

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Notice d'utilisation

CE IVD

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.

© 2014–2025 Cepheid.

Cepheid®, le logo Cepheid, GeneXpert® et Xpert® sont des marques de commerce 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.

© 2014–2025 Cepheid.

Voir Section 26 Historique des révisions pour une description des modifications.

Xpert® HPV

Réserve à un usage de diagnostic *in vitro*.

1 Nom de marque déposée

Xpert® HPV

2 Nom commun ou usuel

Test Xpert HPV

3 Utilisation prévue

Le test Xpert HPV est un test qualitatif *in vitro* destiné à la détection de la région E6/E7 du génome d'ADN viral issu du papillomavirus humain (HPV) à haut risque dans des échantillons de patients. Le test effectue une amplification multiplex de l'ADN cible par une réaction en chaîne de la polymérase (PCR) en temps réel de 14 types de HPV en une seule analyse. Le test Xpert HPV identifie spécifiquement les types HPV 16 et HPV 18/45 dans deux canaux de détection distincts et signale 11 autres types à haut risque (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) dans un résultat groupé. Les échantillons se limitent aux cellules cervicales prélevées dans de la solution PreservCyt® (Hologic Corp.). Les échantillons cervicaux prélevés dans de la solution PreservCyt et prétraités à l'acide acétique glacial (AAG) afin de lyser les globules rouges en excès pour l'examen cytologique ont également été validés pour être utilisés avec le test Xpert HPV.

Indications du test Xpert HPV :

- Le test Xpert HPV peut être utilisé avec un échantillon de test de Pap pour évaluer la présence ou l'absence de types de HPV à haut risque. Ces informations, associées à l'évaluation par le médecin des antécédents médicaux du patient, d'autres facteurs de risque et des recommandations professionnelles, peuvent être utilisées pour orienter la prise en charge du patient.
- Le test Xpert HPV peut être utilisé avec un échantillon de test de Pap pour évaluer la présence ou l'absence des génotypes 16 et 18/45 du HPV. Ces informations, associées à l'évaluation par le médecin des antécédents médicaux du patient, d'autres facteurs de risque et des recommandations professionnelles, peuvent être utilisées pour orienter la prise en charge du patient.

4 Résumé et description

Une infection persistante au HPV à haut risque est la cause principale de cancer du col de l'utérus et un précurseur de la néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN). La présence du HPV a été impliquée dans plus de 99 % des cancers du col de l'utérus dans le monde.¹ Le HPV est un petit virus non enveloppé à ADN double brin, avec un génome d'environ 8 000 nucléotides. Il existe plus de 150 types différents de HPV et environ 40 types de HPV qui peuvent infecter les muqueuses ano-génitales humaines.² Cependant, seul un sous-groupe d'environ 14 de ces types est considéré à haut risque quant au développement du cancer de col de l'utérus et de ses lésions précurseurs. Les découvertes récentes suggèrent que les tests et les protocoles de dépistage basés sur l'ADN spécifique des types de HPV à haut risque doivent se concentrer sur les types 16, 18 et 45 du HPV.³ De manière globale, les types 16, 18 et 45 du HPV ont été isolés dans 75 % de tous les carcinomes spinocellulaires, et on a déterminé qu'ils étaient associés à environ 80 % de tous les cancers invasifs du col de l'utérus.^{4,5}

Remarque Dans le présent document, « HPV » ou « HR HPV » signifie « HPV à haut risque », sauf indication contraire.

5 Principe de la procédure

Le test Xpert HPV est un test automatisé pour la détection qualitative et la différenciation de l'ADN du HPV. Le test est réalisé sur les systèmes GeneXpert de Cepheid.

Les systèmes GeneXpert automatisent et intègrent le traitement de l'échantillon, la lyse cellulaire, la purification, l'amplification de l'acide nucléique et la détection des séquences cibles dans les échantillons cliniques en utilisant une PCR en temps réel. Les systèmes comportent un instrument, un ordinateur personnel et un logiciel préinstallé pour l'exécution des tests et l'affichage des résultats. Les systèmes exigent l'utilisation des cartouches GeneXpert jetables à usage unique qui contiennent les réactifs PCR, accueillent l'échantillon et réalisent la PCR. Les cartouches étant closes, la contamination croisée entre les échantillons est réduite au minimum. Pour une description complète des systèmes, consulter le *Manuel d'utilisation du système GeneXpert Dx* ou le *Manuel d'utilisation du système GeneXpert Infinity*.

Le test Xpert HPV contient les réactifs pour détecter les HPV à haut risque. Le test Xpert HPV est conçu pour être utilisé avec des échantillons cervicaux prélevés dans du PreservCyt à l'aide d'un dispositif de type balai ou d'une brosse endocervicale associée à une spatule. Les échantillons cervicaux prétraités avec certains procédés à l'acide acétique glacial (AAG) peuvent également être utilisés. Les échantillons cervicaux prélevés dans de la solution PreservCyt ont été validés pour être utilisés avec le test Xpert HPV. Suivre les instructions du fabricant pour prélever les échantillons cervicaux.

Un contrôle d'adéquation de l'échantillon (CAE) et un contrôle de vérification de la sonde (CVS) sont également inclus dans la cartouche. Les réactifs du CAE détectent la présence d'un gène humain à copie unique et vérifient que l'échantillon contient le nombre adéquat de cellules humaines pour effectuer une évaluation qualitative du statut du HPV. Le CVS confirme la réhydratation des réactifs, le remplissage des tubes de PCR dans la cartouche, l'intégrité de la sonde et la stabilité du fluorophore.

Les canaux contiennent des amores et des sondes pour la détection de génotypes spécifiques ou pour des résultats regroupés comme suit : « CAE ; Primaire » pour le contrôle d'adéquation de l'échantillon, « HPV 16 ; Primaire » pour HPV 16, « HPV 18_45 ; Primaire » pour le résultat groupé des HPV de type 18 ou 45, « P3 ; Primaire » pour le résultat groupé des HPV de type 31, 33, 35, 52 ou 58, « P4 ; Primaire » pour le résultat groupé des HPV de type 51 ou 59, et « P5 ; Primaire » pour le résultat groupé des HPV de type 39, 56, 66 ou 68. Pour un exemple de la légende du test, consulter la Figure 5.

6 Réactifs et instruments

6.1 Matériel fourni

Le kit Xpert HPV (GXHPV-CE-10) contient suffisamment de réactifs pour traiter 10 échantillons de contrôle qualité et/ou spécimens.

Le kit contient les éléments suivants :

Cartouches Xpert HPV avec tubes de réaction intégrés	10
• Billes 1 et 2 (lyophilisées)	1 de chaque par cartouche
• Réactif tampon	2,0 ml par cartouche
Pipettes de transfert (1 ml)	10
CD	1
• Fichiers de définition du test (Assay Definition Files, ADF)	
• Instructions pour l'importation du fichier ADF dans le logiciel GeneXpert	
• Notice d'utilisation (notice d'emballage)	

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

Remarque Le stabilisateur de protéines d'origine bovine contenu dans les billes de ce produit a été produit et fabriqué 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 passé avec succès les analyses ante- et post-mortem. Pendant le processus de fabrication, le produit n'a été mélangé à aucun autre produit d'origine animale.

6.2 Conservation et manipulation

- Conserver les cartouches et les réactifs du test Xpert HPV à 2 – 28 °C.
- Ne pas ouvrir une cartouche avant d'être prêt à effectuer le test. Utiliser les cartouches dans les 30 minutes suivant l'ouverture du couvercle de la cartouche.
- Ne pas utiliser les réactifs ou les cartouches après leur date de péremption.
- Ne pas utiliser une cartouche qui a fui.

6.3 Matériel requis mais non fourni

- Échantillon cervical prélevé dans du PreservCyt à l'aide d'un dispositif de type balai ou d'une brosse endocervicale associée à une spatule
- GeneXpert Dx System ou GeneXpert Infinity System (numéro de référence différent selon la configuration) : Instrument GeneXpert, ordinateur, lecteur de codes-barres, manuel de l'opérateur.
 - GeneXpert Dx System : Version du logiciel 4.3 ou ultérieure.
 - GeneXpert Infinity-80 et Infinity-48 : Logiciel Xpertise version 6.1 ou ultérieure.
- Manuel de l'opérateur GeneXpert Instrument System approprié
- Imprimante (Si une imprimante est nécessaire, contactez le support technique de Cepheid pour organiser l'achat d'une imprimante recommandée.)

7 Avertissements et mises en garde

7.1 Généralités

- Réservé à un usage de diagnostic *in vitro*.
- Il est possible que des micro-organismes pathogènes, notamment les virus de l'hépatite et le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), soient présents dans les échantillons cliniques. Traiter tous les échantillons biologiques, y compris les cartouches usagées, comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des agents infectieux. Puisqu'il est souvent impossible de savoir ce qui peut être infectieux, tous les échantillons biologiques doivent être traités en respectant les précautions standard. L'U.S. Center for Disease Control and Prevention (Centre pour le contrôle et la prévention des maladies aux États-Unis) et le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et de laboratoire) tiennent à disposition des directives concernant la manipulation des échantillons.^{6,7}
- Respecter les procédures de sécurité de l'établissement pour la manipulation de produits chimiques et d'échantillons biologiques.
- Les échantillons biologiques, les dispositifs de transfert et les cartouches usagées doivent être considérés comme capables de transmettre des agents infectieux exigeant des précautions standard. Suivez les procédures environnementales d'élimination des déchets de l'établissement pour l'élimination appropriée des cartouches usagées et des réactifs utilisés. Ce matériel peut 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].
- Il est recommandé de respecter les bonnes pratiques de laboratoire et de changer de gants après avoir manipulé les échantillons d'un patient pour éviter les contaminations.

7.2 Prélèvement, transport et conservation des échantillons

• Prélèvement des échantillons

Les échantillons cervicaux prélevés dans la solution PreservCyt ont été validés pour être utilisés avec le test Xpert HPV. Suivre les instructions du fabricant pour prélever les échantillons cervicaux.

