour vérifier le bon déroulement du traitement du MTB. Le CTE vérifie que la lyse du MTB a eu lieu, si les organismes sont présents, et vérifie que le traitement de l'échantillon est adéquat. En outre, ce contrôle détecte l'inhibition associée à l'échantillon du test de PCR en temps réel.

Le CTE doit être positif dans un échantillon négatif et peut être négatif ou positif dans un échantillon positif. Le CTE est réussi s'il répond aux critères d'acceptation validés. Le résultat du test sera « Non valide (Invalid) » si le CTE n'est pas détecté dans un test négatif.

Contrôle de vérification des sondes (CVS)

Avant le début de la réaction PCR, le test Xpert MTB/RIF Ultra mesure le signal de fluorescence des sondes pour surveiller la réhydratation des billes, le remplissage des tubes réactionnels, l'intégrité de la sonde et la stabilité du colorant. Le CVS réussit s'il répond aux critères d'acceptation attribués.

13 Interprétation des résultats

Le système GeneXpert génère les résultats à partir des signaux de fluorescence mesurés et des algorithmes de calcul intégrés. Il est possible de voir les résultats dans la fenêtre **Afficher les résultats (View Results)**. Consulter les Figure 7, Figure 8, Figure 9, Figure 10, Figure 11 et Figure 12 pour obtenir des exemples spécifiques et consulter le Tableau 3 pour une liste de tous les résultats possibles.

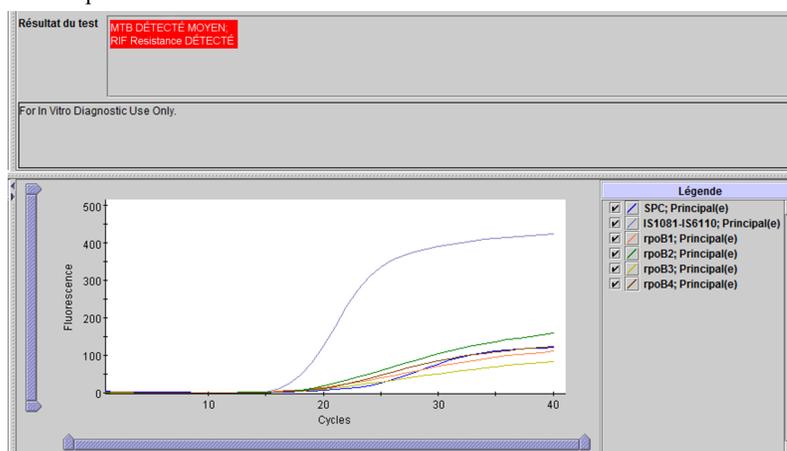


Figure 7. MTB DÉTECTÉ MOYEN (MTB DETECTED MEDIUM) ; résistance à la RIF DÉTECTÉE (RIF Resistance DETECTED) (vue utilisateur détaillée GeneXpert Dx)

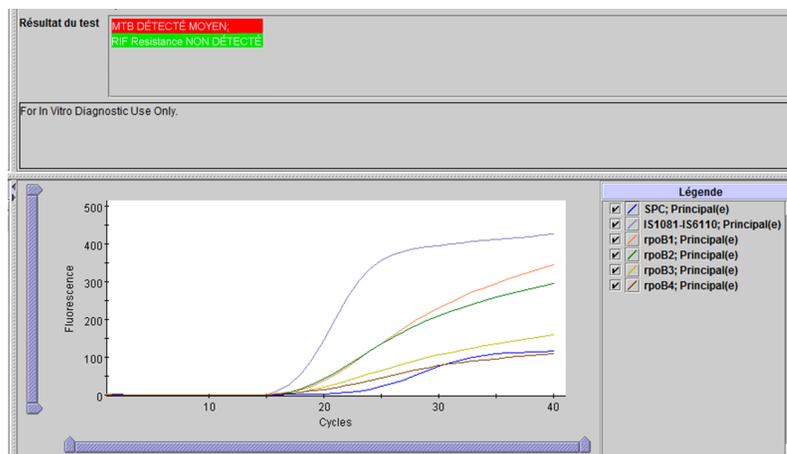


Figure 8. MTB DÉTECTÉ MOYEN (MTB DETECTED MEDIUM) ; résistance à la RIF NON DÉTECTÉE (RIF Resistance NOT DETECTED) (vue utilisateur détaillée GeneXpert Dx)

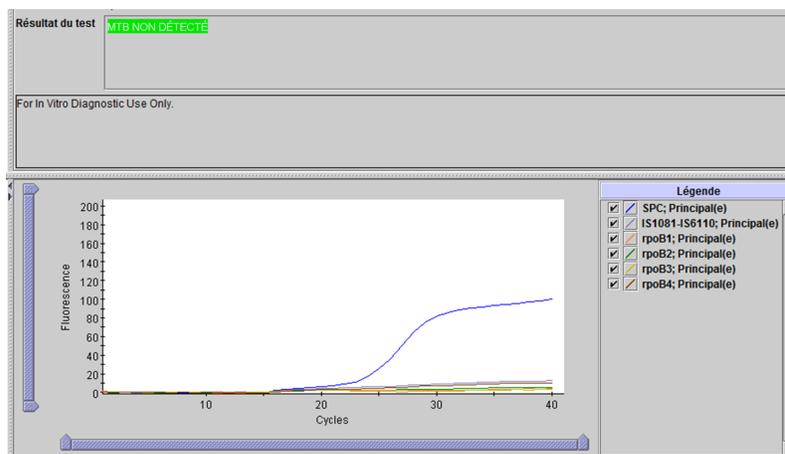


Figure 9. MTB NON DÉTECTÉ (MTB NOT DETECTED) (vue utilisateur détaillée GeneXpert Dx)

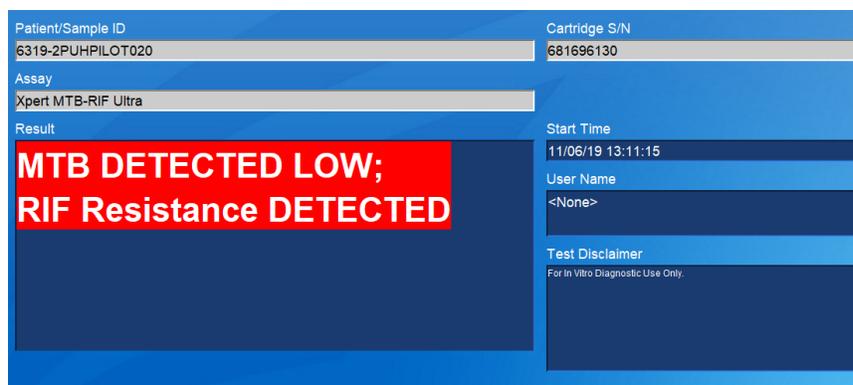


Figure 10. MTB DÉTECTÉ BAS (MTB DETECTED LOW) ; résistance à la RIF DÉTECTÉE (RIF Resistance DETECTED) (GeneXpert Edge)

