

Xpert Norovirus[®]

REF GXNOV-CE-10

Mode d'emploi

CE **IVD**

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

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.

© 2014-2024 Cepheid.

Voir la section 24, Historique des révisions, pour une description détaillée des modifications.

Xpert Norovirus®

Réservé à un usage de diagnostic *in vitro*.

1 Proprietary Name

Xpert® Norovirus

2 Nom commun ou usuel

Xpert Norovirus

3 Utilisation prévue

Le test Xpert Norovirus® de Cepheid effectué avec les systèmes d'instrument GeneXpert® est un test qualitatif de diagnostic *in vitro* conçu pour l'identification et la différenciation de l'ARN de norovirus de génogroupe I et II dans des prélèvements de selles non moulées, sans additif ni conservateur, recueillis auprès de patients présentant des symptômes de gastro-entérite aiguë. *in vitro* Le test utilise une méthode automatisée de réaction de polymérisation en chaîne en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) pour détecter l'ARN de norovirus. Le test Xpert Norovirus est conçu comme aide au diagnostic des infections à norovirus lorsqu'il est utilisé en association avec l'évaluation clinique, les résultats laboratoires et les informations épidémiologiques. Le test facilite également la détection et l'identification des infections à norovirus dans le cadre des épidémies.

4 Synthèse et description

Les norovirus sont des virus non enveloppés à ARN simple brin du genre *Norovirus*, famille des *Caliciviridae*, qui sont à l'origine de gastro-entérites aiguës chez l'homme et d'autres mammifères. Le norovirus prototypique a d'abord été identifié en 1968 dans le cadre d'une épidémie de gastro-entérite à Norwalk, dans l'Ohio, aux États-Unis.¹ Il est estimé que plus de 23 millions de gastro-entérites sont attribuables à norovirus chaque année aux États-Unis, ce qui représente environ 60 % de tous les cas de gastro-entérite aiguë.² Les norovirus peuvent être classés dans cinq génogroupes distincts, le génogroupe I (GI) et le génogroupe II (GII) étant à l'origine de la majorité des infections chez l'homme.

Les norovirus sont une cause majeure de gastro-entérite dans le monde. Ces virus touchent toutes les tranches d'âge et sont souvent impliqués dans les épidémies qui se développent dans les installations communautaires comme les maisons de soins infirmiers, les hôpitaux, les garderies, les prisons et les navires de croisière.³⁻⁶ Habituellement, les symptômes d'une infection à norovirus sont les suivants : diarrhée, vomissements, crampes d'estomac, nausée et fièvre. La maladie est généralement spontanément résolutive, et les signes et symptômes peuvent durer pendant plusieurs jours. Chez les patients en bas âge, les patients âgés et les patients immunodéprimés, la maladie peut menacer le pronostic vital pour cause de déshydratation. La gastro-entérite à Norovirus est également connue sous les noms suivants : gastro, grippe intestinale, gastro-entérite aiguë non bactérienne et gastro-entérite virale. Le norovirus peut uniquement être cultivé dans des systèmes de culture cellulaire hautement spécialisés.⁷ La microscopie électronique peut être utilisée pour visualiser directement le norovirus dans des prélèvements de selles, mais avec une sensibilité inadéquate.⁸

Les immunodosages enzymatiques (EIA) commerciaux se sont révélés utiles dans le cadre d'épidémies de norovirus. Cependant, en raison de leur faible sensibilité, les EIA commerciaux sont utiles uniquement quand la prévalence d'infection à norovirus est élevée. De plus, les directives actuelles des CDC recommandent que tous les résultats EIA négatifs soient confirmés par des méthodes moléculaires.⁸ Les EIA disponibles actuellement sont connus pour avoir une faible sensibilité (36 à 80 %) par rapport aux méthodes de RT-PCR, et une spécificité faible à adéquate (47 à 100 %) selon l'environnement de test.⁹⁻¹⁵ Des tests moléculaires commerciaux sont disponibles en Europe et au Japon, mais ceux-ci nécessitent des technologues moléculaires spécialement formés et, de par leur conception, exigent que les tests soient réalisés par lots, ce qui retarde l'obtention des résultats. Selon les directives actuelles des CDC, il est recommandé aux prestataires de

soins de santé d'envisager la mise au point et l'adoption d'une réglementation institutionnelle permettant la confirmation clinique et virologique des cas suspectés d'infection à norovirus symptomatique, tout en adoptant des mesures de contrôle rapides visant à réduire l'ampleur d'une épidémie potentielle de norovirus.¹⁶ Le test Xpert Norovirus est un test moléculaire précis, rapide et à la demande qui facilite la confirmation et permet la mise en œuvre immédiate des mesures de contrôle du norovirus, indépendamment du taux de prévalence.

5 Principe de la procédure

Le test est automatisé et utilise une réaction de polymérisation en chaîne en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) pour détecter les séquences de gènes viraux spécifiques associés au norovirus de génogroupe I et II. Les prélèvements de selles sont recueillis auprès de patients présentant des symptômes de gastro-entérite aiguë et transportés au laboratoire dans un récipient propre. Un écouvillon est inséré dans le prélèvement de selles puis placé dans un tube contenant le réactif échantillon. Après avoir été mélangé brièvement au Vortex, l'échantillon élué est transféré dans la chambre échantillon de la cartouche de liquides jetable (la cartouche GeneXpert). La cartouche GeneXpert est chargée sur la plate-forme du système GeneXpert qui effectue le traitement automatisé, mains libres, des échantillons et la RT-PCR en temps réel pour l'identification et la différenciation du norovirus de génogroupe I et II.

Les systèmes d'instrument GeneXpert automatisent et intègrent le traitement des prélèvements, l'extraction et l'amplification de l'acide nucléique et la détection des séquences cible dans des échantillons simples ou complexes, en utilisant la PCR après transcription inverse (RT-PCR) et la PCR en temps réel. Les systèmes comprennent un instrument, un ordinateur personnel et un logiciel préinstallé pour l'exécution des tests et l'affichage des résultats. Les systèmes requièrent l'utilisation de cartouches GeneXpert jetables et à usage unique qui contiennent les réactifs RT-PCR et PCR et hébergent les processus de RT-PCR et de PCR. Les cartouches étant closes, la contamination croisée entre les échantillons est réduite au minimum. Pour obtenir une description complète des systèmes, consulter le *Manuel d'utilisation du GeneXpert Dx* ou le *Manuel d'utilisation du système GeneXpert Infinity* approprié.

Le test Xpert Norovirus comprend les réactifs pour la détection des séquences d'acide nucléique de Norovirus génogroupe I et II dans des prélèvements de selles non moulées, sans additif ni agent conservateur, prélevés auprès de patients présentant des symptômes de gastro-entérite aiguë. Un contrôle du traitement de l'échantillon (CTE) et un contrôle de vérification des sondes (CVS) sont également inclus dans la cartouche. Le CTE est présent pour contrôler le traitement adéquat des virus cibles et surveiller la présence d'inhibiteurs lors de la réaction PCR. Le CVS confirme la réhydratation des réactifs secs, le remplissage des tubes de PCR dans la cartouche, l'intégrité de la sonde et la stabilité du fluorochrome.

6 Réactifs et instruments

6.1 Matériel fourni

Le kit de test Xpert Norovirus (n° de référence GXNOV-CE-10) contient suffisamment de réactifs pour traiter 10 prélèvements ou contrôles qualité. Le kit contient les éléments suivants :

Cartouches de test Xpert Norovirus avec tubes réactionnels intégrés	10
<ul style="list-style-type: none"> ● Bille 1, Bille 2 et Bille 3 (lyophilisées) ● Réactif d'éluion ● Réactif de rinçage ● Réactif de liaison (thiocyanate de guanidinium) 	1 de chaque par cartouche 1,5 ml par cartouche 1,0 ml par cartouche 2,7 ml par cartouche
Réactif échantillon (thiocyanate de guanidinium)	10 x 2,0 ml par flacon
CD	1 par kit
<ul style="list-style-type: none"> ● Fichier de définition du test (Assay Definition File, ADF) ● Instructions pour importer l'ADF dans le logiciel ● Mode d'emploi (notice d'utilisation) 	

Remarque

Les fiches de données de sécurité (FDS) sont disponibles à l'adresse www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com sous 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.

7 Conservation et manipulation

- Conserver les cartouches et les réactifs du test Xpert Norovirus à une température comprise entre 2 et 8 °C.
- Ne pas utiliser les réactifs ou les cartouches après leur date de péremption.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche avant d'être prêt à réaliser le test.
- Utiliser la cartouche dans les 30 minutes suivant l'ouverture du couvercle.