• Transport des échantillons

Il est possible de transporter les échantillons cervicaux prélevés dans de la solution PreservCyt entre 2 et 30 °C. Le transport des échantillons HPV doit se conformer aux réglementations nationales, fédérales, étatiques et locales concernant le transport des agents étiologiques.⁸

• Conservation des échantillons

Il est possible de conserver les échantillons cervicaux prélevés dans de la solution PreservCyt entre 2 et 30 °C jusqu'à six mois après la date de prélèvement.

7.3 Essai/réactif

- Ne pas remplacer les réactifs Xpert HPV par d'autres réactifs.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche Xpert HPV avant d'être prêt à ajouter un échantillon pendant le test.
- Ne pas utiliser une cartouche qui est tombée après l'avoir retirée de son emballage.
- Ne pas agiter la cartouche. Le fait d'agiter ou de laisser tomber la cartouche après son ouverture risque de produire des résultats non valides.
- Ne pas placer l'étiquette d'identification de l'échantillon sur le couvercle de la cartouche ou sur l'étiquette à code-barres.
- Ne pas utiliser une cartouche dont le tube réactionnel est endommagé.
- Chaque cartouche Xpert HPV à usage unique est utilisée pour traiter un seul test. Ne pas réutiliser les cartouches traitées.
- Porter une blouse de laboratoire et des gants propres. Changer de gants entre chaque échantillon.
- En cas de contamination de la zone de travail ou de l'équipement par des échantillons ou des contrôles, nettoyer minutieusement la zone contaminée avec une dilution d'eau de Javel domestique au 1:10, puis avec une solution d'éthanol à 70 % ou d'isopropanol à 70 %. Sécher complètement les surfaces de travail avant de poursuivre.

8 Risques chimiques^{9,10}

Les ingrédients ne sont pas considérés comme dangereux selon les directives de l'UE concernant la classification et l'étiquetage des substances et des mélanges, ni selon le Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH).

9 Procédure

Avant de commencer ces procédures, s'assurer que l'instrument GeneXpert fonctionne sous le logiciel GeneXpert Dx (version 4.3 ou ultérieure) ou sous le logiciel Xpertise (version 6.1 ou ultérieure).

Important Démarrer le test dans les 30 minutes qui suivent l'ouverture du couvercle de la cartouche.

9.1 Préparation de la cartouche

Pour ajouter l'échantillon à la cartouche Xpert HPV :

1. Se procurer les éléments suivants :

- Cartouche Xpert HPV.
 - Pipette de transfert (fournie). Le trait sur la pipette indique un volume de remplissage de 1 ml.
 - Échantillon de test collecté et étiqueté de manière appropriée.
2. Examiner la cartouche de test pour vérifier qu'elle n'est pas endommagée. Si elle est endommagée, ne pas l'utiliser.
3. Ouvrir le couvercle de la cartouche.
4. Mélanger l'échantillon en inversant doucement le flacon d'échantillon 8 à 10 fois, ou en le vortexant brièvement avec un mélangeur à vortex à mi-vitesse de façon continue pendant 5 secondes.

5. Déballer la pipette de transfert.
6. Ouvrir le couvercle du flacon d'échantillon, comprimer la poire de la pipette de transfert, insérer la pipette dans le flacon, et relâcher la poire pour remplir la pipette de transfert jusqu'au trait de 1 ml. Voir la Figure 1. Vérifier que la pipette est remplie et ne présente aucune bulle d'air.

Important Éviter d'ajouter trop de mucus dans la cartouche.

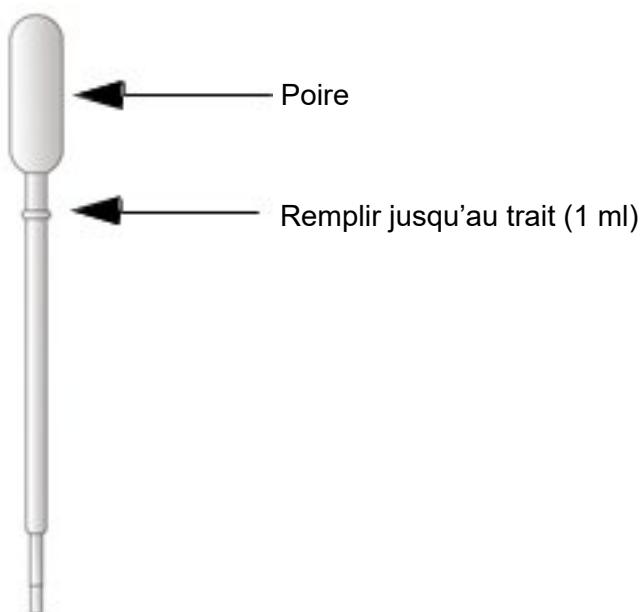


Figure 1. Pipette de transfert et repère de remplissage

7. Expulser le contenu de la pipette dans la chambre à échantillon de la cartouche. Voir la Figure 2.



Figure 2. Cartouche Xpert HPV (vue de dessus)

8. Fermer le couvercle de la cartouche.

9.2 Démarrage du test

Important Avant de commencer le test, assurez-vous que les fichiers de définition du test (ADF) Xpert HPV sont importés dans le logiciel. Cette section énumère les étapes de base pour exécuter le test. Pour obtenir des instructions détaillées, consultez le *GeneXpert Dx System Operator Manual* ou 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.

Cette section indique les étapes par défaut pour utiliser le GeneXpert system. Pour des instructions détaillées, consultez le *GeneXpert Dx System Operator Manual* ou le *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, selon le modèle utilisé.

1. Mettre le GeneXpert Instrument System sous tension :

- Si vous utilisez GeneXpert Dx Instrument, commencez par mettre l'instrument sous tension, puis allumez l'ordinateur. Le logiciel GeneXpert se lancera automatiquement ou nécessitera un double-clic sur l'icône de raccourci du logiciel GeneXpert Dx sur le bureau Windows®.
- ou
- Si vous utilisez l'instrument GeneXpert Infinity, mettez l'instrument sous tension. Le logiciel GeneXpert se lancera automatiquement ou nécessitera un double-clic sur l'icône de raccourci du logiciel Xpertise sur le bureau Windows.

2. Connectez-vous au logiciel du GeneXpert Instrument System en utilisant votre nom d'utilisateur et votre mot de passe.

3. Dans la fenêtre du GeneXpert system, cliquez sur **Create Test** (Créer un test) (GeneXpert Dx) ou cliquez sur **Orders** (Commandes) et **Order Test** (Commander un test) (Infinity). La fenêtre Create Test (Créer un test) s'affiche. Voir Figure 3.

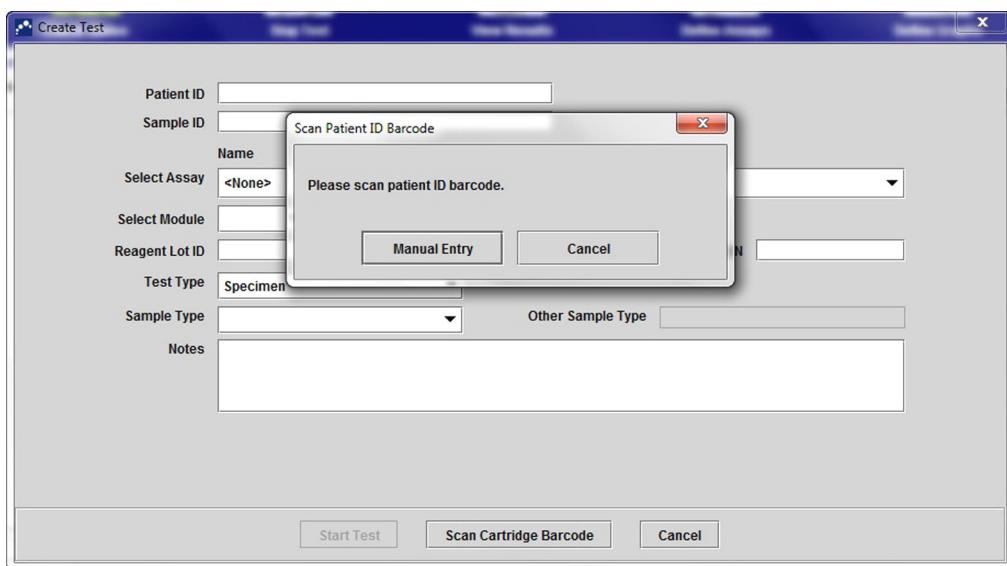


Figure 3. Fenêtre de création de test GeneXpert Dx

4. Lire ou saisir l'ID du patient (facultatif). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement l'ID du patient (Patient ID). L'ID du patient est associé aux résultats du test et est indiqué dans la fenêtre View Results (Afficher les résultats).
5. Lire ou saisir l'ID de l'échantillon (Sample ID). S'assurer, le cas échéant, de saisir correctement le n° Id de l'échantillon (Sample ID). L'ID de l'échantillon est associé aux résultats du test et il est indiqué dans la fenêtre View Results (Afficher les résultats) ainsi que dans tous les rapports. La boîte de dialogue Scan Cartridge Barcode (Lire le code-barres de la cartouche) s'affiche.
6. Scanner le code-barres sur la cartouche Xpert HPV. La fenêtre Create Test (Créer un test) s'affiche. 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 Si le code-barres de la cartouche Xpert HPV ne se scanne pas, répétez le test avec une nouvelle cartouche en suivant la procédure dans Section 14. Procédure de répétition du test.