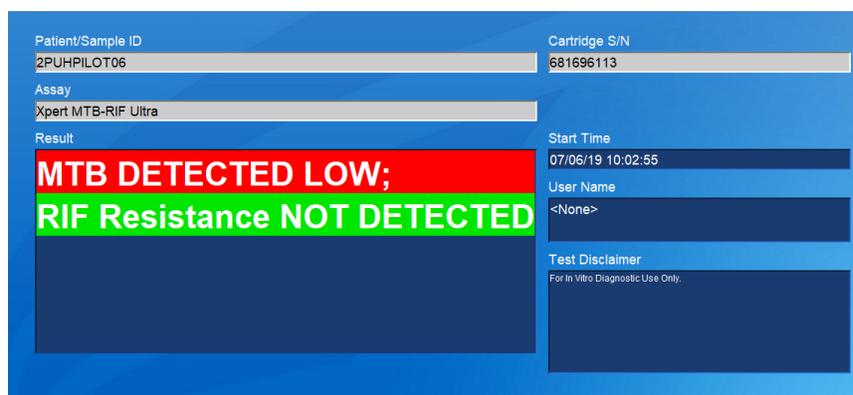


Figure 11. MTB DÉTECTÉ BAS (MTB DETECTED LOW) ; résistance à la RIF NON DÉTECTÉE (RIF Resistance NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)

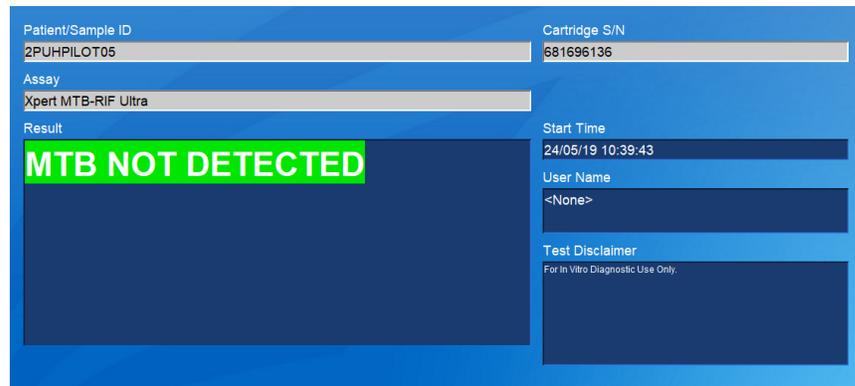


Figure 12. MTB NON DÉTECTÉ (MTB NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)

Tableau 2. Résultats et interprétation du test Xpert MTB/RIF Ultra

Résultat	Interprétation
MTB DÉTECTÉ ÉLEVÉ (MTB DETECTED HIGH) ; résistance à la RIF DÉTECTÉE (RIF Resistance DETECTED)	<p>La cible du MTB est présente dans l'échantillon :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une mutation dans la séquence cible du gène <i>rpoB</i> a été détectée. • CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle. • Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
MTB DÉTECTÉ MOYEN (MTB DETECTED MEDIUM) ; résistance à la RIF DÉTECTÉE (RIF Resistance DETECTED)	<ul style="list-style-type: none"> • Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
MTB DÉTECTÉ BAS (MTB DETECTED LOW) ; résistance à la RIF DÉTECTÉE (RIF Resistance DETECTED)	
MTB DÉTECTÉ TRÈS BAS (MTB DETECTED VERY LOW) ; résistance à la RIF DÉTECTÉE (RIF Resistance DETECTED)	
MTB DÉTECTÉ ÉLEVÉ (MTB DETECTED HIGH) ; résistance à la RIF NON DÉTECTÉE (RIF Resistance NOT DETECTED)	<p>La cible du MTB est présente dans l'échantillon :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucune mutation dans la séquence cible du gène <i>rpoB</i> n'a été détectée. • CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle. • Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
MTB DÉTECTÉ MOYEN (MTB DETECTED MEDIUM) ; résistance à la RIF NON DÉTECTÉE (RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB DÉTECTÉ BAS (MTB DETECTED LOW) ; résistance à la RIF NON DÉTECTÉE (RIF Resistance NOT DETECTED)	

Résultat	Interprétation
MTB DÉTECTÉ TRÈS BAS (MTB DETECTED VERY LOW) ; résistance à la RIF NON DÉTECTÉE (RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB DÉTECTÉ ÉLEVÉ (MTB DETECTED HIGH) ; résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)	La cible du MTB est présente dans l'échantillon : <ul style="list-style-type: none"> La résistance à la rifampicine n'a pas pu être déterminée en raison de pics de fusion non valides. CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle. Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
MTB DÉTECTÉ MOYEN (MTB DETECTED MEDIUM) ; résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB DÉTECTÉ BAS (MTB DETECTED LOW) ; résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB DÉTECTÉ TRÈS BAS (MTB DETECTED VERY LOW) ; résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)	
TRACE DE MTB DÉTECTÉE (MTB TRACE DETECTED) ; résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)	La cible du MTB est présente dans l'échantillon : <ul style="list-style-type: none"> La résistance à la rifampicine n'a pas pu être déterminée en raison d'une détection insuffisante du signal. CTE : SO (sans objet) (SPC: NA (not applicable)) Un signal du CTE n'est pas nécessaire car l'amplification du MTB peut entrer en concurrence avec ce contrôle. Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
MTB NON DÉTECTÉ (MTB DETECTED)	La cible du MTB n'a pas été détectée dans l'échantillon : <ul style="list-style-type: none"> CTE : RÉUSSITE (PASS). Le CTE satisfait aux critères d'acceptation. Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
NON VALIDE (INVALID)	La présence ou l'absence du MTB n'a pas pu être déterminée. Le CTE ne satisfait pas aux critères d'acceptation, l'échantillon n'a pas été traité correctement ou la PCR a été inhibée. Répéter le test. Consulter la section Procédure de répétition du test de ce document. <ul style="list-style-type: none"> MTB NON VALIDE (MTB INVALID) : La présence ou l'absence de l'ADN du MTB n'a pas pu être déterminée. CTE : ÉCHEC (FAIL). Le résultat de la cible du MTB est négatif et la valeur Ct du CTE n'est pas comprise dans la plage de validation. Vérification des sondes : RÉUSSITE (PASS). Tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.