8 Matériel requis mais non fourni

- GeneXpert Dx System ou GeneXpert Infinity System (le numéro de référence varie selon la configuration) : Instrument GeneXpert, ordinateur avec logiciel propriétaire GeneXpert version 4.3 ou ultérieure, lecteur de code-barres à main et manuel d'utilisation.
- Imprimante : contacter le représentant commercial de Cepheid pour convenir de l'achat d'une imprimante recommandée.
- Agitateur à vortex
- Pipettes de transfert jetables
- Écouvillon sec à extrémité en rayonne jetable et à usage unique (SDPS-120) ou écouvillon en rayonne équivalent pour le transfert des prélèvements de selle du récipient pour échantillons dans le flacon du réactif
- Récipient d'échantillons propre sans conservateur

9 Matériel disponible mais non fourni

- ZeptoMetrix NATtrol™ Rotavirus Stock (n° de référence NATROTA-6MC) comme contrôle négatif externe.
- ZeptoMetrix NATtrol™ Norovirus GI Stock et NATtrol™ Norovirus GII Stock (n° de référence NATNOVI-6MC et NATNOVII-6MC) comme contrôles positifs externes.

10 Avertissements et mises en garde

10.1 Général

- Réservé à un usage de diagnostic *in vitro*.
- Traiter tous les échantillons biologiques, y compris les cartouches usagées et les réactifs, comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des agents infectieux. Tous les échantillons biologiques doivent être traités en appliquant 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)¹⁹ et le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et de laboratoire)²⁰ tiennent à disposition des directives concernant la manipulation 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]. Consulter le personnel chargé des déchets environnementaux dans l'établissement pour les consignes concernant l'élimination appropriée des cartouches usagées et des réactifs inutilisés.

10.2 Échantillon

- Maintenir des conditions de conservation correctes au cours du transport des échantillons afin d'assurer leur intégrité (voir la Section 12. Prélèvement, transport et conservation des échantillons). La stabilité des échantillons n'a pas été évaluée dans d'autres conditions d'expédition que celles qui sont recommandées.
- Le prélèvement, la conservation et le transport appropriés de l'échantillon sont essentiels pour obtenir des résultats corrects.

10.3 Test/réactif

- Ne pas remplacer les réactifs du test Xpert Norovirus par d'autres réactifs.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche du test Xpert Norovirus avant d'être prêt à ajouter un échantillon.
- Ne pas utiliser une cartouche qui est tombée après son retrait du kit ou qui a été agitée après ouverture du couvercle de la cartouche. 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.
- Le réactif est un liquide limpide et incolore. Ne pas utiliser le réactif s'il est visiblement trouble ou s'il a changé de couleur.
- Ne pas utiliser une cartouche dont le tube réactionnel est endommagé.
- Chaque cartouche du test Xpert Norovirus à usage unique est utilisée pour effectuer un seul test. 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 à 70 % ou de l'alcool isopropylique avant et après le traitement des prélèvements Xpert Norovirus.
- Les prélèvements peuvent contenir des concentrations élevées d'organismes. S'assurer que les récipients de prélèvements n'entrent pas en contact les uns avec les autres. Changer de gants s'ils entrent en contact direct avec le prélèvement et après le traitement de chaque prélèvement pour éviter de contaminer d'autres prélèvements.

11 Risques chimiques^{19,20}

- Pictogramme de danger SGH ONU 
- Mention d'avertissement : ATTENTION
- **Mentions de danger SGH ONU:**
 - Nocif en cas d'ingestion.
 - Provoque une légère irritation cutanée.
 - Provoque une irritation des yeux.
- Conseils de prudence SGH ONU :
 - **Prévention**
 - Se laver soigneusement après manipulation.
 - **Réponse**
 - Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.
 - En cas d'irritation cutanée : consulter un médecin.
 - EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.
 - Si l'irritation des yeux persiste : consulter un médecin.
 - **Stockage/Mise au rebut**
 - Éliminer le contenu et/ou le récipient conformément aux réglementations locales, régionales, nationales, et/ou internationales.

12 Prélèvement, transport et conservation des échantillons

1. Recueillir le prélèvement de selles non moulées sans additif ni conservateur dans un récipient propre sans conservateur. Observer les directives de l'établissement pour le recueil des prélèvements pour les tests de Norovirus.
2. Étiqueter le récipient qui contient l'échantillon de selles avec le nom du patient et l'ID du prélèvement, et l'envoyer au laboratoire.
3. Conserver l'échantillon entre 2 et 8 °C. L'échantillon est stable jusqu'à deux jours lorsqu'il est conservé entre 2 et 8 °C.

13 Procédure

13.1 Préparation de la cartouche

Remarque Démarrer le test dans les 30 minutes qui suivent l'ajout de l'échantillon et du réactif à la cartouche.

Pour ajouter l'échantillon à la cartouche :

1. Retirer la cartouche et le flacon de réactif du kit.
2. Placer brièvement un écouvillon dans le prélèvement de selles non moulées sans additif ni conservateur. Voir la Figure 1 pour connaître la quantité correcte d'échantillons à utiliser pour le test Xpert Norovirus.

Remarque Envelopper la tige de l'écouvillon et l'ouverture du flacon avec de la gaze stérile pour réduire au maximum le risque de contamination. Ne pas recouvrir toute l'extrémité fibreuse de l'écouvillon avec les selles. Voir Figure 1. Une quantité excessive de selles peut produire des erreurs ou des résultats non valides.



Figure 1. Recueil du prélèvement sur l'écouvillon

3. Après avoir retiré le capuchon du flacon de réactif, introduire l'écouvillon avec l'échantillon de selles dans le flacon qui contient le réactif.
4. Tenir l'écouvillon par la tige à proximité du bord du flacon. Sortir l'écouvillon de quelques millimètres pour l'éloigner du fond du flacon puis appuyer la tige contre le bord du flacon pour la casser. S'assurer que l'écouvillon est suffisamment court pour rentrer dans le flacon avec le capuchon bien fermé.
5. Fermer le capuchon de flacon du réactif et mélanger au Vortex à haute vitesse pendant dix secondes.
6. Ouvrir le couvercle de la cartouche. À l'aide d'une pipette de transfert propre (non fournie), transférer tout le contenu du flacon de réactif dans la chambre à échantillon de la cartouche Xpert Norovirus. Voir Figure 2.
7. Fermer le couvercle de la cartouche et démarrer le test dans les 30 minutes qui suivent.



Figure 2. Cartouche de test Xpert Norovirus (vue de dessus)

13.2 Démarrage du test

Remarque

Avant de démarrer le test, s'assurer que le fichier de définition du test Xpert Norovirus est importé dans le logiciel. Cette section énumère les étapes de base pour l'exécution du test. Pour des instructions détaillées, consulter le *Manuel d'utilisation du système GeneXpert Dx* ou le *Manuel d'utilisation du système GeneXpert Infinity*, selon le modèle utilisé.

Remarque

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

1. Mettre l'instrument GeneXpert sous tension :
 - a) Avec l'instrument GeneXpert Dx, commencer par mettre l'instrument sous tension, puis allumer l'ordinateur. Le logiciel GeneXpert se lancera automatiquement ou nécessitera un double-clic sur l'icône du logiciel GeneXpert Dx sur le bureau Windows®.
 - ou
 - b) Si l'instrument GeneXpert Infinity est utilisé, allumer l'instrument. Le logiciel GeneXpert se lancera automatiquement ou nécessitera un double-clic sur l'icône du logiciel Xpertise sur le bureau Windows®.
2. système GeneXpert Se connecter au logiciel en utilisant le nom d'utilisateur et le mot de passe.
3. Dans la fenêtre du système GeneXpert, cliquer sur **Créer un test (Create Test)** (GeneXpert Dx) ou cliquer sur **Commandes (Orders)** et **Commander un test (Order Test)** (GeneXpert Infinity). La fenêtre Créer un test (Create Test) s'affiche.
4. Lire (ou saisir) le n° Id du patient (Patient ID) (facultatif). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id du patient (Patient ID). Le N° Id du patient (Patient ID) est affiché sur le côté gauche de la fenêtre Afficher les résultats (View Results) et est associé aux résultats du test.
5. Lire (ou saisir) le n° Id de l'échantillon (Sample ID). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id de l'échantillon (Sample ID). Le n° Id de l'échantillon (Sample ID) est affiché sur le côté gauche de la fenêtre Afficher les résultats (View Results) et est associé aux résultats du test.
6. Lire le code-barres sur la cartouche de test Xpert Norovirus. Grâce aux informations du code-barres, le logiciel remplit automatiquement les cases des champs suivants : Sélectionner un test (Select Assay), N° du lot (Reagent Lot ID), N° de série de la cartouche (Cartridge S/N) et Date d'expiration (Expiration Date).

Remarque

Si le code-barres de la cartouche de test Xpert Norovirus ne peut pas être lu, répéter le test avec une nouvelle cartouche en suivant la procédure décrite dans la section Procédure de répétition du test.

7. Cliquer sur **Démarrer le test (Start Test)** (GeneXpert Dx) ou sur **Soumettre (Submit)** (GeneXpert Infinity). Saisir votre mot de passe dans la boîte de dialogue qui apparaît.
8. Pour le système GeneXpert Infinity, placer la cartouche sur le tapis roulant. La cartouche sera automatiquement chargée, le test sera exécuté et la cartouche usagée sera placée dans le conteneur à déchets.

ou

Pour l'instrument GeneXpert Dx:

- Ouvrir la porte du module de l'instrument avec le voyant vert clignotant et charger la cartouche.
- Fermer la porte. Le test démarre et le voyant vert arrête de clignoter. Lorsque le test est terminé, le voyant s'éteint.
- Attendre que le système déverrouille la porte du module avant de l'ouvrir et de retirer la cartouche.
- Éliminer les cartouches usagées dans des conteneurs à déchets pour échantillons appropriés, selon les pratiques habituelles de l'établissement.