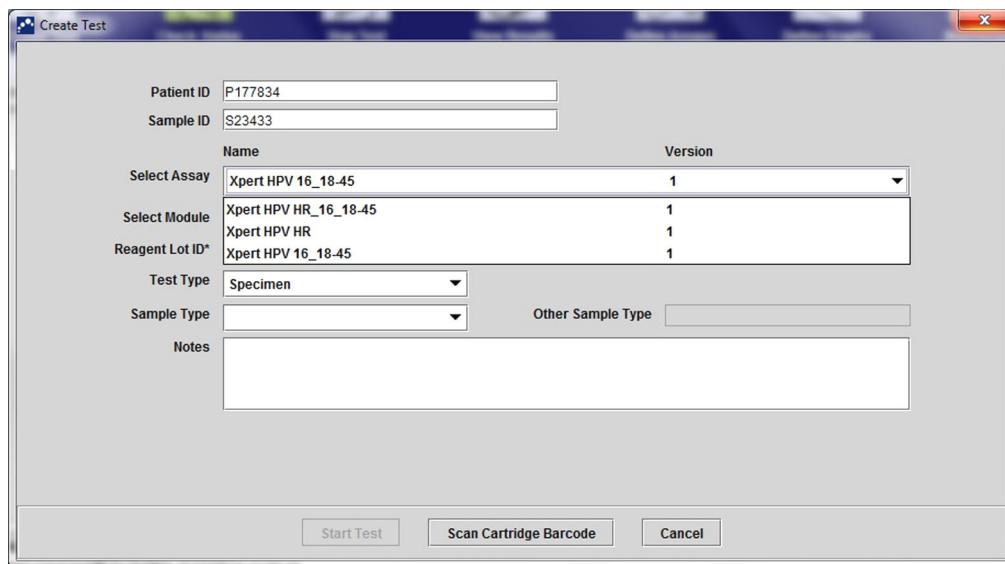


Figure 4. Fenêtre Create Test (Créer un test) de GeneXpert Dx avec le menu déroulant Select Assay (Sélectionner un test)

7. Dans le menu déroulant **Select Assay** (Sélectionner un test) (voir Figure 4), sélectionnez le fichier de définition de test (ADF) approprié pour le test HPV commandé.

Le test Xpert HPV peut être configuré par défaut à l'un des trois ADF à la discréption du laboratoire. Les requêtes cliniques de génotypage de deuxième intention pour HPV 16 ou HPV 18/45 peuvent être commandées avec le test spécifique de génotype du HPV ou, lorsque cela est indiqué, en tant que partie d'un test de génotypage complet et à haut risque.

- Test des HPV à haut risque uniquement : Sélectionnez **Xpert HPV HR** pour obtenir un résultat global positif ou négatif concernant la présence de l'un des 14 types de HPV à haut risque détectés. Un exemple est montré dans Figure 5.
- Test de génotype HPV 16, 18/45 : Sélectionnez **Xpert HPV 16_18-45** pour obtenir un résultat positif ou négatif :
 - le génotype du HPV 16 et pour
 - le génotype du HPV 18 ou du HPV 45.

Les résultats spécifiques de tous les autres types de HPV ne sont ni recueillis, ni affichés. Un exemple est montré dans Figure 6.

- Test combiné HPV à haut risque et génotype du HPV : Sélectionnez **Xpert HPV HR_16_18-45** pour obtenir un résultat positif ou négatif pour HPV 16, pour HPV 18/45, et pour la présence de l'un des 11 autres types à haut risque restants en tant qu'« Autre HR HPV ». Un exemple est montré dans Figure 7.

Remarque Seul le résultat pour le test sélectionné à cette étape sera collecté une fois que le test est démarré. Les résultats non collectés ne peuvent pas être récupérés.

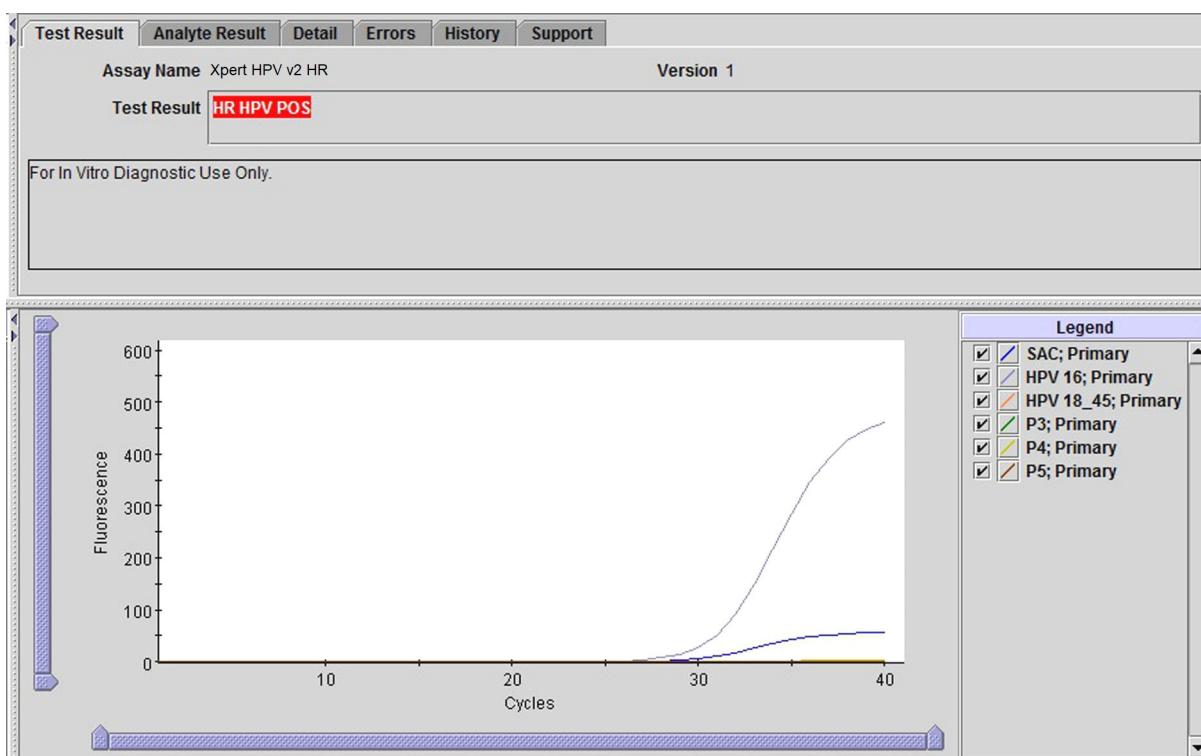


Figure 5. HPV HR Positif

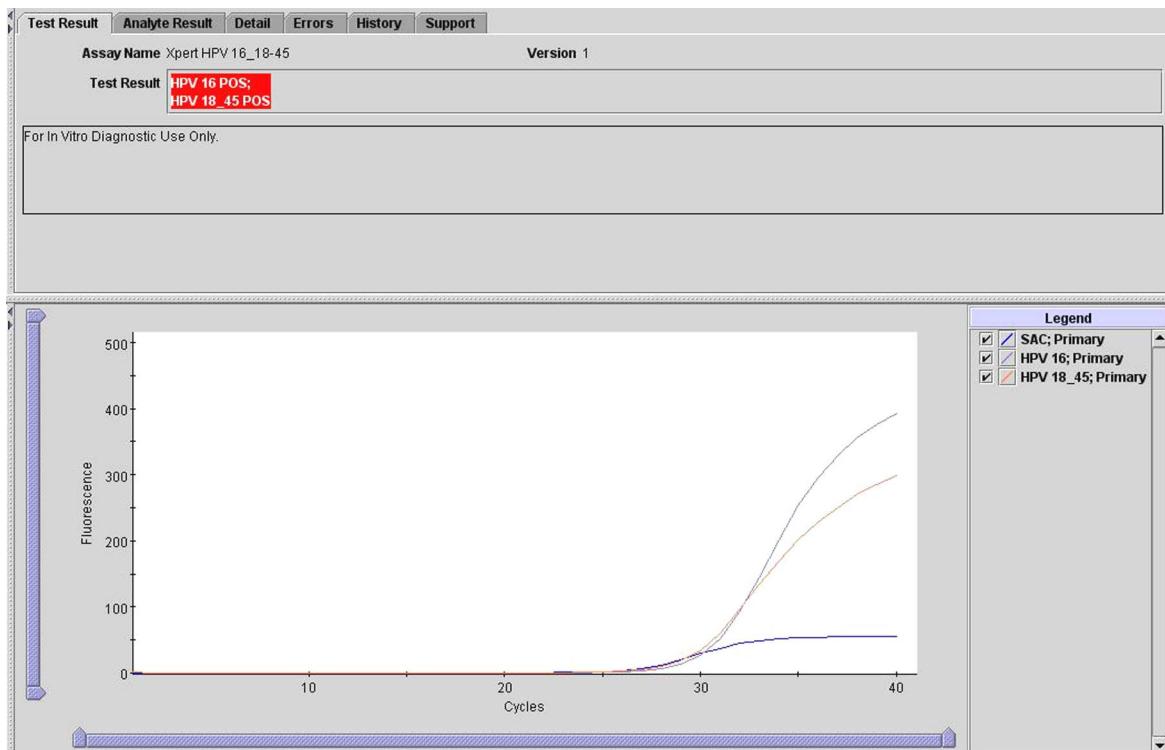


Figure 6. HPV 16_18-45 Positive (HPV 16_18-45 Positif)

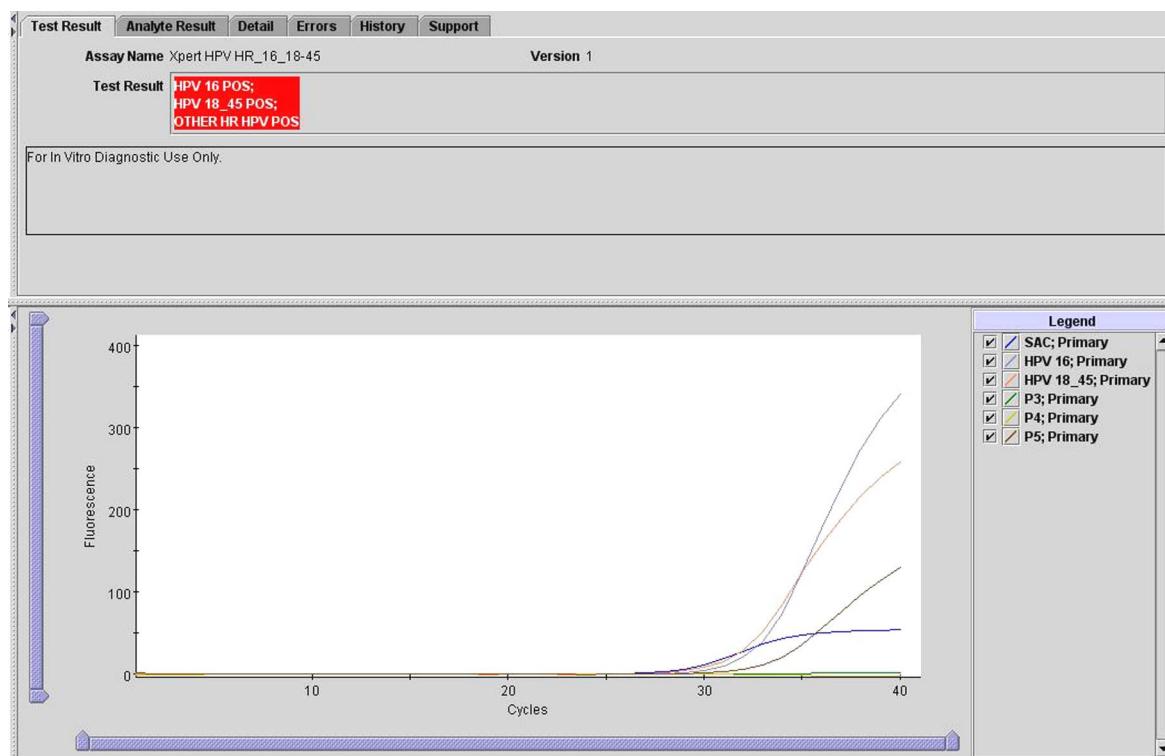


Figure 7. HPV HR_16_18-45 Positive (HPV HR_16_18-45 Positif)