Résultat	Interprétation
ERREUR (ERROR)	<p>La présence ou l'absence du MTB n'a pas pu être déterminée. Répéter le test. Consulter la section Procédure de répétition du test de ce document.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Vérification des sondes : ÉCHEC (FAIL). Un ou tous les résultats de vérification des sondes n'ont pas réussi.
	<p>Remarque Si la vérification des sondes a réussi, l'erreur est due à une défaillance d'un composant du système.</p>
PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)	<p>La présence ou l'absence du MTB n'a pas pu être déterminée. Répéter le test. Consulter la section Procédure de répétition du test de ce document. Un résultat PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) indique que les données recueillies étaient insuffisantes. Par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • CTE : PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) • Vérification des sondes : S.O. (sans objet)

Tableau 3. Xpert MTB/RIF Ultra : Ensemble des résultats possibles

Résultats pour la tuberculose	Résultats pour la rifampicine
MTB DÉTECTÉ ÉLEVÉ (MTB DETECTED HIGH)	Résistance à la RIF DÉTECTÉE (RIF Resistance DETECTED)
MTB DÉTECTÉ ÉLEVÉ (MTB DETECTED HIGH)	Résistance à la RIF NON DÉTECTÉE (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DÉTECTÉ ÉLEVÉ (MTB DETECTED HIGH)	Résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DÉTECTÉ MOYEN (MTB DETECTED MEDIUM)	Résistance à la RIF DÉTECTÉE (RIF Resistance DETECTED)
MTB DÉTECTÉ MOYEN (MTB DETECTED MEDIUM)	Résistance à la RIF NON DÉTECTÉE (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DÉTECTÉ MOYEN (MTB DETECTED MEDIUM)	Résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DÉTECTÉ BAS (MTB DETECTED LOW)	Résistance à la RIF DÉTECTÉE (RIF Resistance DETECTED)
MTB DÉTECTÉ BAS (MTB DETECTED LOW)	Résistance à la RIF NON DÉTECTÉE (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DÉTECTÉ BAS (MTB DETECTED LOW)	Résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DÉTECTÉ TRÈS BAS (MTB DETECTED VERY LOW)	Résistance à la RIF DÉTECTÉE (RIF Resistance DETECTED)
MTB DÉTECTÉ TRÈS BAS (MTB DETECTED VERY LOW)	Résistance à la RIF NON DÉTECTÉE (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DÉTECTÉ TRÈS BAS (MTB DETECTED VERY LOW)	Résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)
Trace de MTB ^a DÉTECTÉ (DETECTED)	Résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)

Résultats pour la tuberculose	Résultats pour la rifampicine
MTB NON DÉTECTÉ (MTB DETECTED)	
NON VALIDE (INVALID)	
ERREUR (ERROR)	
PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)	

^a Un résultat Trace signifie que de faibles niveaux du MTB sont détectés, mais qu'aucun résultat de résistance à la rifampicine n'est détecté. Cela se produit en raison de la sensibilité accrue de la détection de la tuberculose qui utilise des cibles IS6110 et IS1081 à copies multiples, par opposition à la détection de la résistance à la rifampicine qui utilise le gène *rpoB* à une seule copie. Un résultat de résistance ou de sensibilité à la rifampicine ne peut donc pas être déterminé dans un échantillon Trace. L'échantillon Trace présente toujours un résultat **Résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

13.1 Raisons pour lesquelles le test doit être répété

Répéter le test en utilisant une nouvelle cartouche si l'un des résultats de test suivants se produit.

- Un résultat **NON VALIDE (INVALID)** indique que le CTE a échoué. L'échantillon n'a pas été traité correctement, ou la PCR est inhibée.
- Un résultat **ERREUR (ERROR)** indique que le contrôle de vérification des sondes a échoué et que le test a été annulé, possiblement en raison d'un tube réactionnel mal rempli, de la détection d'un problème d'intégrité de la sonde de réactif, d'un dépassement des limites de pression maximale ou d'une panne d'un module GeneXpert.
- Un résultat **PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)** indique que les données recueillies étaient insuffisantes. Par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours.

13.2 Procédure de répétition du test

S'il reste du crachat frais ou du dépôt reconstitué, toujours utiliser un nouveau SR afin de décontaminer et de liquéfier le crachat ou le dépôt avant de réaliser le test. Consulter la Section 10 ou la Procédure pour le crachat non traité.

S'il reste suffisamment d'échantillon traité avec le SR, et que le SR a été ajouté à l'échantillon dans les 4 heures qui précèdent, il est possible d'utiliser l'échantillon restant pour préparer et traiter une nouvelle cartouche. Lors de la répétition du test, toujours utiliser une nouvelle cartouche et démarrer le test immédiatement. Voir Section 10.3.

14 Limites

La fiabilité des résultats dépend de l'adéquation du prélèvement, de la manipulation et de la conservation de l'échantillon car la détection du MTB repose sur le nombre d'organismes présents dans celui-ci. Des résultats de test erronés peuvent résulter d'un prélèvement, d'une manipulation ou d'une conservation d'échantillon inadéquats, d'une erreur technique, d'un mélange des échantillons ou d'une concentration insuffisante du matériel de départ. Il est nécessaire de bien respecter la notice d'utilisation pour éviter des résultats erronés.

Les individus pour lesquels les résultats sont **Trace de MTB DÉTECTÉE (MTB Trace DETECTED)** peuvent nécessiter dans certains cas davantage de données cliniques et la prise en considération de leur contexte clinique lors du choix du traitement antituberculeux.

Un résultat de test positif n'indique pas forcément la présence de microorganismes viables. Il constitue toutefois une présomption de la présence du MTB et de la résistance à la rifampicine.

Des mutations ou des polymorphismes dans les régions de liaison de l'amorce ou de la sonde peuvent affecter la détection de souches MDR-MTB ou résistantes à la rifampicine nouvelles ou inconnues, produisant un résultat faussement sensible à la rifampicine.

Les performances du test Xpert MTB/RIF Ultra n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de moins de dix-huit ans.

Le test Xpert MTB/RIF Ultra ne fournit pas de confirmation concernant la sensibilité à la rifampicine, puisqu'il est possible que des mécanismes de résistance à la rifampicine autres que ceux détectés par ce dispositif existent et qu'ils soient associés à une absence de réponse clinique au traitement.

Les échantillons au sein desquels le test Xpert MTB/RIF Ultra a détecté l'ADN du complexe MTB ainsi que des mutations du gène *rpoB* associées à une résistance à la rifampicine, doivent faire l'objet de tests supplémentaires d'antibiogramme.