14 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 *Manuel d'utilisation du système GeneXpert Dx* ou le *Manuel d'utilisation du système GeneXpert Infinity*.

- Cliquer sur l'icône **Afficher les résultats (View Results)** pour afficher les résultats.
- 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.

15 Contrôle qualité

15.1 Contrôles qualité intégrés

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

- Contrôle du traitement de l'échantillon (CTE)** : Vérifie que l'échantillon a été traité correctement. Le CTE contient du Armored RNA® qui est compris dans chaque cartouche pour vérifier le traitement adéquat de l'échantillon. Le CTE vérifie que la libération de l'ARN du virus a eu lieu, si l'organisme est présent, et vérifie que le traitement de l'échantillon est adéquat. Ce contrôle détecte également l'inhibition des réactions de RT-PCR et PCR associée à l'échantillon. Le CTE doit être positif dans un échantillon négatif et peut être négatif ou positif dans un échantillon positif. Le CTE est réussi s'il répond aux critères d'acceptation validés.
- Contrôle de vérification des sondes (CVS)**: Avant le début de la PCR, le GeneXpert Dx System ou le système GeneXpert Infinity mesure le signal de fluorescence des sondes (SPC, QC1 et QC2, une pour chacune des deux billes de réactif), pour surveiller la réhydratation des billes, le remplissage des tubes réactionnels, l'intégrité de la sonde et la stabilité du colorant. La vérification des sondes réussit si elle répond aux critères d'acceptation attribués.

15.2 Contrôles externes

- Contrôles externes : ZeptoMetrix NATrol Rotavirus Stock (n° de référence NATROTA-6MC) comme contrôle négatif externe et ZeptoMetrix NATrol Norovirus GI Stock et NATrol Norovirus GII Stock (n° de référence NATNOVI-6MC et NATNOVII-6MC) comme contrôles positifs externes peuvent être utilisés conformément aux organisations d'accréditation locales, régionales et nationales, selon les besoins.

16 Interprétation des résultats

Les résultats sont interpolés par le système GeneXpert à partir de signaux de fluorescence mesurés et d'algorithmes de calcul intégrés, puis sont affichés dans la fenêtre Afficher les résultats (View Results). Les résultats possibles sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Résultats et interprétation du test Xpert Norovirus

Résultat	Interprétation
----------	----------------

Résultat	Interprétation
<p>NORO GI DÉTECTÉ, NORO GII NON DÉTECTÉ (NORO GI DETECTED, NORO GII NOT DETECTED)</p> <p>Voir Figure 3.</p>	<p>La séquence d'ARN de Norovirus du génogroupe I (GI) est détectée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La séquence d'ARN cible de Norovirus du génogroupe I (GI) a une valeur Ct (cycle seuil) dans la plage valide et un résultat supérieur au réglage seuil. • CTE – SO (NA) (sans objet) ; le CTE est ignoré car l'amplification de la cible Norovirus risque de faire concurrence à ce contrôle. • CVS – RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
<p>NORO GI NON DÉTECTÉ, NORO GII DÉTECTÉ (NORO GI NOT DETECTED, NORO GII DETECTED)</p> <p>Voir Figure 4.</p>	<p>La séquence d'ARN de Norovirus du génogroupe II (GII) est détectée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La séquence d'ARN cible de Norovirus du génogroupe II (GII) a une valeur Ct (cycle seuil) dans la plage valide et une limite supérieure au réglage seuil. • CTE – SO (NA) (sans objet) ; le CTE est ignoré car l'amplification de la cible Norovirus risque de faire concurrence à ce contrôle. • CVS – RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
<p>NORO GI DÉTECTÉ , NORO GII DÉTECTÉ (NORO GI DETECTED, NORO GII DETECTED)</p> <p>Voir Figure 5.</p>	<p>La séquence d'ARN de Norovirus du génogroupe I (GI) est détectée et la séquence d'ARN de Norovirus du génogroupe II (GII) est détectée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La séquence d'ARN cible de Norovirus du génogroupe I (GI) a une valeur Ct (cycle seuil) dans la plage valide et un résultat supérieur au réglage seuil. • La séquence d'ARN cible de Norovirus du génogroupe II (GII) a une valeur Ct (cycle seuil) dans la plage valide et une limite supérieure au réglage seuil. • CTE – SO (NA) (sans objet) ; le CTE est ignoré car l'amplification de la cible Norovirus risque de faire concurrence à ce contrôle. • CVS – RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
<p>NORO GI NON DÉTECTÉ, NORO GII NON DÉTECTÉ (NORO GI NOT DETECTED, NORO GII NOT DETECTED)</p> <p>Voir Figure 6.</p>	<p>Les séquences d'ARN cible de Norovirus ne sont pas détectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les séquences d'ARN cible de Norovirus ne sont pas détectées. • CTE – RÉUSSITE (PASS) ; le CTE a une valeur Ct (cycle seuil) dans la plage valide et une limite supérieure au réglage seuil. • CVS – RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.
<p>NON VALIDE (INVALID)</p> <p>Voir Figure 7.</p>	<p>La présence ou l'absence des séquences d'ARN cible de Norovirus est impossible à déterminer. Répéter le test conformément aux instructions données dans la Section 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Norovirus GI – NON VALIDE • Norovirus GII – NON VALIDE • CTE – ÉCHEC (FAIL) ; le CTE a une valeur Ct (cycle seuil) qui n'est pas dans la plage valide et une limite inférieure au réglage seuil. • CVS – RÉUSSITE (PASS) ; tous les résultats de vérification de la sonde ont réussi.

Résultat	Interprétation
ERREUR (ERROR)	<p>La présence ou l'absence des séquences d'ARN cible de Norovirus est impossible à déterminer. Répéter le test conformément aux instructions données dans la Section 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Norovirus GI – ERREUR (ERROR) Norovirus GII – ERREUR (ERROR) CVS – ÉCHEC (FAIL)* ; échec d'un ou plusieurs résultats de vérification de la sonde. <p>* Si la vérification des sondes a réussi, l'erreur est due à une pression maximale dépassant la plage acceptable.</p>
PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)	<p>La présence ou l'absence des séquences d'ARN cible de Norovirus est impossible à déterminer. Répéter le test conformément aux instructions données dans la Section 17.2. Un résultat PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) indique que les données recueillies étaient insuffisantes. Par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours ou une panne de courant s'est produite.</p> <ul style="list-style-type: none"> Norovirus GI – PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) Norovirus GII – PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT) CVS – SO (NA) (sans objet).