8. Cliquez sur **Start Test** (Démarrer le test) (GeneXpert Dx) ou sur **Submit** (Envoyer) (Infinity). Entrez votre mot de passe, si demandé.
9. Pour le GeneXpert Infinity System, placez 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 le GeneXpert Dx Instrument :

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

Remarque Le délai pour obtenir le résultat est d'environ 60 minutes.

10 Affichage et impression des résultats

Pour obtenir des instructions 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*.

11 Contrôle qualité

Chaque test comprend un contrôle de vérification de la sonde (CVS) et un contrôle d'adéquation de l'échantillon (CAE).

- **Contrôle de vérification de la sonde (CVS)** : Avant le démarrage de la réaction de PCR, l'instrument GeneXpert mesure le signal de fluorescence des sondes pour surveiller la réhydratation des billes, le remplissage des tubes réactionnels, l'intégrité des sondes et la stabilité du colorant. Le CVS est réussi s'il répond aux critères d'acceptation validés.
- **Contrôle d'adéquation de l'échantillon (CAE)** : Les réactifs de CAE détectent la présence d'une copie par cellule d'un gène humain à copie unique et permettent donc de contrôler la présence d'ADN humain dans l'échantillon.
- **Contrôles externes** : Des contrôles externes peuvent être utilisés conformément aux organisations d'accréditation locales, d'état et nationales, selon les besoins.

12 Interprétation des résultats

Les résultats sont interprétés par le système GeneXpert à partir des signaux de fluorescence mesurés et des algorithmes de calcul intégrés, et ils sont affichés dans l'onglet Résultat du test de la fenêtre Afficher les résultats. Le test Xpert HPV fournit des résultats pour les cibles HPV, conformément aux résultats et interprétations présentés dans le Tableau 1.

Remarque Seuls les résultats du test sélectionné seront recueillis une fois le test démarré.

Tableau 1. Résultats et interprétations du test Xpert HPV

Résultat	Interprétation
HR HPV POS Voir la Figure 9.	L'ADN de HPV à haut risque est détecté positif. <ul style="list-style-type: none"> ● La valeur Ct de la cible d'ADN du HPV à haut risque est comprise dans la plage de validité, et le niveau de fluorescence est supérieur au seuil défini. ● CAE : Sans objet. Le CAE est ignoré car l'amplification de la cible du HPV peut concurrencer ce contrôle. ● CVS : PASS (RÉUSSITE) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
HPV 16 POS Voir Figure 11, Figure 13 et Figure 16.	L'ADN du HPV 16 est détecté comme positif. <ul style="list-style-type: none"> ● La valeur Ct de la cible d'ADN du HPV 16 est comprise dans la plage de validité, et le niveau de fluorescence est supérieur au seuil défini. ● CAE : Sans objet. Le CAE est ignoré car l'amplification de la cible du HPV peut concurrencer ce contrôle. ● CVS : PASS (RÉUSSITE) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
HPV 18_45 POS Voir Figure 14 et Figure 16.	L'ADN du HPV 18_45 est détecté comme positif. <ul style="list-style-type: none"> ● La valeur Ct de la cible d'ADN du HPV 18/45 est comprise dans la plage de validité, et le niveau de fluorescence est supérieur au seuil défini. ● CAE : Sans objet. Le CAE est ignoré car l'amplification de la cible du HPV peut concurrencer ce contrôle. ● CVS : PASS (RÉUSSITE) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
OTHER HR HPV POS (AUTRES HPV HR POS) Voir Figure 15 et Figure 16.	L'ADN d'autres HPV à haut risque est détecté comme positif. <ul style="list-style-type: none"> ● La valeur Ct de la cible d'ADN des autres HPV à haut risque est comprise dans la plage de validation, et le niveau de fluorescence est supérieur au seuil défini. ● CAE : Sans objet. Le CAE est ignoré car l'amplification de la cible d'autre HPV à haut risque peut concurrencer ce contrôle. ● CVS : PASS (RÉUSSITE) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.

Résultat	Interprétation
HR HPV NEG (HPV HR NÉG) Voir la Figure 8.	L'ADN de HPV à haut risque est inférieur au niveau de détection. <ul style="list-style-type: none"> La valeur Ct de la cible d'ADN du HPV à haut risque n'est pas comprise dans la plage de validité, et/ou le niveau de fluorescence est inférieur au seuil défini. CAE : RÉUSSITE (PASS) ; l'amplification PCR de la cible CAE donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini. CVS : PASS (RÉUSSITE) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
HPV 16 NEG (HPV 16 NÉG) Voir Figure 10, Figure 12, Figure 14 et Figure 15.	L'ADN du HPV 16 est inférieur au niveau de détection. <ul style="list-style-type: none"> La valeur Ct de la cible d'ADN du HPV 16 n'est pas comprise dans la plage de validité, et/ou le niveau de fluorescence est inférieur au seuil défini. CAE : RÉUSSITE (PASS) ; l'amplification PCR de la cible CAE donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini. CVS : PASS (RÉUSSITE) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
HPV 18_45 NEG (HPV 18_45 NÉG) Voir Figure 10, Figure 11, Figure 12, Figure 13 et Figure 15.	L'ADN du HPV 18-45 est inférieur au niveau de détection. <ul style="list-style-type: none"> La valeur Ct de la cible d'ADN du HPV 18/45 n'est pas comprise dans la plage de validité, et/ou le niveau de fluorescence est inférieur au seuil défini. CAE : RÉUSSITE (PASS) ; l'amplification PCR de la cible CAE donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini. CVS : PASS (RÉUSSITE) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
OTHER HR HPV NEG (AUTRES HPV HR NÉG) Voir Figure 12, Figure 13 et Figure 14.	L'ADN d'autre HPV à haut risque est inférieur au niveau de détection. <ul style="list-style-type: none"> La valeur Ct de la cible d'ADN d'autre HPV à haut risque n'est pas comprise dans la plage de validation, et/ou le niveau de fluorescence est inférieur au seuil défini. CAE : RÉUSSITE (PASS) ; l'amplification PCR de la cible CAE donne une valeur Ct dans la plage de validité et un niveau de fluorescence supérieur au seuil défini. CVS : PASS (RÉUSSITE) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
INVALID (NON VALIDE) Voir la Figure 17.	Il n'est pas possible de déterminer la présence ou l'absence de l'ADN cible de HPV. Répéter le test conformément aux consignes de la Section 14. Procédure de répétition du test. <ul style="list-style-type: none"> CAE : ÉCHEC (FAIL) ; la valeur Ct du CAE n'est pas comprise dans la plage de validité, et/ou le niveau de fluorescence est inférieur au seuil défini. CVS : PASS (RÉUSSITE) ; tous les résultats de vérification des sondes ont réussi.
ERREUR (ERREUR)	Il n'est pas possible de déterminer la présence ou l'absence de l'ADN cible de HPV. Répéter le test conformément aux consignes de la Section 14. Procédure de répétition du test. <ul style="list-style-type: none"> CAE : NO RESULT (PAS DE RÉSULTAT) CVS : ÉCHEC (FAIL)* ; un ou tous les résultats de vérification des sondes ont échoué. <p>* Si la vérification des sondes a réussi, l'erreur est due au dépassement de la limite de pression maximale au-delà de la plage acceptable ou à la défaillance d'un composant du système.</p>
NO RESULT (PAS DE RÉSULTAT)	Il n'est pas possible de déterminer la présence ou l'absence de l'ADN cible de HPV. Répéter le test conformément aux consignes de la Section 14. Procédure de répétition du test. Un NO RESULT (PAS DE RÉSULTAT) indique que les données recueillies sont insuffisantes. Par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours ou une panne de courant s'est produite. <ul style="list-style-type: none"> HPV : NO RESULT (PAS DE RÉSULTAT) CAE : NO RESULT (PAS DE RÉSULTAT) CVS : S.O. (sans objet)

Remarque Les écrans illustrés dans cette section montrent des exemples utilisant les trois tests. Figure 8 et Figure 9 utilisent Xpert HPV HR, Figure 10 et Figure 11 utilisent Xpert HPV 16_18-45, et Figure 12 à Figure 14 utilisent Xpert HPV HR_16_18-45 dans le menu déroulant. (Voir Section 9.2. Démarrage du test et le menu déroulant illustré dans Figure 4).