Les performances du test Xpert MTB/RIF Ultra dépendent des compétences de l'opérateur et de son respect des procédures de test. Les erreurs liées aux procédures de test peuvent entraîner des résultats faux positifs ou faux négatifs. Tous les opérateurs du dispositif doivent recevoir une formation appropriée à sa manipulation.

15 Performances cliniques

15.1 Conception de l'étude clinique

Les caractéristiques des performances du test Xpert MTB/RIF Ultra en termes de détection de l'ADN du complexe MTB et de détection des mutations associées à la résistance à la rifampicine ont été évaluées dans des échantillons de crachat, par rapport aux résultats de culture (milieu solide et/ou liquide) et d'antibiogramme (ABG), respectivement. Cette étude multicentrique a utilisé des échantillons de crachat (brut) direct prospectifs et archivés ou des échantillons de dépôt concentré collectés auprès de patients âgés de 18 ans et plus. Les patients étaient soit suspectés de tuberculose pulmonaire, non traités pour la tuberculose ou ayant été traités moins de 3 jours au cours des 6 mois précédant l'étude (TB suspects) soit déjà traités pour la tuberculose et suspectés de présenter une TB multirésistante (MDR TB suspects). L'étude a été réalisée au niveau mondial (Biélorussie, Brésil, Chine, Géorgie, Allemagne, Inde, Italie, Kenya, Pérou, Afrique du Sud, Ouganda, Vietnam et États-Unis). La sensibilité et la spécificité du test Xpert MTB/RIF Ultra pour la détection de MTB ont été évaluées à l'aide des données provenant uniquement de patients suspectés d'être tuberculeux, alors que les données des patients suspectés d'être atteints d'une tuberculose multirésistante ont été combinées pour évaluer les performances de la détection de la résistance à la rifampicine.

Les échantillons provenaient de patients de l'étude, dont 61 % (n=1 111) d'hommes et 35 % de femmes (n=648) ; pour 4 % d'entre eux (n=76), le sexe était inconnu. Ils venaient de différentes régions géographiques : 12 % (n=217) venaient des États-Unis (Californie, New York et Floride) et 88 % (n=1 618) de pays hors États-Unis (Biélorussie, Brésil, Chine, Géorgie, Allemagne, Inde, Italie, Afrique du Sud, Kenya, Pérou, Vietnam et Ouganda). Parmi les 1 835 échantillons, 1 228 ont été collectés prospectivement et 607 étaient issus de banques d'échantillons congelés archivés.

15.2 Performances du test Xpert MTB/RIF Ultra par rapport à la culture de MTB

Jusqu'à trois échantillons de crachat ont été collectés chez chaque patient participant à l'étude afin d'être utilisés dans l'étude clinique. Pour les échantillons prospectifs, le premier échantillon de crachat était testé avec le test Xpert MTB/RIF Ultra et les deux autres échantillons étaient utilisés pour la culture de la tuberculose. Pour les échantillons archivés, les résultats de la culture étaient disponibles avec la méthode de référence et le test Xpert MTB/RIF Ultra a été réalisé sur le premier échantillon disposant d'un volume suffisant. Si le résultat du test était non déterminé (**ERREUR (ERROR), NON VALIDE (INVALID) ou PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)**), l'échantillon était testé à nouveau, s'il disposait d'un volume suffisant. Globalement, 1,0 % des échantillons testés appartenant aux patients éligibles (19/1 854 ; IC à 95 % : 0,7, 1,6) étaient indéterminés. Le statut du frottis de détection de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) d'un patient était déterminé d'après le résultat de coloration du frottis par fluorescence à l'auramine-O (AO) ou par la méthode de Ziehl-Neelsen (ZN), accompagné d'un résultat correspondant avec le test Xpert MTB/RIF Ultra. Le statut de la culture du bacille de Koch de tous les patients était défini d'après le résultat de la culture de MTB pour l'ensemble des échantillons collectés sur une période de sept jours chez ce patient.

Les performances du test Xpert MTB/RIF Ultra pour la détection du MTB, par rapport à la culture du bacille, stratifiées selon le statut du frottis de détection des BAAR, sont indiquées dans le tableau ci-dessous. La sensibilité des échantillons à frottis positif et négatif était respectivement de 99,5 % (426/428), IC à 95 % : 98,3, 99,9 et 73,3 % (200/273), IC à 95 % : 67,7, 78,2. La spécificité globale du test Xpert MTB/RIF Ultra indépendamment du frottis de détection de BAAR était de 95,5 % (1 222/1 280), IC à 95 % : 94,2, 96,5. Voir les tableaux ci-dessous.

Tableau 4. Performances du test Xpert MTB/RIF Ultra par rapport à la culture de MTB

		Frottis/Culture				Total
		Positif			Négatif	
		Frottis BAAR +	Frottis BAAR -	Culture globale +	Culture globale -	
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED)	426	200	630 ^a	58	688
	MTB NON DÉTECTÉ (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1222	1297
	Total	428	273	705	1280	1985
Performances dans les frottis positifs : Sensibilité : 99,5 % (426/428), IC à 95 % : 98,3, 99,9 Performances dans les frottis négatifs : Sensibilité : 73,3 % (200/273), IC à 95 % : 67,7, 78,2 Performances globales : Sensibilité : 89,4 % (630/705), IC à 95 % : 86,9, 91,4 Spécificité : 95,5 % (1 222/1 280), IC à 95 % : 94,2, 96,5						

^a Les résultats de frottis n'étaient pas disponibles pour 4 échantillons présentant une culture positive.

Les performances du test Xpert MTB/RIF Ultra pour la détection du MTB, par rapport à la culture du bacille, stratifiées selon les sites hors États-Unis par rapport à ceux aux États-Unis, sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Parmi les 1 985 échantillons, 1 768 provenaient de sites hors États-Unis et 217 de sites aux États-Unis.

Tableau 5. Test Xpert MTB/RIF Ultra par rapport à la culture de MTB par sites hors États-Unis vs aux États-Unis

	Hors États-Unis		États-Unis	
	N	Pourcentage (IC à 95 %)	N	Pourcentage (IC à 95 %)
Sensibilité frottis pos	380/382	99,5 % (98,1,99,9)	46/46	100,0 % (92,3, 100)
Sensibilité frottis nég	180/245	73,5 % (67,6, 78,6)	20/28	71,4 % (52,9, 84,7)
Sensibilité globale	564/631 ^a	89,4 % (86,7, 91,6)	66/74	89,2 % (80,1, 94,4)
Spécificité globale	1 080/1 137	95,0 % (93,6, 96,1)	142/143	99,3 % (96,1, 99,9)

^a Les résultats de frottis n'étaient pas disponibles pour 4 échantillons présentant une culture positive.