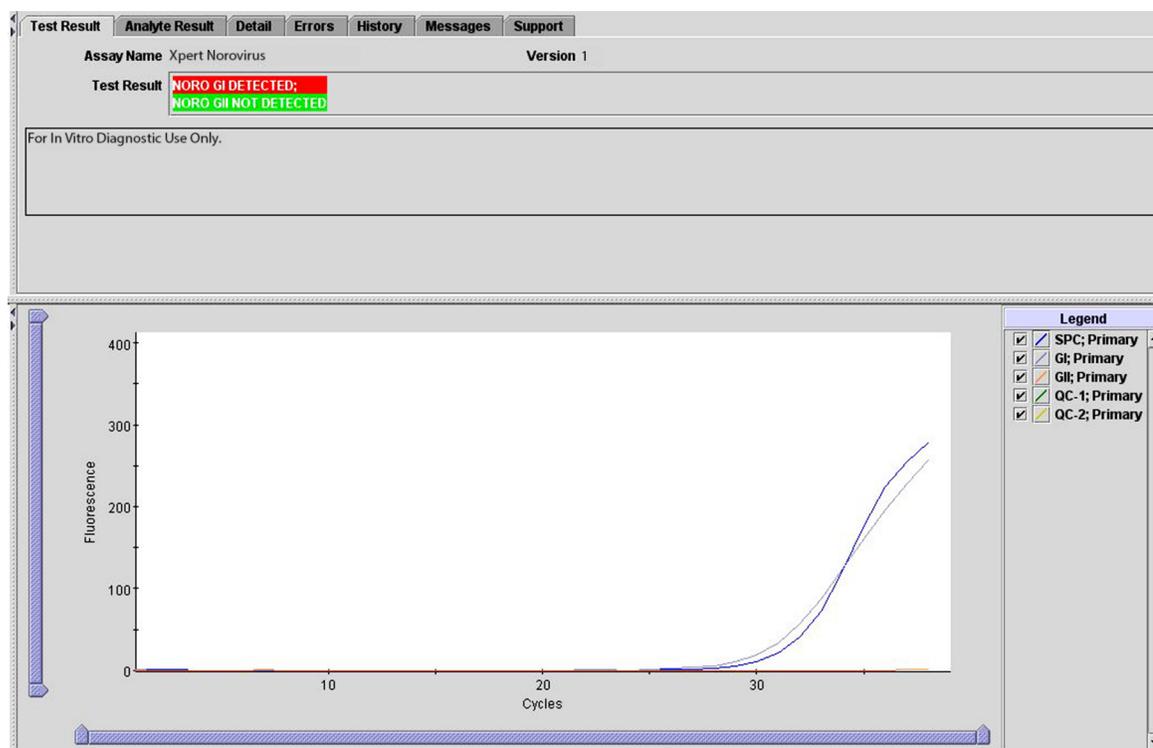


Figure 3. Norovirus GI détecté ; Norovirus GII non détecté

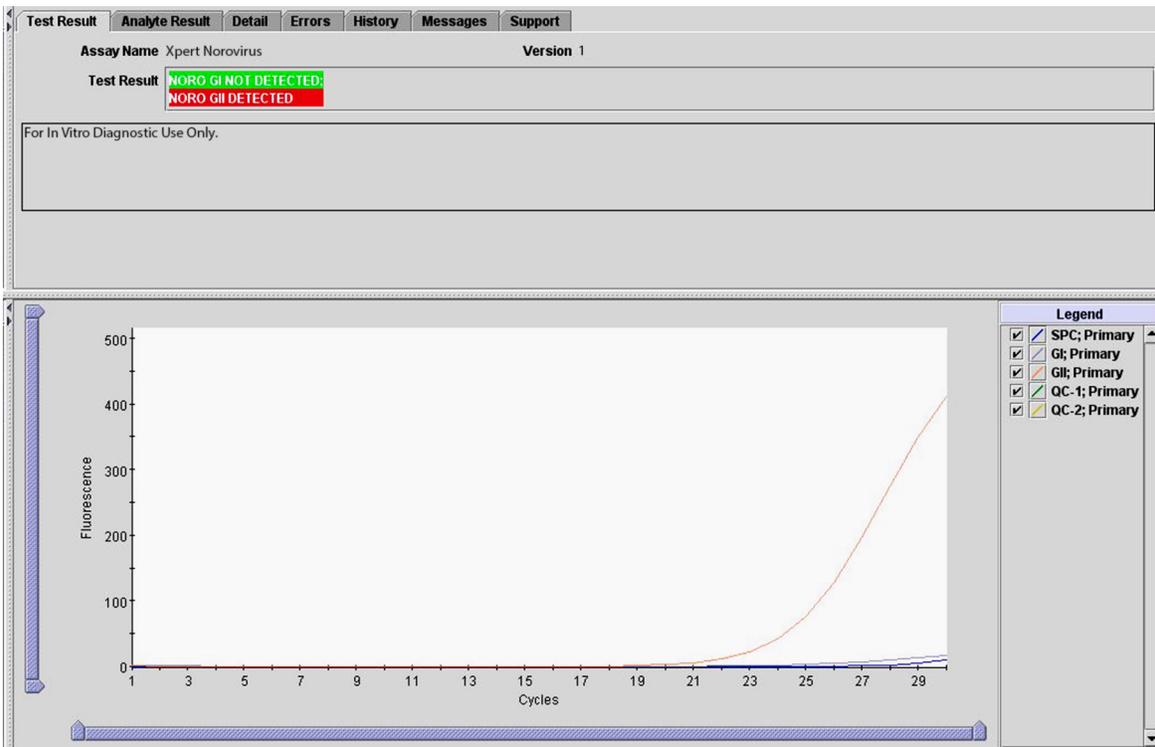


Figure 4. Norovirus GI non détecté ; Norovirus GII détecté

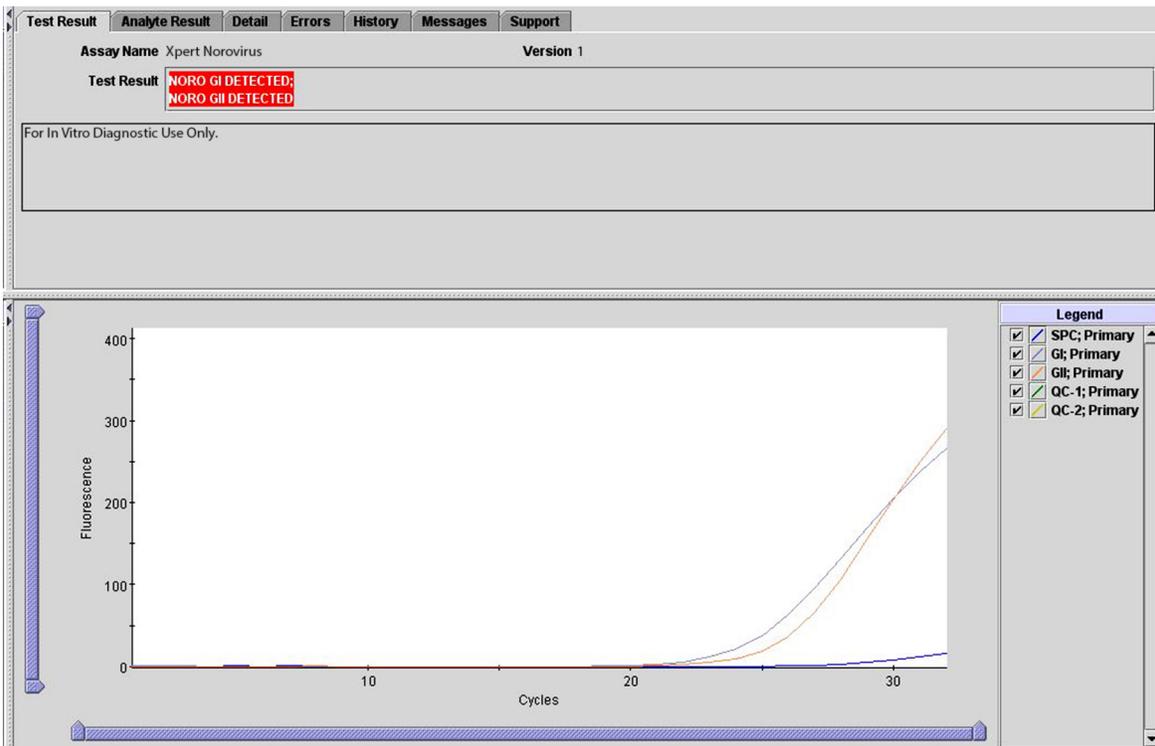


Figure 5. Norovirus GI détecté ; Norovirus GII détecté

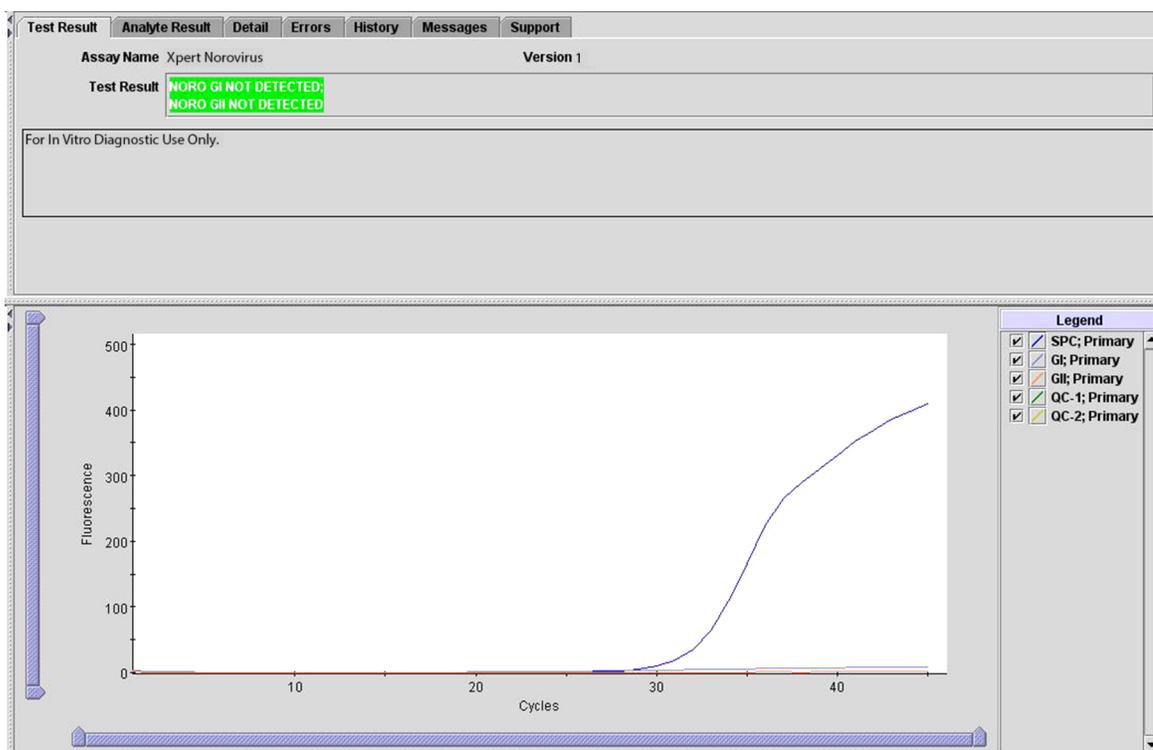


Figure 6. Norovirus GI non détecté ; Norovirus GII non détecté

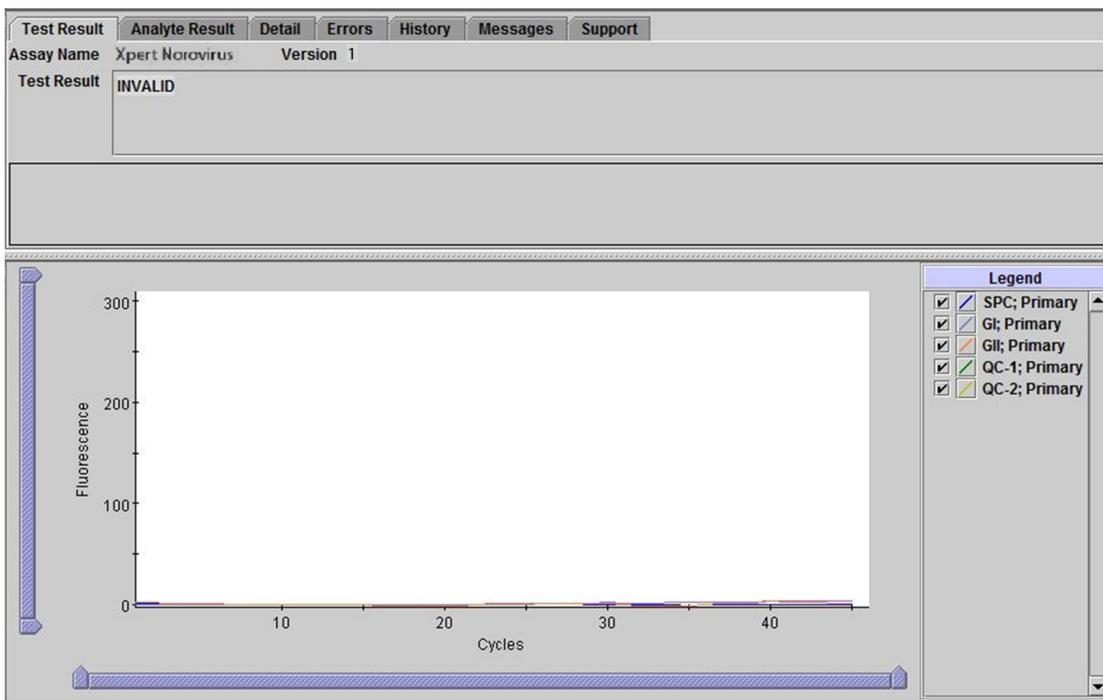


Figure 7. NON VALIDE (INVALID)

17 Répétitions du test

17.1 Raisons pour lesquelles le test doit être répété

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

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

17.2 Procédure de répétition du test

Pour retester les échantillons avec un résultat **NON VALIDE (INVALID)**, **ERREUR (ERROR)** ou **PAS DE RÉSULTATS (NO RESULTS)**, utiliser une nouvelle cartouche (ne pas réutiliser la cartouche) et un nouveau flacon de réactif.

1. Retirer la cartouche et le réactif échantillon du kit de test Xpert Norovirus.
2. Après avoir retiré le capuchon de flacon de réactif, immerger rapidement un écouvillon dans le prélèvement de selles non moulées. Voir la Figure 8 pour connaître la quantité correcte d'échantillons à utiliser pour le test Xpert Norovirus.

Remarque Envelopper la tige de l'écouvillon et l'ouverture du flacon avec de la gaze stérile pour réduire au maximum le risque de contamination. Ne pas recouvrir toute l'extrémité fibreuse de l'écouvillon avec les selles. Voir Figure 8. Une quantité excessive de selles peut produire des erreurs ou des résultats non valides.



Figure 8. Recueil du prélèvement sur l'écouvillon

3. Après avoir retiré le capuchon du flacon de réactif, introduire l'écouvillon avec l'échantillon de selles dans le flacon qui contient le réactif.
4. Tenir l'écouvillon par la tige à proximité du bord du flacon. Sortir l'écouvillon de quelques millimètres pour l'éloigner du fond du flacon puis appuyer la tige contre le bord du flacon pour la casser. S'assurer que l'écouvillon est suffisamment court pour permettre au capuchon d'être bien refermé.
5. Fermer le capuchon du flacon de réactif et mélanger au Vortex à haute vitesse pendant dix secondes.
6. Ouvrir le couvercle de la cartouche. À l'aide d'une pipette de transfert propre (non fournie), transférer tout le contenu du flacon de réactif dans la chambre à échantillon de la cartouche de test Xpert Norovirus. Voir Figure 2.
7. Fermer le couvercle de la cartouche et démarrer le test dans les 30 minutes qui suivent.

18 Limites

- Réservé à un usage de diagnostic in vitro.
- Les performances du test Xpert Norovirus ont été validées en utilisant uniquement les procédures fournies dans cette notice.

- Des modifications apportées à ces procédures peuvent modifier les performances du test. Les résultats du test Xpert Norovirus doivent être interprétés ensemble avec d'autres données biologiques et cliniques à la disposition du clinicien.
- Des résultats de test erronés peuvent se produire en raison du prélèvement, de la manipulation et du stockage incorrects des échantillons, d'une confusion dans les échantillons ou d'une concentration d'organismes dans le prélèvement trop basse pour être détectée par le test. Il est nécessaire de respecter scrupuleusement les instructions de cette notice afin d'éviter des résultats erronés.