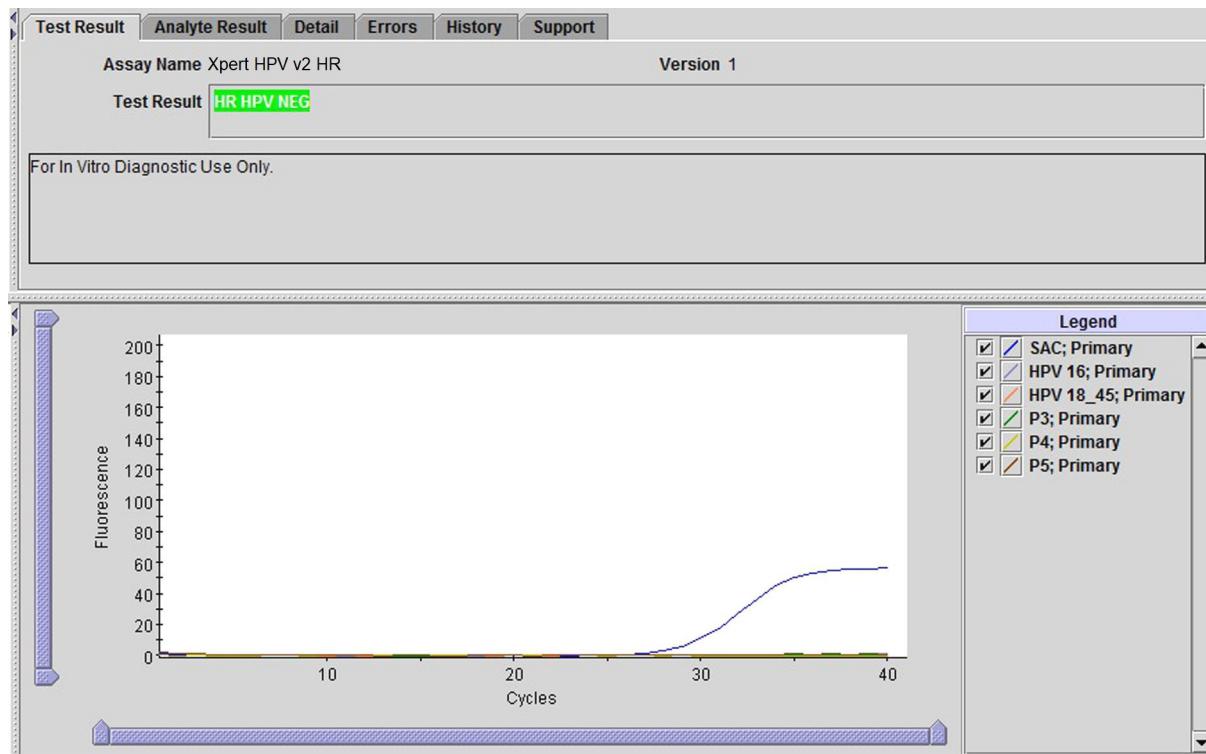


Figure 8. HPV à haut risque négatif (résultat avec le test Xpert HPV HR)

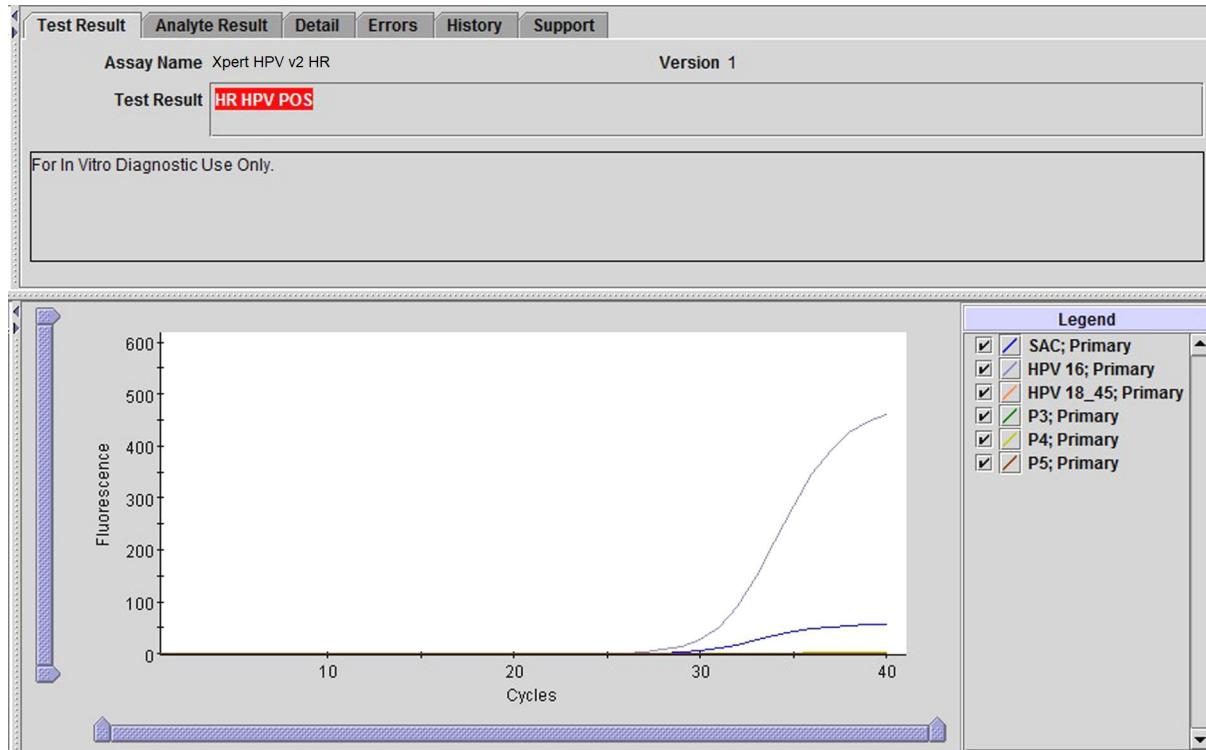


Figure 9. HPV à haut risque positif (résultat avec le test Xpert HPV HR)

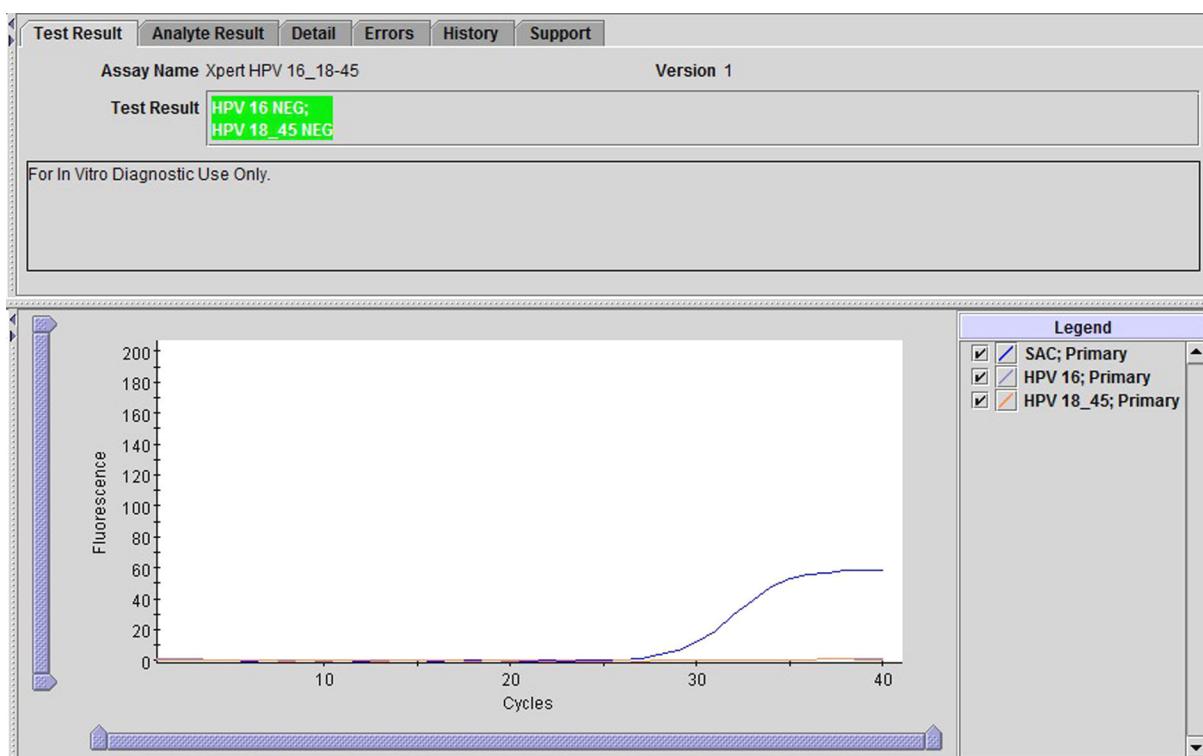


Figure 10. HPV 16 négatif ; HPV 18-45 négatif (résultat avec le test Xpert HPV 16_18-45)

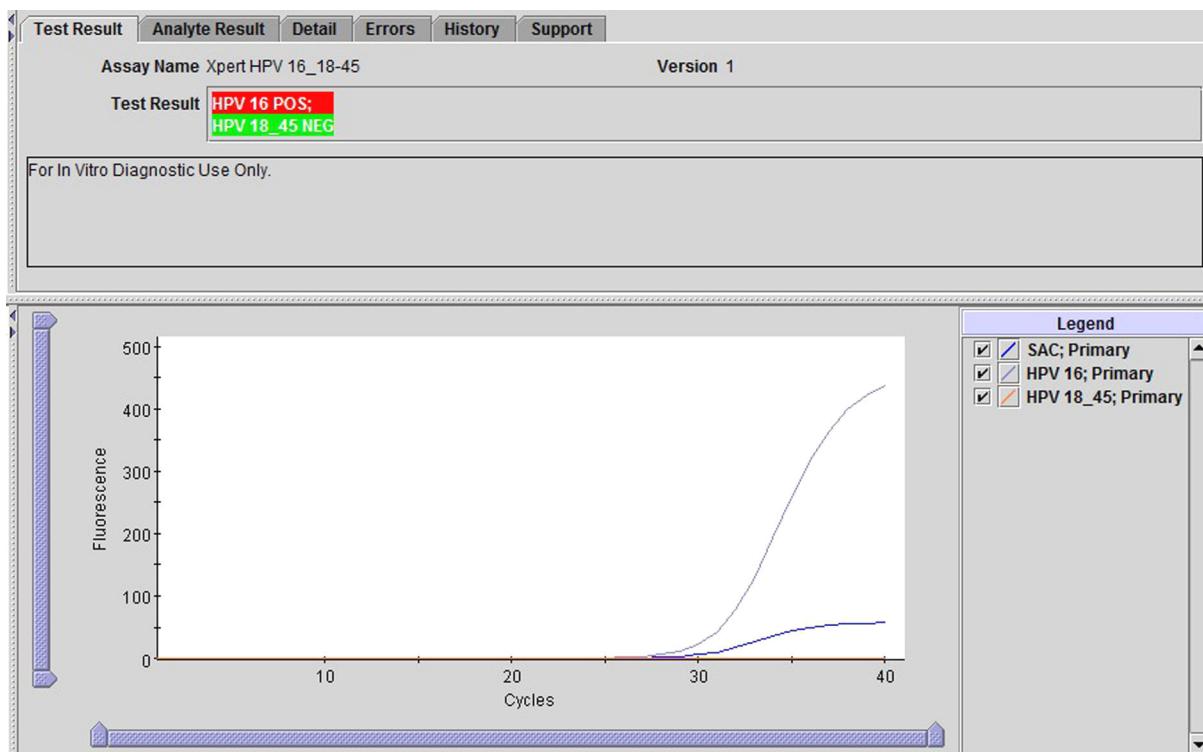


Figure 11. HPV 16 positif ; HPV 18-45 négatif (résultat avec le test Xpert HPV 16_18-45)