15.3 Performances du test Xpert MTB/RIF Ultra par rapport à celles de la culture selon le type de frottis

Les performances du test Xpert MTB/RIF Ultra en termes de détection du MTB ont été déterminées par rapport à la culture du MTB dans des échantillons avec des frottis pour recherche de BAAR réalisés par AO et ZN. Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous. Parmi les 1 985 échantillons, 1 810 étaient des frottis à l'AO et 175 des frottis par la méthode ZN.

Tableau 6. Performances du test Xpert MTB/RIF Ultra par rapport à celles de la culture du MTB selon les méthodes de coloration à l'auramine-O (AO) et Ziehl-Neelsen (ZN)

	Méthode à l'auramine-O		Méthode de Ziehl-Neelsen	
	N	pourcentage (IC à 95 %)	N	pourcentage (IC à 95 %)
Sensibilité frottis pos	386/388	99,5 % (98,1,99,9)	40/40	100 % (91,2, 100)
Sensibilité frottis nég	153/219	69,9 % (63,5, 75,6)	47/54	87,0 % (75,6, 93,6)
Sensibilité globale	543/611 ^a	88,9 % (86,1, 91,1)	87/94	92,6 % (85,4, 96,3)
Spécificité globale	1 145/1 199	95,5 % (94,2, 96,5)	77/81	95,1 % (88,0, 98,1)

^a Les résultats de frottis n'étaient pas disponibles pour 4 échantillons présentant une culture positive.

15.4 Performances du test Xpert MTB/RIF Ultra par rapport à celles de la culture selon le type d'échantillon

Les performances du test Xpert MTB/RIF Ultra en termes de détection du MTB ont été déterminées par rapport à la culture du MTB dans des échantillons de crachat non traité et de dépôt concentré de crachat. Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous. Sur 1 985 échantillons, 1 543 étaient des échantillons de crachat non traité et 442 des échantillons de dépôt concentré de crachat.

Tableau 7. Test Xpert MTB/RIF Ultra par rapport à la culture de MTB par type d'échantillon

	Crachat direct		Dépôts de crachat	
	N	% (95% IC à)	N	% (95% IC à)
Sensibilité frottis pos	323/324	99,7 % (98,3, 99,9)	103/104	99,0 % (94,8, 99,8)
Sensibilité frottis nég	168/229	73,4 % (67,3, 78,7)	32/44	72,7 % (58,2, 83,7)
Sensibilité globale	495/557 ^a	88,9 % (86,0, 91,2)	135/148	91,2 % (85,6, 94,8)
Spécificité globale	937/986	95,0 % (93,5, 96,2)	285/294	96,9 % (94,3, 98,4)

^a Les résultats de frottis n'étaient pas disponibles pour 4 échantillons présentant une culture positive.

15.5 Performances du test Xpert MTB/RIF Ultra par rapport à l'antibiogramme pour la rifampicine

Des isolats de culture positifs pour le MTB ont fait l'objet d'un antibiogramme (ABG) pour la rifampicine, à l'aide des méthodes des proportions sur gélose, en milieu de Middlebrook ou de Lowenstein-Jensen, avec la plaque de CMI Thermo Scientific Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis ou avec le test BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE de BD. Les performances du test Xpert MTB/RIF Ultra en termes de détection des mutations associées à la résistance à la rifampicine ont été déterminées par rapport aux résultats de l'antibiogramme des isolats de culture du MTB.

Le test Xpert MTB/RIF Ultra ne rend les résultats pour la détection des mutations associées à la résistance à la rifampicine que lorsque la séquence du gène *rpoB* du complexe MTB a été détectée par le dispositif. Les performances de sensibilité/résistance à la rifampicine sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Les échantillons sans antibiogramme réalisé ou avec un résultat **MTB NON DÉTECTÉ (MTB NOT DETECTED)** ou **MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED) ; résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)** ont été exclus de l'analyse. Soixante-trois (63) des 67 échantillons avec des résultats indéterminés pour la RIF étaient des résultats **TRACE de MTB DÉTECTÉE (MTB TRACE DETECTED) ; résistance à la RIF INDÉTERMINÉE (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

Tableau 8. Performances du test Xpert MTB/RIF Ultra par rapport à l'ABG

Antibiogramme				
		Résistant à la RIF	Sensible à la RIF	Total
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED) ; résistance à la RIF DÉTECTÉE (RIF Resistance DETECTED)	128	12 ^a	140
	MTB DÉTECTÉ (MTB DETECTED) ; résistance à la RIF NON DÉTECTÉE (RIF Resistance NOT DETECTED)	5 ^b	314	319
	Total	133	326	459
		Sensibilité : 96,2 % (128/133), IC à 95 % : 91,5, 98,4 Spécificité : 96,3 % (314/326), IC à 95 % : 93,7, 97,9		

^a Résultats de séquençage discordants : 11 sur 12 résistants à la RIF, 1 sur 12 non disponible.

^b Résultats de séquençage discordants : 4 sur 5 sensibles à la RIF, 1 sur 5 non disponible.

15.6 Performances du test Xpert MTB/RIF Ultra par rapport au test Xpert MTB/RIF

Mille cinq cent quatre-vingt-quatorze (1 594) échantillons ont été testés à la fois par le test Xpert MTB/RIF Ultra et le test Xpert MTB/RIF. Le pourcentage de concordance globale entre les tests était de 96,5 % [(1 538/1 594) IC à 95 % : 95,5, 97,3]. Le pourcentage de concordance positive et le pourcentage de concordance négative étaient respectivement de 99,2 % [(491/495) IC à 95 % : 97,9, 99,7] et 95,3 % [(1047/1099) IC à 95 % : 93,8, 96,4].

15.7 Reproductibilité

La reproductibilité du test Xpert MTB/RIF Ultra a été évaluée sur trois sites à l'aide d'un panel d'échantillons comprenant des souches de MTB sensibles et résistantes à la rifampicine. Les échantillons positifs à MTB ont été préparés dans une matrice d'expectoration simulée à des concentrations faibles (~1x LD) et modérées (2-3x LD). Un constituant du panel

négatif qui consistait en une matrice d'expectoration simulée a également été inclus. Le panel de cinq échantillons a été testé quotidiennement pendant six jours, par deux opérateurs différents, deux fois par jour sur trois sites (240 tests sur chaque site = 2 opérateurs x 6 jours x 2 réplicats x 2 séries x 2 échantillons par jour). Trois lots de kit de réactif de test Xpert MTB/RIF Ultra ont été utilisés dans l'étude. Le pourcentage de concordance pour chaque constituant du panel est présenté par site dans le Tableau 9.