- Avec des prélèvements de selles non moulées sans additif ni conservateur, une interférence peut être observée sur le test en présence de sulfate de baryum ($\geq 1\%$ m/m) et de chlorure de benzalkonium à toutes les concentrations testées (1 % m/v, 0,2 % m/v et 0,04 % m/v).
- Des mutations ou des polymorphismes dans les régions de liaison d'amorce ou de sonde peuvent affecter la détection de variants de Norovirus nouveaux ou inconnus, produisant un résultat faussement négatif.
- Dans le cas d'une infection mixte à norovirus GI et GII dans laquelle le titre d'un génogroupe est plus élevé que celui de l'autre, le génogroupe avec le titre le plus élevé des deux infections sera rendu comme détecté ; le génogroupe qui a le titre plus bas peut être rendu comme non détecté.

19 Valeurs attendues

Dans l'étude clinique sur le test Xpert Norovirus, un total de 914 prélèvements de selles fraîches non moulées, sans additif ni conservateur, recueillis prospectivement et provenant de sept sites d'étude, ont été inclus. Le nombre et le pourcentage de cas positifs pour le norovirus GI et le norovirus GII, calculés par tranche d'âge, sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Prévalence observée de GI et GII par tranche d'âge

Âge (années)	Nbr de GI positifs	Prévalence observée de GI %	Nbr de GII positifs	Prévalence observée de GII %
0-1	0/8	0	0/8	0
> 1-5	1/6	16,7	0/6	0
> 5-12	0/10	0	1/10	10,0
> 12-21	0/29	0	3/29	10,3
> 21-65	9/520	1,7	35/520	6,7
> 65	6/341	1,8	35/341	10,3
Total	16/914	1,8	74/914	8,1

20 Caractéristiques des performances

20.1 Performances cliniques

Les caractéristiques de performance du test Xpert Norovirus ont été évaluées dans sept établissements aux États-Unis et dans l'Union européenne. Les échantillons de l'étude comprenaient des prélèvements de selles non moulées sans additif ni conservateur, recueillis auprès de patients présentant des symptômes de gastro-entérite aiguë. Les performances du test Xpert Norovirus ont été comparées à un test de référence composite réalisé aux Centers for Disease Control and Prevention (Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies - CDC ; Atlanta, GA, États-Unis).

Un total de 1 403 prélèvements ont été testés pour le norovirus GI en utilisant le test Xpert Norovirus et le test de référence composite. Sur les 1 403 prélèvements, 914 étaient des échantillons frais, recueillis prospectivement, et 489 étaient des échantillons congelés archivés. Un total de 1 401 échantillons ont été testés pour le norovirus GII en utilisant le test Xpert Norovirus et le test de référence composite. Sur les 1 401 prélèvements, 914 étaient des échantillons frais, recueillis prospectivement, et 487 étaient des échantillons congelés archivés.

Sur les échantillons frais, recueillis prospectivement, le test Xpert Norovirus a démontré un PCP de 100 % et un PCN de 99,6 % pour la détection du norovirus GI, par rapport au test de référence composite (Tableau 3). Le test Xpert Norovirus a démontré un PCP de 98,5 % et un PCN de 98,8 % pour la détection du norovirus GII (Tableau 4).

Sur les échantillons congelés archivés, le test Xpert Norovirus a démontré un PCP de 98,1 % et un PCN de 94,6 % pour la détection du norovirus GI, par rapport au test de référence composite (Tableau 5). Le test Xpert Norovirus a démontré un PCP de 100 % et un PCN de 96,8 % pour la détection du norovirus GII (Tableau 6).