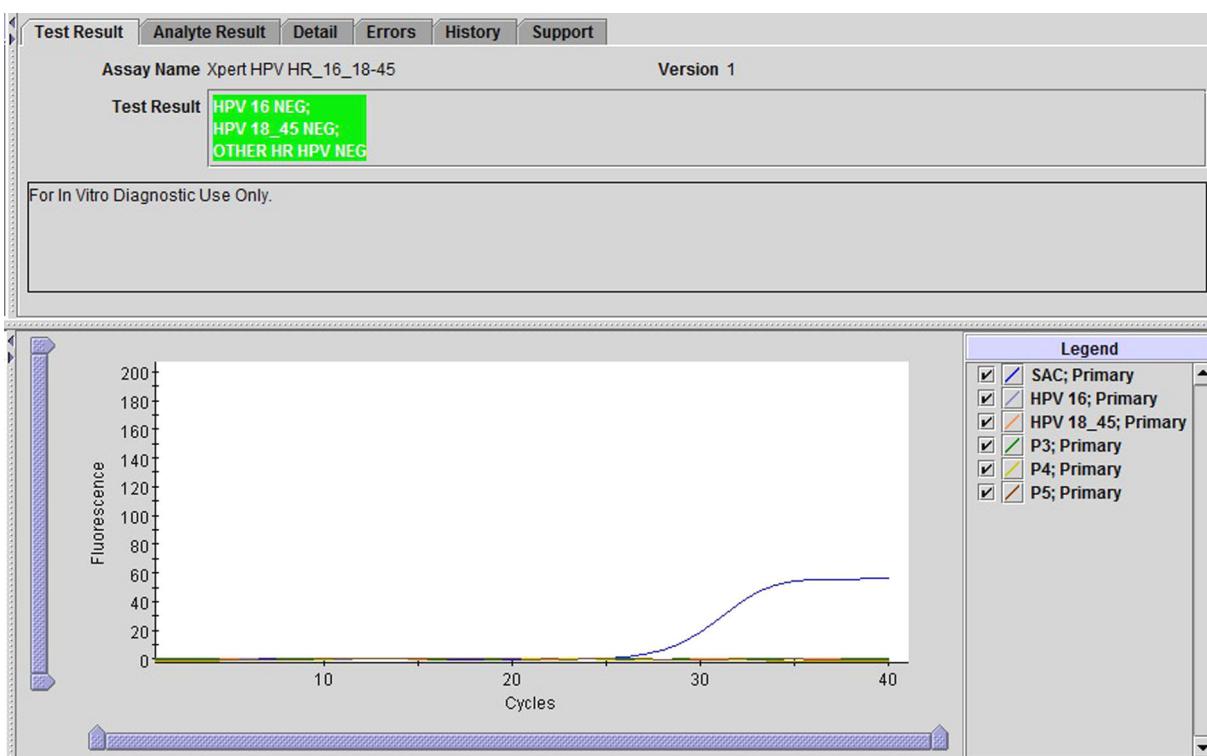


Figure 12. HPV 16 négatif ; HPV 18–45 négatif ; autre HPV à haut risque négatif (résultat utilisant le test Xpert HPV HR_16_18-45)

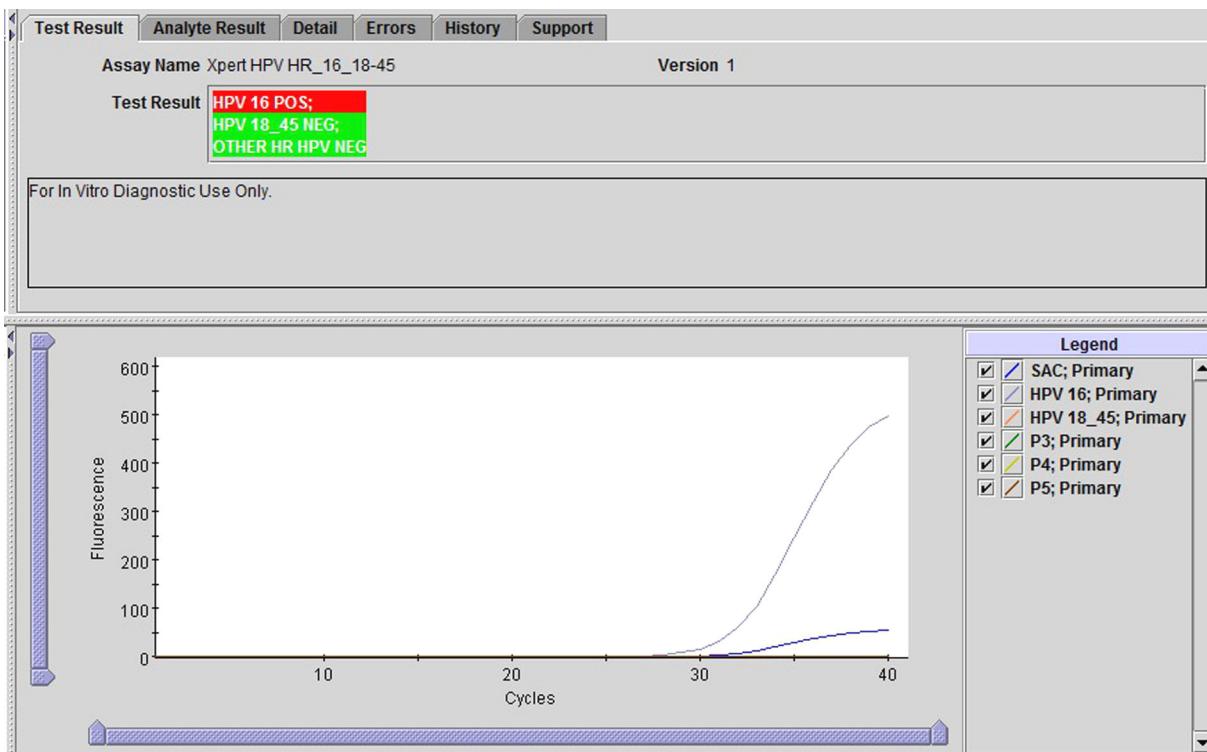


Figure 13. HPV 16 positif ; HPV 18–45 négatif ; autre HPV à haut risque négatif (résultat utilisant le test Xpert HPV HR_16_18-45)

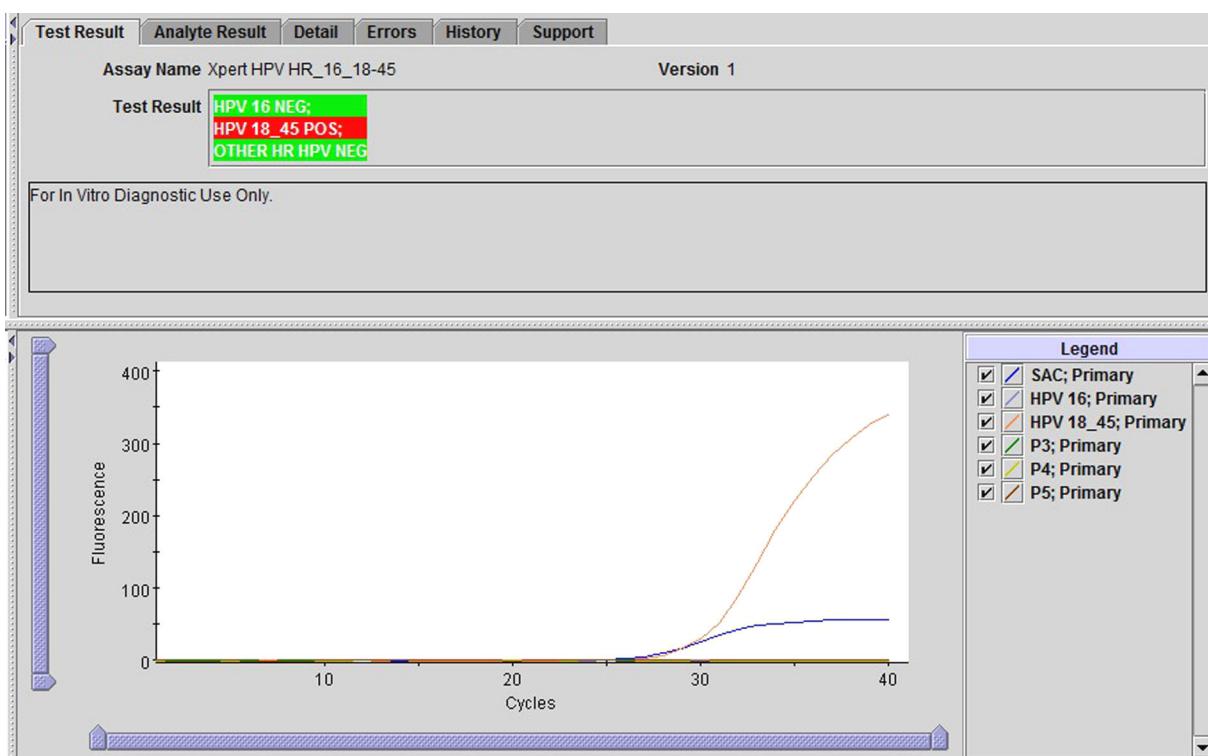


Figure 14. HPV 16 négatif ; HPV 18–45 positif ; autre HPV à haut risque négatif (résultat utilisant le test Xpert HPV HR_16_18-45)