Tableau 9. Résumé des résultats de reproductibilité – Concordance par site d'étude/instrument

Échantillon	Site 1 (GeneXpert Dx)	Site 2 (GeneXpert Dx)	Site 3 (Infinity-90)	% de concordance globale par échantillon
Négatif	98 % (47/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
MTB faiblement positif, Résistant à la RIF	96 % (46/48)	96 % (46/48)	98 % (47/48)	96,5 % (139/144)
MTB modérément positif, Résistant à la RIF	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100% (144/144)
MTB faiblement positif, Sensible à la RIF	100 % (48/48)	100 % (48/48)	98 % (47/48)	99,3 % (143/144)
MTB modérément positif, Sensible à la RIF	100 % (47/47)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (143/143)

La reproductibilité du test Xpert MTB/RIF Ultra a également été évaluée en termes du signal de fluorescence exprimé en valeurs Ct (cycle seuil) pour chaque cible détectée. La moyenne, l'écart-type (E-T) et le coefficient de variation (CV) pour les composants inter-sites, inter-jours, inter-opérateurs et intra-série, pour chaque constituant du panel, sont présentés dans le Tableau 10. Une série est définie comme les quatre échantillons par constituant du panel traités par un opérateur dans un centre sur une journée.

16 Caractéristiques des performances analytiques

Tableau 10. Synthèse des données de reproductibilité

Échantillon	N	Ct moyen	Variance												
			Inter-sites		Inter-lots		Inter-jours		Inter-opérateurs		Intra-série/test		Total		
			E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	
Négatif	SPCCt	144	25,7	0,00	0,0	0,30	1,1	0,00	0,0	0,70	2,8	1,40	5,5	1,60	6,3
MTB faiblement positif, résistant à la RIF	ICCT	144	20,0	0,00	0,0	0,20	1,1	0,00	0,0	0,40	2,0	0,90	4,6	1,00	5,1
	rpo1C	141	31,0	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	0,60	2,0	2,20	7,2	2,40	7,7
	rpo2C	141	29,8	0,20	0,7	0,40	1,4	0,00	0,0	0,80	2,5	2,10	7,1	2,30	7,7
	rpo3C	139	33,8	0,20	0,6	0,60	1,9	0,00	0,0	0,70	2,0	2,00	5,9	0,20	6,5
	rpo4C	141	30,4	0,80	2,5	0,50	1,7	0,00	0,0	0,80	2,5	2,50	8,4	2,80	9,2
MTB modérément positif, résistant à la RIF	ICCT	144	18,4	0,30	1,4	0,00	0,0	0,10	0,5	0,10	0,3	0,70	3,7	0,80	4,1
	rpo1C	143	28,3	0,40	1,5	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,4	1,90	6,8
	rpo2C	144	27,2	0,50	1,8	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,7	1,90	7,1
	rpo3C	143	31,1	0,10	0,4	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	1,70	5,6	1,80	5,8

Échantillon	N	Ct moyen	Variance												
			Inter-sites		Inter-lots		Inter-jours		Inter-opérateurs		Intra-série/test		Total		
			E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	
rpo4C	144	27,2	0,80	3,1	0,00	0,0	0,70	2,4	0,00	0,0	2,20	8,0	2,40	8,9	
MTB faiblement positif, sensible à la RIF	ICCt	143	23,7	0,00	0,0	0,20	0,6	0,40	1,6	0,00	0,0	1,70	7,4	1,80	7,6
	rpo1C	130	30,2	0,10	0,3	0,00	0,0	0,90	3,0	0,00	0,0	2,60	8,4	2,70	9,0
	rpo2C	130	29,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,80	2,6	0,00	0,0	2,40	8,1	2,50	8,5
	rpo3C	130	31,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,80	2,6	0,20	0,7	2,30	7,4	2,50	7,8
	rpo4C	120	36,1	0,30	0,9	0,40	1,1	0,00	0,0	0,50	1,4	2,10	5,7	2,20	6,1
MTB modérément positif, sensible à la RIF	ICCt	143	21,8	0,10	0,6	0,00	0,0	0,20	1,1	0,00	0,0	1,20	5,4	1,20	5,5
	rpo1C	142	27,6	0,20	0,7	0,00	0,0	0,30	1,2	0,00	0,0	2,00	7,2	2,00	7,3
	rpo2C	141	26,7	0,00	0,0	0,40	1,4	0,00	0,0	0,10	0,2	1,60	5,9	1,60	6,1
	rpo3C	141	28,9	0,00	0,0	0,30	1,1	0,00	0,0	0,50	1,7	1,70	5,7	1,70	6,0
	rpo4C	140	33,9	0,70	2,0	0,60	1,7	0,00	0,0	0,00	0,0	2,00	5,9	2,20	6,5

16.1 Substances interférentes

Une étude a été menée dans une matrice de crachat artificiel pour évaluer les effets de substances potentiellement interférentes sur le test Xpert MTB/RIF Ultra. Au total, 32 substances potentiellement interférentes ont été évaluées. Les substances endogènes potentiellement interférentes peuvent inclure, sans s'y limiter, du sang, du pus (globules blancs sanguins), des cellules des voies respiratoires, de la mucine, de l'ADN humain et de l'acide gastrique provenant de l'estomac. D'autres substances potentiellement interférentes peuvent inclure des anesthésiques, des antibiotiques, des antibactériens, des médicaments antituberculeux, des médicaments antiviraux, des bronchodilatateurs, des bronchodilatateurs en inhalation, un vaccin antigrippal intranasal à virus vivant, des bains de bouche germicides, des réactifs de traitement de l'échantillon, des médicaments contre *Pneumocystis jiroveci*, des médicaments homéopathiques pour soulager les allergies, des corticostéroïdes ainsi que des gels et des vaporisateurs par voie nasale, des anesthésiques oraux, des expectorants oraux, des tampons neutralisants et le tabac. Ces substances figurent dans le Section 16.1 avec les principes actifs et les concentrations testées. Des échantillons positifs et négatifs étaient inclus dans cette étude. Les échantillons positifs ont été testés à près de 3 fois la limite analytique de détection avec des cellules de BCG en répliqués de 8. Les échantillons négatifs, composés de la substance sans la souche du MTB, ont été testés en répliqués de 8 par substance, afin de déterminer l'effet produit sur la performance du contrôle du traitement de l'échantillon (CTE).