Tableau 3. Performances du test Xpert Norovirus pour GI vs test de référence composite – Échantillons frais

		Test de référence composite		
		POS	NÉG	Total
Xpert Norovirus	POS	12	4	16
	NÉG	0	898	898
	Total	12	902	914
		PCP % (IC à 95 %)	100 % (IC à 95 % : 73,5–100)	
		PCN % (IC à 95 %)	99,6 % (IC à 95 % : 98,9–99,9)	

Tableau 4. Performances du test Xpert Norovirus pour GII vs test de référence composite – Échantillons frais

		Test de référence composite		
		POS	NÉG	Total
Xpert Norovirus	POS	64	10	74
	NÉG	1	839	840
	Total	65	849	914
		PCP % (IC à 95 %)	98,5 % (IC à 95 % : 91,7–100)	
		PCN % (IC à 95 %)	98,8 % (IC à 95 % : 97,8–99,4)	

Tableau 5. Performances du test Xpert Norovirus pour GI vs test de référence composite – Échantillons congelés

		Test de référence composite		
		POS	NÉG	Total
Xpert Norovirus	POS	101	21	122
	NÉG	2	365	367
	Total	103	386	489
		PCP % (IC à 95 %)	98,1 % (IC à 95 % : 93,2–99,8)	
		PCN % (IC à 95 %)	94,6 % (IC à 95 % : 91,8–96,6)	

Tableau 6. Performances du test Xpert Norovirus pour GII vs test de référence composite – Échantillons congelés

		Test de référence composite		
		POS	NÉG	Total
Xpert Norovirus	POS	109	12	121
	NÉG	0	366	366
	Total	109	378	487

	Test de référence composite		
	POS	NÉG	Total
PCP % (IC à 95 %)	100 % (IC à 95 % : 96,7–100)		
PCN % (IC à 95 %)	96,8 % (IC à 95 % : 94,5–98,3)		

21 Performances analytiques

21.1 Sensibilité analytique (limite de détection)

L'étude sur la limite de détection (LDD) a été réalisée pour évaluer la sensibilité analytique du test Xpert Norovirus avec des prélèvements de selles cliniques positifs contenant le norovirus GI.3 ou le norovirus GII.4 dilué dans une matrice de selles négatives regroupées. La LDD est définie comme la concentration la plus basse (copies/ml) par échantillon pouvant être différenciée de façon reproductible des échantillons négatifs avec une confiance de 95 %. Au moins 23 réplicats ont été évalués à sept concentrations pour le norovirus GI.3 et le norovirus GII.4 et les LDD étaient estimées à l'aide d'une analyse par régression probit. Les LDD estimées ont été confirmées par l'analyse d'au moins 20 échantillons répétés avec le virus dilué aux concentrations de LDD estimées.

Les estimations du point de LDD et la LDD confirmée pour chaque génogroupe testé sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Limite de détection du test Xpert Norovirus

Norovirus Génogroupe/souche	Limite de détection (IC à 95 %)
GI.3	5,7 x 10 ⁵ (copies/ml)(4,64 x 10 ⁵ –6,67 x 10 ⁵)
GII.4	3,0 x 10 ⁵ (copies/ml)(1,25 x 10 ⁵ –1,78 x 10 ⁵)

21.2 Spécificité analytique (réactivité croisée)

La spécificité analytique du test Xpert Norovirus a été évaluée par l'analyse d'un panel de 68 organismes comprenant 54 bactéries, 1 mycose, 9 virus et 4 parasites représentant des pathogènes courants de la gastro-entérite ou des pathogènes potentiellement trouvés dans les selles. Un minimum de trois réplicats de toutes les souches bactériennes et mycosiques ont été testés à des concentrations $\geq 10^6$ UFC/ml. Un minimum de trois réplicats de tous les virus ont été testés à des concentrations $\geq 10^5$ DICT50/ml.50/ml à l'exception de deux virus obtenus d'échantillons cliniques de concentration inconnue. Un minimum de trois réplicats de tous les parasites ont été testés à des concentrations $\geq 10^6$ copies/ml. Tous les organismes testés ont été correctement rendus comme **NORO GI NON DÉTECTÉ ; NORO GII NON DÉTECTÉ (NORO GI NOT DETECTED, NORO GII NOT DETECTED)** par le test Xpert Norovirus. La spécificité analytique était de 100 %. Les résultats sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Spécificité analytique du test Xpert Norovirus

Micro-organisme	ID de souche	Concentration
<i>Acinetobacter baumannii</i>	CCUG 3477	>3,0 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Anaerococcus prevotii</i> ^a	ATCC 9321	6,7 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Bacteriocides fragilis</i> ^a	ATCC 25285	1,4 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Campylobacter coli</i>	ATCC 43478	> 1,8 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC 33560	> 1,3 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Campylobacter lari</i>	ATCC 35221	3,4 x 10 ⁷ CFU/mL
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 33128	1,5 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Clostridium difficile</i> ^a	ATCC 9689	> 2,2 x 10 ⁸ UFC/ml

Micro-organisme	ID de souche	Concentration
<i>Clostridium sordelli</i> ^a	DSMZ 2141	2,0 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Eggerthella lenta</i>	ATCC 43055	> 3,0 x 10 ⁷ CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 70021	1,0 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	ATCC 25788	1,0 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	> 5.4 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 9756	> 8.2 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Enterococcus gallinarum</i>	ATCC 49573	> 4.5 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Escherichiacoli</i> O157:H7	ATCC 43888	> 8.4 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Escherichia coli</i> O26:H11	CDC 033014	> 7.4 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Escherichia coli</i> O45:H2	CDC 003039	> 3.3 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Escherichia coli</i> O103:H11	CDC 063008	> 5.4 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Escherichia coli</i> O11	CDC 201114	> 6.9 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Escherichia coli</i> O121	CDC 023211	1.4 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Escherichia coli</i> O145	CDC 993311	7,1 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Escherichia hermannii</i>	ATCC 33650	1.5 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ^a	ATCC 31647	9,6 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG 1784	1,5 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 70063	1.2 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	ATCC 25258	4,0 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG 3358	1.2 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 4698	> 1.8 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 49948	1,3 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ^a	CCUG 7835	1.5 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	ATCC 51903	3,1 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Prevotella oralis</i> ^a	ATCC 33269	1.2 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 43071	1,1 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 49132	1,8 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG 6325	1,8 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 49809	1.3 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	6,3 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	ATCC 13525	>3,0 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Pseudomonas putida</i>	ATCC 49128	5,5 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Salmonella agona</i>	ATCC 51957	1.2 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Salmonella bongori</i>	ATCC 43975	1,7 x 10 ⁹ UFC/ml
<i>Salmonella enterica</i>	ATCC 13314	9,2 x 10 ⁸ UFC/ml

Micro-organisme	ID de souche	Concentration
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 43862	3,8 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Shigella flexneri</i>	ATCC 12022	8,1 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Shigella sonnei</i>	ATCC 25931	>3,0 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	8,8 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 14990	> 3,0 x 10 ⁷ CFU/mL
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	ATCC 12386	9,6 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 43078	7,2 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615	5,5 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Vibrio cholerae</i> ^b	CCUG 9118	5,2 x 10 ⁹ copies/ m F
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	ATCC 17802	3,8 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Yersinia enterocolitica</i>	ATCC 9610	7,1 x 10 ⁸ UFC/ml
Adénovirus	Type 31	3,6 x 10 ⁵ DICT50/mL
Adénovirus	Type 40	2,8 x 10 ⁷ DICT50/mL
Adénovirus	Type 41	4,6 x 10 ⁷ DICT50/mL
Astrovirus ^c	--	Sans objet ^d
Coxsackievirus	Type B5	1,4 x 10 ⁵ DICT50/mL
Echovirus	11	3,3 x 10 ⁹ DICT50/mL
Parechovirus	Type 6	1,9 x 10 ⁷ DICT50/mL
Rotavirus	Type Wa	1,0 x 10 ⁶ DICT50/mL
Sapovirus ^c	--	Sans objet ^e
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	> 3,0 x 10 ⁷ CFU/mL
<i>Blastocystis hominis</i> ^b	BT1	1.0 x 10 ⁹ copies/ml
<i>Cryptosporidium parvum</i> ^b	Iowa	6.1 x 10 ⁹ copies/ml
<i>Giardia lamblia</i> ^b	Portland-1	3,05 x 10 ⁹ copies/ml
<i>Entamoeba histolytica</i> ^b	ATCC 30459D	4,9 x 10 ⁶ copies/ml

a Bactérie anaérobie exclusivement.

b Testé sous forme d'ADN génomique.

c Échantillon clinique.

d La concentration n'est pas connue pour les échantillons cliniques d'Astrovirus obtenus du test KUL ; les valeurs Ct selon le test KUL étaient dans la plage de 12 à 27.

e La concentration n'est pas connue pour les échantillons cliniques de Sapovirus obtenus du test KUL ; les valeurs Ct selon le test KUL étaient dans la plage de 19 à 23.

21.3 Réactivité analytique (inclusivité)

La réactivité analytique du test Xpert Norovirus a été évaluée contre trente-et-un génotypes représentant les deux génogroupes de norovirus (GI et GII). Les trente-et-une souches de norovirus évaluées dans cette étude ont été testées près de la concentration de LDD du test (Tableau 9). Trois réplicats ont été testés pour chaque souche.