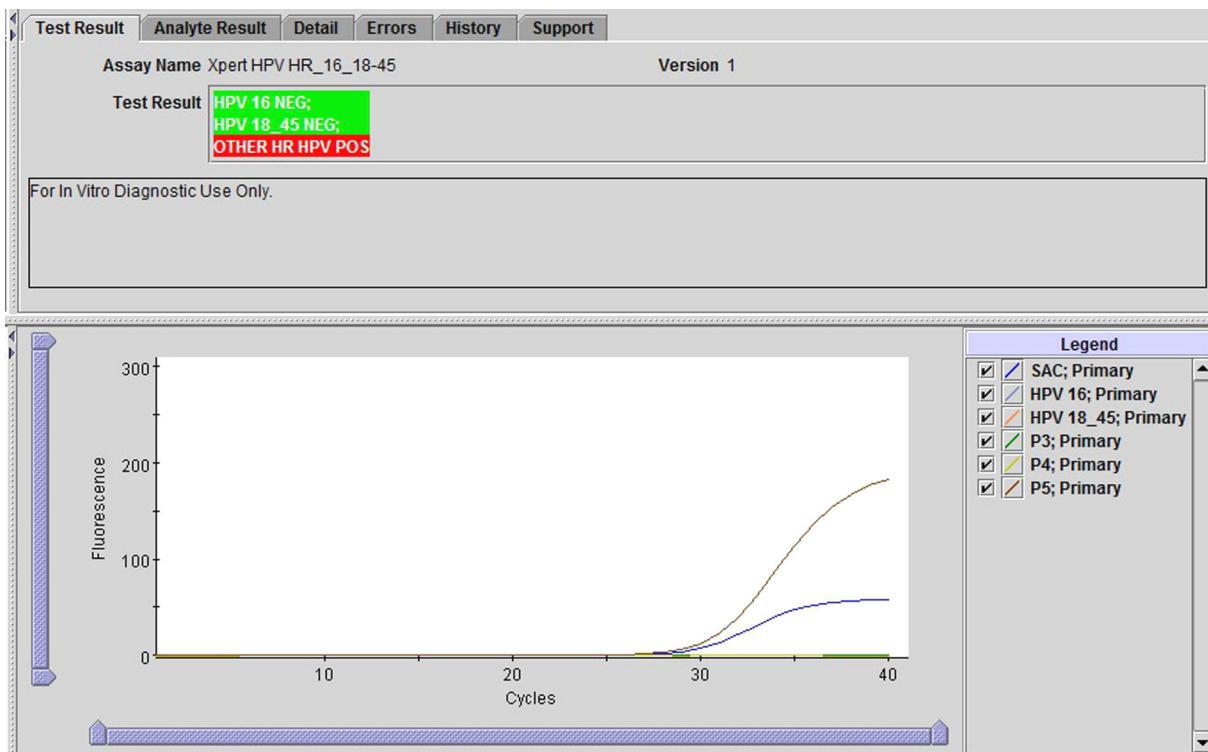


Figure 15. HPV 16 négatif ; HPV 18–45 négatif ; autre HPV à haut risque positif (résultat utilisant le test Xpert HPV HR_16_18-45)

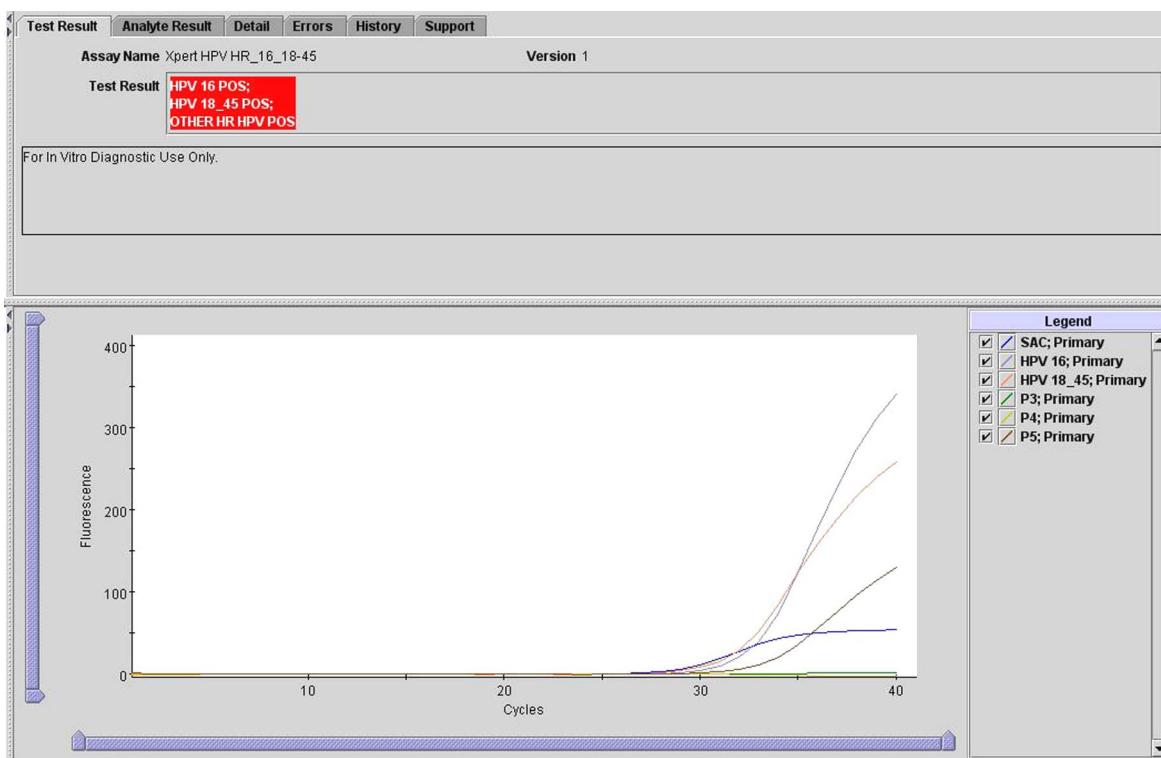


Figure 16. HPV 16 positif, HPV 18–45 positif ; autre HPV à haut risque positif (résultat utilisant le test Xpert HPV HR_16_18-45)

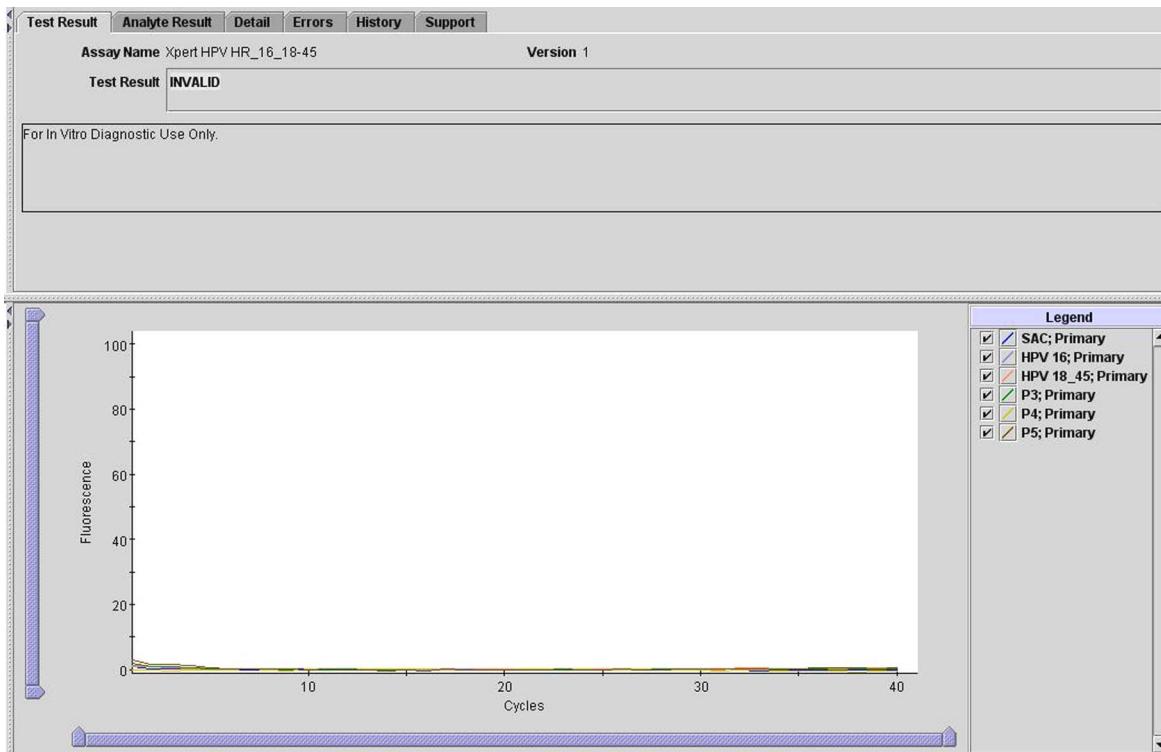


Figure 17. HPV HR_16_18-45 non valide (résultat utilisant le test Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Raisons pour lesquelles le test doit être répété

Si l'un des résultats de test suivants se produit, répétez le test conformément aux instructions données dans Section 14. Procédure de répétition du test.

- Un résultat **INVALID** (NON VALIDE) indique que le SAC a échoué, que l'échantillon n'a pas été traité correctement, que la PCR était inhibée ou que l'échantillon était inadéquat.
- Un résultat **ERROR** (ERREUR) indique que le test a été interrompu, peut-être parce que le tube réactionnel a été rempli incorrectement, qu'un problème d'intégrité de la sonde de réactif a été détecté, que des limites de pression ont été dépassées, qu'une vérification de la sonde a échoué ou qu'une erreur de positionnement de la valve a été détectée.
- Un résultat **NO RESULT** (PAS DE RÉSULTAT) 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.