Aucun effet inhibiteur n'a été observé pour aucune des 32 substances potentiellement interférentes testées (Section 16.1).

Tableau 11. Substances interférentes

Substance	Description/Principe actif	Concentration testée
Sang	Sang (humain)	5 % (v/v)
Bain de bouche germicide	Gluconate de chlorhexidine (0,12 %), solution à 20%	20 % (v/v)
Réactifs de traitement de l'échantillon	Chlorure de cétylpyridinium, 1 % dans du NaCl à 2 %	0,5 % (v/v) dans du NaCl à 1 %
Réactifs de traitement de l'échantillon	Chlorure de cétylpyridinium, 1 % dans de la NALC à 2 %	0,5 % (v/v) dans de la NALC à 1 %
Réactifs de traitement de l'échantillon	Chlorure de cétylpyridinium, 1 % dans de la NALC à 2 % plus 25 mM de citrate	0,5 % (v/v) dans de la NALC à 1 % plus 12,5 mM de citrate
Acide gastrique	Solution de pH 3 à 4 dans de l'eau, neutralisée par du bicarbonate de sodium	100 % (v/v)
ADN/cellules humains	HELA 229	10 ⁶ cellules/mL

Substance	Description/Principe actif	Concentration testée
Antimycosique ; antibiotique	Suspension orale de nystatine, 20 %	20 % (v/v)
Globules blancs sanguins (humains)	Matrice GBS/pus (30 % de couche leuco-plaquettaire ; 30 % de plasma ; 40 % de STP)	100 % (v/v)
Anesthésiques (intubation endotrachéale)	HCl de lidocaïne à 4 %	30 % (v/v)
Solutions de nébulisation	NaCl à 5 % (m/v)	5 % (m/v)
Mucine	Mucine à 5 % (m/v)	5 % (m/v)
Antibactérien, systémique	Lévofloxacine 25 mg/ml	5 mg/ml (m/v)
Corticostéroïdes par voie nasale	Fluticasone 500 µg/pulvérisation	5 µg/ml (m/v)
Bronchodilatateurs en inhalation	Sulfate d'albutérol 2,5 mg/3 ml	75 µg/ml (m/v)
Anesthésiques oraux	Orajel (benzocaïne à 20 %)	5 % (m/v)
Médicaments antiviraux	Acyclovir, 50 mg/ml en IV	50 µg/ml (m/v)
Antibiotique, onguent nasal	Neosporin (400 U de bacitracine, 3,5 mg de néomycine, 5 000 U de polymyxine B)	5 % (m/v)
Tabac	Nicogel (extrait de tabac à 40 %)	0,5 % (m/v)
Médicaments anti-tuberculeux	Streptomycine 1 mg/ml	25 µg/ml (m/v)
Médicaments anti-tuberculeux	Éthambutol 1 mg/ml	50 µg/ml (m/v)
Médicaments anti-tuberculeux	Isoniazide 1 mg/ml	50 µg/ml (m/v)
Expectorants oraux	Guaïfénésine (400 mg/comprimé)	5 mg/ml (m/v)
Médicaments anti-tuberculeux	Pyrazinamide 10 mg/ml	10 µg/ml (m/v)
Gel par voie nasale (homéopathique)	Gel Zicam	50 % (m/v)
Vaporisateur nasal	Phényléphrine à 0,5 %	1 % (m/v)
Médicaments anti-tuberculeux	Rifampicine 1 mg/ml	25 µg/ml (m/v)
Médicament pour soulager les allergies (homéopathique)	Huile d'arbre à thé (terpinène-4-ol <5% Cineole, > 35 %)	0,5 % (m/v)
Vaccin antigrippal intranasal à virus vivant	Vaccin antigrippal à virus vivant FluMist	5 % (m/v)
Médicaments contre <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pentamidine	300 ng/ml (m/v)
Bronchodilatateur	Épinéphrine (préparation injectable)	1 mg/ml (m/v)
Médicaments anti-tuberculeux	Amoxicilline	25 µg/ml (m/v)

16.2 Sensibilité analytique (limite de détection)

Des études ont été menées pour déterminer la sensibilité analytique ou la limite de détection (LD) du test Xpert MTB/RIF Ultra sur la souche de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv et *Mycobacterium bovis* (BCG, Bacille de Calmette-Guérin) dilués dans du crachat humain et des culots de crachat humain. Un résultat positif pour MTB correspond à la détection des cibles IS1081/IS6110.

Des études ont également été menées pour déterminer la sensibilité analytique ou la limite de détection du test Xpert MTB/RIF Ultra pour la détection de la résistance à la RIF à l'aide d'une souche clinique bien caractérisée de *Mycobacterium tuberculosis* résistante à la rifampicine (TDR125) comportant une mutation D516V dans la région « centrale » de 81 paires de bases du gène *rpoB* diluée dans du crachat humain et des culots de crachat humain.

La LD constitue la plus faible concentration rapportée en UFC/mL pouvant être différenciée, à plusieurs reprises, des échantillons négatifs avec un niveau de confiance de 95 %. Des répliquats d'au moins 20 pour deux souches ont été évalués à cinq à huit concentrations sur trois jours et la LD a été déterminée à l'aide d'un modèle probit. Les LD revendiquées sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12. Données de l'analyse par la méthode des probits et LD revendiquée en UFC/ml

Espèces de mycobactéries	Type d'échantillon	LD revendiquée
<i>M. bovis</i> (BCG)	Crachat	30
	Culot de crachat	21
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Crachat	12
	Culot de crachat	25

Tableau 13. Données de l'analyse par la méthode des probits et LD revendiquée pour la résistance à la RIF en UFC/ml

Espèces de mycobactéries	Type d'échantillon	LD revendiquée
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Crachat	1093
	Culot de crachat	4000

16.3 Spécificité analytique (exclusivité)

Les cultures de 30 souches de mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ont été testées par le test Xpert MTB/RIF Ultra. Trois répliquats de chaque isolat ont été utilisés pour ensemercer du tampon et testés à une concentration $\geq 10^7$ UFC/ml. Voir la Tableau 14.

Tableau 14. Souches de MNT soumises aux tests de spécificité

<i>Mycobacterium avium</i> ssp. <i>avium</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> ssp. <i>fortuitum</i>	<i>Mycobacterium interjectum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Mycobacterium peregrinum</i>
<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Mycobacterium goodii</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Mycobacterium shimoidei</i>
<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>

<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>
------------------------------	-----------------------------

Dans les conditions de l'étude, tous les isolats de MNT ont été rendus en **MTB NON DÉTECTÉ (MTB NOT DETECTED)**. Des contrôles positifs et négatifs étaient inclus dans l'étude. La spécificité était de 100 %.