Tableau 9. Résultats de la réactivité analytique du test Xpert Norovirus

Souche de norovirus	Concentration estimée (copies/ml) ^a	Résultat	
		GI	GII
GI.1	9,0 x 10 ⁶	POS	NÉG
GI.2	3,7 x 10 ⁸	POS	NÉG
GI.3	1,4 x 10 ⁶	POS	NÉG
GI.4	1,0 x 10 ⁵	POS	NÉG
GI.5 ^b	2,5 x 10 ⁵	POS	NÉG
GI.6 ^b	2,5 x 10 ⁵	POS	NÉG
GI.7 ^b	2,5 x 10 ⁵	POS	NÉG
GI.8	3,7 x 10 ⁵	POS	NÉG
GI.14	3,0 x 10 ⁶	POS	NÉG
GII.1	3,6 x 10 ⁶	NÉG	POS
GII.2	1,1 x 10 ⁵	NÉG	POS
GII.3 ^b	1,3 x 10 ³	NÉG	POS
GII.4 (2006a)	1,2 x 10 ⁵	NÉG	POS
GII.4 (2006b)	2,4 x 10 ⁵	NÉG	POS
GII.4 (2008)	4,3 x 10 ⁵	NÉG	POS
GII.4 (2009) New Orleans	1,7 x 10 ⁵	NÉG	POS
GII.4 (2010)	9,6 x 10 ⁴	NÉG	POS
GII.4 (2012) Sydney	1,2 x 10 ⁵	NÉG	POS
GII.5 ^b	1,3 x 10 ³	NÉG	POS
GII.6 ^b	1,3 x 10 ³	NÉG	POS
GII.7	8,0 x 10 ⁴	NÉG	POS
GII.8 ^b	1,3 x 10 ³	NÉG	POS
GII.9 ^b	1,3 x 10 ³	NÉG	POS
GII.10 ^b	1,3 x 10 ³	NÉG	POS
GII.11	2,6 x 10 ⁵	NÉG	POS
GII.12	5,7 x 10 ⁵	NÉG	POS
GII.13	6,9 x 10 ⁵	NÉG	POS
GII.14	1,5 x 10 ⁵	NÉG	POS
GII.15	1,7 x 10 ⁵	NÉG	POS
GII.16 ^b	1,3 x 10 ³	NÉG	POS

Souche de norovirus	Concentration estimée (copies/ml) ^a	Résultat	
		GI	GII
GII.17 ^b	1,3 x 10 ³	NÉG	POS

- a Une estimation de la concentration ou du titre a été fournie sur la base d'une valeur Ct (à cause de la difficulté à cultiver les particules de norovirus, une concentration exacte ne peut pas être fournie). La valeur Ct pour chaque échantillon clinique dans l'étude d'inclusivité a été extrapolée au titre obtenu de l'étude de la LDD pour les échantillons GI et GII bien caractérisés en utilisant une courbe étalon des CDC.
- b Des transcrits d'ARN nus ont été utilisés pour ces souches ; les échantillons cliniques n'étaient pas disponibles au moment des tests.

21.4 Étude sur les substances interférentes

Des substances potentiellement interférentes susceptibles d'être présentes dans les selles étaient évaluées directement relativement aux performances du test Xpert Norovirus. Les substances potentiellement interférentes comprenaient l'hémoglobine, la mucine, le cholestérol, les triglycérides et le sang total, ainsi que des substances endogènes et exogènes supplémentaires énumérées dans le Tableau 10.

Les échantillons négatifs ont été testés en utilisant 8 réplicats avec chaque substance dans une matrice de selles négative pour déterminer l'effet sur les performances du contrôle du traitement de l'échantillon (CTE). Les échantillons positifs ont été testés en utilisant 8 réplicats par substance avec un isolat clinique de norovirus GI et un isolat clinique de norovirus GII près de la LDD.

Tous les résultats ont été comparés à des contrôles positifs et négatifs préparés dans la matrice de selles négative. Tous les échantillons de contrôles positifs et négatifs valides ont été correctement rendus en utilisant le test Xpert Norovirus.

L'inhibition du test Xpert Norovirus a été observée en présence de chlorure de benzalkonium (1 % m/v, 0,2 % m/v et 0,04 % m/v). Des résultats du test faussement négatifs ont été rendus pour la cible norovirus GII en présence de chlorure de benzalkonium (1 % m/v). En présence de sulfate de baryum (5 % m/m), un effet inhibiteur statistiquement significatif a été observé sur la valeur Ct du norovirus GII dans les échantillons positifs par rapport au contrôle (valeur p < 0,05). Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur la valeur Ct du norovirus GII par rapport au contrôle en présence de sulfate de baryum (1 % m/m).

Aucune autre substance potentiellement interférente n'a été trouvée inhibitrice et aucun résultat faussement négatif n'a été rendu pour ces substances.

Tableau 10. Substances potentiellement interférentes dans le test Xpert Norovirus

Substances endogènes		
Substance	Description /Principe actif	Concentration testée
Cholestérol	Graisse/cholestérol des selles	5 % m/v
Hémoglobine	Hémoglobine humaine	12,5 % m/v
Mucine	protéine de mucine purifiée	5 % m/v
Acide stéarique/ acide palmitique (1:1)	Acides gras/acide stérique, acide palmitique	5 % m/m
Triglycérides	Mélange graisse/ triglycéride des selles	5 % m/v
Sang total	Sang total humain	10 % v/v
Substances exogènes		
Substance	Description /Principe actif	Concentration testée
Paracétamol	Paracétamol	5 % m/v
Amoxicilline	Antibiotique/amoxicilline	5 % m/v
Ampicilline	Ampicilline sel de sodium	152 µmol/l

Substances endogènes		
Aspartame	Aspartame	5 % m/v
Sulfate de baryum	Produit de contraste/ sulfate de baryum	5 % m/m, 1 % m/m
Chlorure de benzalkonium Alcool commercial	Lingettes antiseptiques/ Chlorure de benzalkonium dans de l'éthanol	1 %, 0,2 %, 0,04 % m/v
Sous-salicylate de bismuth	Sous-salicylate de bismuth (III) (un ingrédient actif dans le Pepto-bismol)	1 % m/v
CaCO ₃	Carbonate de calcium	5 % m/v
Hydrocortisone	Hydrocortisone	50 % m/v
Ibuprofène	Ibuprofène	5 % m/v
Imodium	Lopéramide HCl	5 % v/v
Kaopectate	Attapulgite	5 mg/ml
Métronidazole	Métronidazole	5 % m/v
Mycostatine	Nystatine	50 % m/m
Naprosyne	Naproxène sodique	2,2 µmol/ml
Novaluzid	Mg(OH) ₂ , Al(OH) ₃ et MgCO ₃	5 % m/v
Sulfate de polymyxine B Bacitracine zinc	Polysporine/sulfate de polymyxine B et bacitracine-zinc	50 % m/v
Pursennide	Glycosides de séné	5 % m/v
Laxatif sous forme d'huile minérale Rexall	Huile minérale	50 % v/v

21.5 Étude de contamination par transfert

Une étude a été menée pour démontrer que les cartouches GeneXpert closes à usage unique empêchent la contamination par transfert des échantillons négatifs qui sont testés à la suite d'échantillons très fortement positifs dans le même module GeneXpert. L'étude consistait à tester un échantillon négatif dans le même module GeneXpert suivi immédiatement par un échantillon très fortement positif à norovirus GII. Cette opération a été répétée 21 fois entre deux modules GeneXpert, pour un total de 42 séries, pour 20 échantillons positifs et 22 échantillons négatifs. L'intégralité des 19 échantillons positifs a été correctement rendue comme **NORO GI NON DÉTECTÉ ; NORO GII NON DÉTECTÉ (NORO GI NOT DETECTED, NORO GII NOT DETECTED)** et un échantillon positif a été rendu comme **ERREUR (ERROR)**. L'intégralité des 22 échantillons négatifs a été correctement rendue comme **CT NON DÉTECTÉ (CT NOT DETECTED) ; NG NON DÉTECTÉ (NG NOT DETECTED)**.

22 Reproductibilité

Un panel de 7 échantillons à des concentrations variables de norovirus GI et norovirus GII a été testé deux fois au cours de cinq jours différents par deux opérateurs, dans chacun des trois sites (7 échantillons x 2 fois/jour x 5 jours x 2 opérateurs x 3 sites). Un lot de cartouches du test Xpert Norovirus a été utilisé dans chacun des 3 sites de test. Le test Xpert Norovirus a été effectué selon la procédure de test Xpert Norovirus. Les résultats sont résumés au Tableau 11.

Tableau 11. Synthèse des résultats de reproductibilité

Identifiant de l'échantillon	Site 1	Site 2	Site 3	Global
------------------------------	--------	--------	--------	--------

Identifiant de l'échantillon	Site 1	Site 2	Site 3	Global
Nég.	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
GI - Fort nég	30,0 % (6/20)	15,0 % (3/20)	30,0 % (6/20)	25,0 % (15/60)
GI - Faible pos	100% (20/20)	85,0 % (17/20)	95,0 % (19/20)	93,3 % (56/60)
GI - Moy pos	100 % (19/19)	100% (20/20)	100% (20/20)	100 % (59/59) ^a
GII - Fort nég	25,0 % (5/20)	30,0 % (6/20)	35,0 % (7/20)	30,0 % (18/60)
GII - Faible pos	100% (20/20)	95,0 % (19/20)	90,0 % (18/20)	95,0 % (57/60)
GII - Moy pos	95,0 % (19/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	98,3 % (59/60)

^a Un échantillon indéterminé 2 fois

La reproductibilité du test Xpert Norovirus a également été évaluée en termes du signal de fluorescence exprimé en valeurs Ct pour chaque cible détectée. La moyenne, l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) inter-sites, inter-jours et inter-opérateurs pour chaque membre du panel sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12. Synthèse des données de reproductibilité

Échantillon	Canal de test (analyte)	N ^a	Ct moyen	Inter-sites		Inter-jours		Inter-opérateurs		Intra-test		Total	
				E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)
Nég.	CTE	60	31,9	0,17	0,5	0,06	0,2	0,06	0,2	0,26	0,8	0,32	1,0
GI - Fort nég	GI	60	39,4	0	0	0,46	1,2	0	0	1,80	4,6	1,86	4,7
GI - Faible pos	GI	59	37,9	0,29	0,8	0	0	0,36	1,0	1,03	2,7	1,13	3,0
GII -Moy pos ^b	GI	57	34,7	0,09	0,2	0,07	0,2	0	0	0,41	1,2	1,01	1,2
GI - Fort nég	GII	54	38,9	0	0	0	0	0,77	2,0	1,77	4,5	1,93	5,0
GI - Faible pos	GII	60	37,3	0	0	0	0	0,58	1,6	1,33	3,6	1,45	3,9
GII - Moy pos ^b	GII	59	34,3	0,22	0,6	0	0	0	0	0,45	1,3	0,50	1,5

^a Résultats avec valeurs Ct différentes de zéro sur 60

^b n = 3 échantillons aberrants (2 GI moy pos et 1 GII moy pos), dont l'écart par rapport à la moyenne était plus de 5 fois l'écart-type, ont été considérés comme des aberrations et ont été retirés de l'analyse.

23 Précision du système d'instrument

Une étude interne de précision a été effectuée pour comparer les performances des systèmes d'instrument GeneXpert Dx et GeneXpert Infinity. Un panel de 7 échantillons à des concentrations variables de norovirus GI et norovirus GII a été testé au cours de 12 jours différents par deux opérateurs. Chaque opérateur a effectué quatre séries par jour de chaque échantillon du panel sur chacun des deux systèmes d'instrument (7 échantillons x 4 fois/jour x 12 jours x 2 opérateurs x 2 systèmes d'instrument). Trois lots de cartouches du test Xpert Norovirus ont été utilisés pour l'étude. Le test Xpert Norovirus a été effectué selon la procédure Xpert Norovirus. Les résultats sont résumés au Tableau 13.

Tableau 13. Synthèse des résultats de précision du système d'instruments (Dx vs Infinity)

Échantillon	GeneXpert Dx			Infinity			% de concordance globale par échantillon
	Op 1	Op 2	Inst	Op 1	Op 2	Inst	
Nég.	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (192/192)
GI - Fort nég	14,6 % (7/48)	10,4 % (5/48)	12,5 % (12/96)	14,6 % (7/48)	25,0 % (12/48)	19,8 % (19/96)	16,2 % (31/192)
GI - Faible pos	100 % (48/48)	97,9 % (47/48)	99,0% (95/96)	97,9 % (47/48)	97,9 % (47/48)	97,9 % (94/96)	98,4 % (189/192)
GI - Moy pos	100% ^a (47/47)	100 % (48/48)	100 % (95/95)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (191/191)
GII - Fort nég	25,0 % (12/48)	29,2 % (14/48)	27,1 % (26/96)	29,2 % (14/48)	31,3 % (15/48)	30,2 % (29/96)	28,7 % (55/192)
GII - Faible pos	89,6 % (43/48)	89,6 % (43/48)	89,6 % (86/96)	83,3 % (40/48)	95,7 % (44/46)	87,5 % (84/96)	88,5 % (170/192)

Échantillon	GeneXpert Dx			Infinity			% de concordance globale par échantillon
	Op 1	Op 2	Inst	Op 1	Op 2	Inst	
GII - Moy pos	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100% ^b (47/47)	100 % (95/95)	100 % (191/191)

^a Un échantillon GI moy pos non testé.

^b Un échantillon GII moy pos indéterminé et le test n'a pas été répété.

La précision du test Xpert Norovirus a également été évaluée en termes de signal de fluorescence exprimé en valeurs Ct pour chaque cible détectée. La moyenne, l'écart-type (ET), et le coefficient de variation (CV) inter-instruments, inter-lots, inter-jours, inter-opérateurs et intra-test pour chaque membre du panel sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14. Synthèse des données de précision

Échantillon	Canal de test (analyte)	N ^a	Ct moyen	Inter-instruments		Inter-lots		Inter-jours		Inter-opérateurs		Intra-test		Total	
				E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)	E-T	CV (%)
Nég.	CTE	192	31,8	0	0	0,44	1,4	0	0	0,08	0,2	0,39	1,2	0,59	1,9
GI - Fort nég	GI	188	38,6	0,19	0,5	0,25	0,7	0,18	0,5	0	0	1,40	3,6	1,45	3,8
GI - Faible pos	GI	192	37,1	0,39	1,1	0,26	0,7	0,19	0,5	0	0	0,95	2,6	1,08	2,9
GI - Moy pos	GI	191	34,0	0	0	0,36	1,1	0,04	0,1	0,08	0,2	0,38	1,1	0,53	1,6
GII - Fort nég	GII	178	38,7	0,16	0,4	0	0	0,29	0,7	0	0	2,03	5,3	2,06	5,3
GII - Faible pos	GII	187	37,6	0,10	0,2	0	0	0	0	0,45	1,2	1,65	4,4	1,71	4,6
GII - Moy pos	GII	191	34,3	0	0	0,09	0,2	0	0	0,17	0,5	0,42	1,2	0,46	1,3

^a Résultats avec valeurs Ct différentes de zéro sur 192.

24 Bibliographie

1. Kapikian AZ, et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972;10(5):1075-1081.
2. Mead PS, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(5):607-625.
3. Kaplan JE, et al. An outbreak of acute nonbacterial gastroenteritis in a nursing home: demonstration of person-to-person transmission by temporal clustering of cases. *Am J Epidemiol* 1982; 116(6):940-948.
4. Johnston CP, et al. Outbreak management and implications of a nosocomial Norovirus outbreak. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(5):534-540.
5. Corwin AL, et al. Shipboard impact of a probable Norwalk virus outbreak from coastal Japan. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(6):898-903.
6. Leshem E, et al. Effects and Clinical Significance of GII.4 Sydney Norovirus, United States, 2012-2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(8):1231-1238.
7. Straub TM, et al. In vitro cell culture infectivity assay for human noroviruses. *Emerg Inf Dis.* 2007; 13(3): 396-403.
8. CDC. Mise à jour des directives sur la gestion des épidémies de norovirus et la prévention des maladies. *MMWR Recomm Rep.* 2011; 60(No. RR-3):1-15.
9. Okitsu-Negishi S, et al. Detection of norovirus antigens from recombinant virus-like particles and stool samples by a commercial norovirus enzyme-linked immunosorbent assay kit. *J Clin Microbiol* 2006;44(10):3784-3786.
10. Burton-MacLeod JA, et al. Evaluation and comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits for detection of antigenically diverse human noroviruses in stool samples. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2587-2595.

11. Dimitriadis A, et al. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(9):615-618.
12. Richards AF, et al. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *J Clin Virol* 2003;26(1):109-115.
13. Morillo SG, et al. Norovirus 3rd generation kit: an improvement for rapid diagnosis of sporadic gastroenteritis cases and valuable for outbreak detection. *J Virol Methods* 2011;173(1):13-16.
14. Wilhelmi de Cal I, et al. Evaluation of two commercial enzyme immunoassays for the detection of norovirus in faecal samples from hospitalised children with sporadic acute gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(3):341-343.
15. Costantini V, et al. Diagnostic accuracy and analytical sensitivity of IDEIA Norovirus assay for routine screening of human norovirus. *J Clin Microbiol* 2010;48(8):2770-2778.
16. MacCannell T, et al. Guideline for the prevention and control of Norovirus Gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(10):939-969.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories (refer to latest edition, available at <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>).
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (se reporter à l'édition la plus récente, disponible à l'adresse <http://shopping.netsuite.com/clsi>). CLSI, Wayne, PA.
19. 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).
20. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

25 Emplacements des sièges sociaux de Cepheid

Siège social

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Siège européen

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

26 Support technique

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

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

Coordonnées**États-Unis**

Téléphone : + 1 888 838 3222

Email : techsupport@cepheid.com

France

Téléphone : + 33 563 825 319

Email : support@cepheideurope.com

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

27 Tableau des symboles

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

Symbole	Signification
	Mandataire sis en Suisse
	Importateur



Cepheid AB
 Röntgenvägen 5
 SE-171 54 Solna
 Suède



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



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



28 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.