De plus, pour déterminer si des concentrations élevées de mycobactéries non tuberculeuses interféreraient avec la détection de faibles niveaux (3x LD) de tuberculose, six souches représentatives parmi les souches indiquées dans le Tableau 14 ont été mélangées à la souche de tuberculose H37Rv et avec *M. bovis* dans du crachat, à une concentration finale de 10⁶ UFC/ml de MNT, 36 UFC/ml de *M. tuberculosis* H37Rv et 90 UFC/ml de *M. bovis* respectivement.

Les souches de MNT testées pour leur capacité à interférer avec MTB (H37Rv) comprenaient :

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- Isolats cliniques de *M. avium* provenant du National Jewish Hospital
- Isolats cliniques de *M. celatum* provenant du National Jewish Hospital
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. gordonae*, ATCC 14470
- Isolats cliniques de *M. intracellulare* provenant du National Jewish Hospital

Les souches de mycobactéries non tuberculeuses testées n'ont pas interféré avec la détection de 36 UFC/ml de *M. tuberculosis* (H37Rv) ni 90 UFC/ml de *M. bovis* ; les signaux étaient donc les mêmes que lors du test de H37Rv seul.

16.4 Espèces/souches soumises aux tests de spécificité

Les micro-organismes suivants, y compris des bactéries à Gram négatif et à Gram positif, des micro-organismes fongiques, des virus et des levures ont été testés pour détecter un éventuel résultat faussement positif avec le test Xpert MTB/RIF Ultra. Les réplicats de chaque isolat ont été utilisés pour ensemercer du tampon et testés à une concentration $\geq 10^7$ UFC/ml (souches bactériennes et fongiques) ou $\geq 10^6$ copies/ml (ADN génomique pour les souches bactériennes et fongiques) et $\geq 10^5$ DICT₅₀/ml (souches de virus).

Tableau 15. Espèces et souches

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Virus respiratoire syncytial de type B</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Rhinovirus</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Virus parainfluenza de type 1</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Coronavirus</i>	<i>Virus parainfluenza de type 2</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Virus parainfluenza de type 3</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Virus respiratoire syncytial de type A</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Métapneumovirus humain (hMPV) 16 de type A1</i>		

Dans les conditions de l'étude, tous les micro-organismes testés ont été rendus en **MTB NON DÉTECTÉ (MTB NOT DETECTED)**. Des contrôles positifs et négatifs étaient inclus dans l'étude. La spécificité était de 100 %.

16.5 Inclusivité analytique

Trente-sept souches du complexe MTB comprenant 16 souches sensibles à la rifampicine avec une région centrale du gène *rpoB* de type sauvage et 21 souches résistantes à la rifampicine ont été testées avec le test Xpert MTB/RIF Ultra. Des échantillons d'ADN prélevés sur un total de 37 souches de MTB ont été testés sur le système GeneXpert à l'aide d'un protocole Xpert MTB/RIF Ultra modifié pour les tests ADN. Les composants de la réaction finale et les conditions des cycles PCR demeuraient inchangés par rapport au protocole conçu pour les tests des échantillons de patient. Douze des souches provenaient de la collection OMS/TDR et 6 de la collection du laboratoire de l'Université Rutgers. Collectivement, ces souches représentent des isolats provenant de 8 pays et contenaient 21 isolats résistants à la rifampicine, composés de mutations uniques, doubles et d'une triple mutation dans la région centrale du gène *rpoB*. Les échantillons ont été testés en ajoutant 100 µl de l'échantillon d'ADN à la chambre pour lysat de la cartouche. Les réactions négatives utilisaient un tampon en guise d'échantillon. Le test a identifié correctement les 16 souches de type sauvage et la résistance à la rifampicine dans 18 des 21 souches résistantes à la rifampicine présentant des mutations dans la région centrale du gène *rpoB*. Des résultats indéterminés pour la rifampicine ont été obtenus pour 3 souches mutantes. *M. caprae* et *M. pinnipedii* n'ont pas été évalués dans le cadre de cette étude.

16.6 Inactivation analytique des mycobactéries dans les échantillons de crachats

Les propriétés de désinfection du réactif d'inactivation de l'échantillon Xpert MTB/RIF Ultra ont été déterminées à l'aide d'une méthode de culture tuberculocide quantitative standardisée¹². Des échantillons de crachat ont étéensemencés avec une concentration élevée de *M. bovis* viable, ont été mélangés au réactif d'inactivation de l'échantillon selon un rapport de 2:1 et ont été incubés pendant 15 minutes. Après incubation, le mélange réactif échantillon/crachat a été neutralisé par dilution et filtration, puis mis en culture. La viabilité des microorganismes *M. bovis* provenant du crachat traité était réduite d'au moins 6 logs par rapport au contrôle non traité.

Chaque laboratoire doit déterminer l'efficacité des propriétés de désinfection du réactif d'inactivation de l'échantillon à l'aide de ses propres méthodes standardisées et doit respecter les réglementations de biosécurité recommandées.

17 Bibliographie

1. WHO report 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. WHO Global TB Report 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*. 1995. 171:954-60.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Perspectives, *Emerging Infectious Diseases*, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). N° de document HHS (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (consulter l'édition la plus récente).
9. RÈGLEMENT (CE) n° 1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL DU 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, liste des conseils de prudence, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE (modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
11. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta. Publication no. PB 86-216546.
12. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point of Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010. 48:10. 3551-3557.

18 Emplacements des sièges de Cepheid

Siège social

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Siège européen

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

19 Assistance technique

Avant de nous contacter

Recueillir les informations suivantes avant de contacter le Support Technique de Cepheid :

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

États-Unis

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

France

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

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

20 Tableau des symboles

Symbole	Signification
	Numéro de référence
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Ne pas réutiliser
	Numéro de lot
	Consulter la notice d'utilisation
	Mise en garde
	Fabricant
	Pays de fabrication
	Quantité suffisante pour n tests
	Contrôle
	Date de péremption
	Marquage CE – Conformité européenne
	Limites de température
	Risques biologiques
	Liquides inflammables
	Corrosion cutanée
	Toxicité pour la reproduction et pour les organes
	Mandataire en Suisse
	Importateur



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



21 Historique des révisions

Section	Description des modifications
Tableau des symboles	Ajout des symboles CH REP et importateur et de leurs définitions dans le Tableau des symboles. Ajout des informations CH REP et importateur avec l'adresse en Suisse.
Historique des révisions	Mise à jour du tableau Historique des révisions.