14 Procédure de répétition du test

- Répéter le test avec une nouvelle cartouche (ne pas réutiliser la cartouche). Voir Section 9. Procédure.
- Récupérer le reste de l'échantillon.
- Si le volume de l'échantillon restant est insuffisant, ou si le test répété continue à produire un résultat **NON VALIDE (INVALID), ERREUR (ERROR)** ou **PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)**, prélever un nouvel échantillon et répéter le test avec une cartouche neuve.

15 Limites

- La détection du HPV étant dépendante de l'ADN présent dans l'échantillon, l'obtention de résultats fiables dépend d'un prélèvement, d'une manipulation et d'une conservation corrects de l'échantillon.
- Le test Xpert HPV a été validé uniquement avec des échantillons cervicaux collectés dans de la solution PreservCyt à l'aide d'un dispositif de type balai ou d'une brosse endocervicale associée à une spatule.
- Des résultats de test erronés peuvent se produire en raison d'un prélèvement incorrect de l'échantillon, d'une erreur technique, d'une confusion des échantillons ou d'un nombre de copie d'ADN du HPV inférieur à la limite de détection du test.
- Le test Xpert HPV a été validé en utilisant uniquement les procédures décrites dans cette notice. Des modifications apportées à ces procédures peuvent altérer les performances du test.
- Des interférences lors du test peuvent être observées en présence de : sang total ($\geq 0,25\% \text{ v/v}$), cellules mononucléaires de sang périphérique (PBMC) ($\geq 1 \times 10^6 \text{ cellules/ml}$), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8 \text{ cellules/ml}$), crème anti-démangeaisons Vagisil ($\geq 0,25\% \text{ m/v}$) ou gel hydratant Vagi Gard ($\geq 0,5\% \text{ m/v}$).
- La présence de crèmes vaginales épaisses ($> 0,25\% \text{ m/v}$) dans l'échantillon peut entraîner des interruptions en raison de la pression.
- Les effets d'autres variables potentielles comme un écoulement vaginal, l'utilisation de tampons hygiéniques et de douches vaginales, et les variables associées à la collecte de l'échantillon n'ont pas été déterminés.
- Le test Xpert HPV fournit des résultats qualitatifs. Aucune corrélation ne peut être conclue entre l'ampleur de la valeur Ct et le nombre de cellules dans un échantillon infecté.
- Les performances du test Xpert HPV n'ont pas été évaluées chez les patientes âgées de moins de 18 ans.
- Les performances du test Xpert HPV n'ont pas été évaluées chez les femmes présentant des antécédents d'hystérectomie.
- Le test Xpert HPV n'a pas été validé pour être utilisé sur des échantillons d'écouvillon vaginal prélevés par un médecin ou une patiente.
- Le test Xpert HPV n'a pas été évalué chez des patientes en cours de traitement par des agents antimicrobiens pour des infections telles que des Chlamydia ou pour une gonorrhée.
- Comme pour beaucoup de tests diagnostiques, les résultats du test Xpert HPV doivent être interprétés ensemble avec d'autres données biologiques et cliniques à la disposition du médecin.
- Les performances du test Xpert HPV n'ont pas été évaluées chez des personnes vaccinées contre le HPV.
- Le test Xpert HPV n'a pas été évalué en cas de suspicion d'abus sexuel.
- La prévalence de l'infection par le HPV dans une population peut influencer les performances.
- Les échantillons contenant moins de 1 ml de solution PreservCyt sont considérés inadéquats pour le test Xpert HPV.
- Les performances du test Xpert HPV n'ont pas été évaluées sur des échantillons cervicaux prétraités pour examen cytologique à l'aide de systèmes autres que le ThinPrep 2000.
- Un résultat négatif du test Xpert HPV n'exclut pas la possibilité d'anomalies cytologiques ou de CIN2, CIN3 ou cancer futur ou sous-jacent.

- Le test Xpert HPV détecte l'ADN viral E6/E7 des types de HPV à haut risque 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68. Ce test ne détecte pas l'ADN viral E6/E7 des types de HPV à risque faible (par ex. 6, 11, 42, 43, 44) étant donné que l'évaluation des types de HPV à risque faible ne présente pas d'utilité clinique dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus.
- La détection de l'ADN du HPV à haut risque dépend du nombre de copies présentes dans l'échantillon et peut être affectée par les méthodes de prélèvement de l'échantillon, par des facteurs associés au patient, par le stade de l'infection et la présence de substances interférentes.
- L'utilisation de ce produit doit être limitée au personnel formé à l'utilisation du test Xpert HPV.
- Des résultats faussement positifs ou faussement négatifs peuvent se produire avec ce test.
- Il est possible que des mutations ou polymorphismes des zones de liaison de l'amorce ou de la sonde affectent la détection des types de HPV, ce qui entraînerait un résultat faussement négatif.

16 Performances cliniques

Les caractéristiques des performances cliniques du test Xpert HPV ont été évaluées dans une étude prospective, multicentrique (sept sites aux États-Unis), en deux étapes, qui a inclus des femmes de tous âges adressées pour une évaluation par colposcopie en raison d'un ou plusieurs résultats antérieurs de test de Pap anormal, d'un résultat de test de Pap anormal en combinaison avec un résultat positif de test de HPV à haut risque, ou d'autres suspicions cliniques de cancer du col de l'utérus. Deux échantillons ThinPrep (échantillon A et échantillon B) ont été prélevés sur chaque sujet au moment de la colposcopie pour faciliter l'examen cytologique et effectuer les tests de comparaison avec le test Xpert HPV et deux tests de HPV à haut risque approuvés par la FDA. Les analyses avec ces procédés comparateurs ont été réalisées conformément aux notices US-IVD correspondantes. L'échantillon A a été utilisé pour l'examen cytologique, suivi de l'analyse par le test Xpert HPV. L'échantillon B était réservé à l'analyse HPV par les tests comparateurs de HPV et par le test Xpert HPV. Les deux échantillons ont été prélevés à l'aide d'une brosse endocervicale associée à une spatule conformément à la notice ThinPrep. Au minimum deux biopsies cervicales ont été prélevées sur chaque sujet ainsi qu'un curetage endocervical (ECC) pour les évaluations de colposcopie non satisfaisantes dans lesquelles la visualisation de la jonction squamo-columnnaire était mauvaise. L'examen histopathologique des échantillons de biopsie et de curetage endocervical (ECC) a été réalisé d'abord localement dans le cadre de la prise en charge habituelle de la patiente, puis, en aveugle, par un panel de trois histopathologistes experts de révision afin d'établir un consensus final quant au stade de la maladie du col de l'utérus. L'étape I du recrutement a inclus 144 sujets (tranche d'âge : 20–70 ans) avec 31 cas \geq CIN2. Les données de l'étape I ont été utilisées pour estimer un groupe de seuils cliniques pour le test quant aux critères de maladie \geq CIN2 et \geq CIN3 en utilisant une approche de caractéristique de performance (courbe ROC). L'étape II du recrutement a inclus 564 sujets (tranche d'âge : 18–75 ans) avec 111 cas \geq CIN2. Les données de l'étape II ont été utilisées pour affiner les seuils cliniques pour les critères de maladie \geq CIN2 et \geq CIN3 en utilisant une approche de courbe ROC. Une analyse d'homogénéité a été réalisée de manière rétrospective, pour confirmer la possibilité de regrouper les résultats de l'étape I et ceux de l'étape II ; les résultats peuvent être regroupés au travers des multiples paramètres de population et d'échantillon.

La sensibilité et la spécificité cliniques du test Xpert HPV, de la méthode comparatrice 1 et de la méthode comparatrice 2 dans le groupe de données de l'étape II correspondant à un stade de la maladie \geq CIN2 sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Performances cliniques relatives à un stade de la maladie \geq CIN2^a

	Test Xpert HPV (Échantillon A) ^b	Test Xpert HPV (Échantillon B) ^c	Procédé comparateur 1 ^d	Procédé comparateur 2 ^e
Sensibilité	(99/109) 90,8% (83,8–95,5 %)	(100/110) 90,9% (83,9–95,6 %)	(103/111) 92,8% (86,3–96,8 %)	(96/111) 86,5% (78,7–92,2 %)
Spécificité	(182/429) 42,4% (37,7–47,3 %)	(194/446) 43,5% (38,8–48,2 %)	(178/453) 39,3% (34,8–44,0 %)	(212/451) 47,0% (42,3–51,7 %)
Valeur prédictive positive	(99/346) 28,6% (23,8–33,7 %)	(100/352) 28,4% (23,8–33,4 %)	(103/378) 27,2% (22,8–32,0 %)	(96/335) 28,7% (23,9–33,8 %)
Valeur prédictive négative	(182/192) 94,8% (90,6–97,5 %)	(194/204) 95,1% (91,2–97,6 %)	(178/186) 95,7% (91,7–98,1 %)	(212/227) 93,4% (89,3–96,3 %)

^a Les estimations ponctuelles sont telles qu'indiqué. Les intervalles de confiance sont les IC à 95 % selon le test exact de Fisher.

^b n = 538. Neuf échantillons QNS pour le test Xpert ; 17 échantillons indéterminés lors du test initial et de la répétition du test.

^c n = 556. Huit échantillons indéterminés lors du test initial et de la répétition du test.

^d n = 564.

^e n = 562. Deux échantillons indéterminés lors du test initial et de la répétition du test.

La sensibilité et la spécificité cliniques du test Xpert HPV, de la méthode comparatrice 1 et de la méthode comparatrice 2 dans le groupe de données de l'étape II correspondant à un statut de maladie \geq CIN3 sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Performances cliniques relatives à un stade de la maladie \geq CIN3 ^a

	Test Xpert HPV (Échantillon A) ^b	Test Xpert HPV (Échantillon B) ^c	Procédé comparateur 1 ^d	Procédé comparateur 2 ^e
Sensibilité	(68/72) 94,4% (86,4–98,5 %)	(69/73) 94,5% (86,6–98,5 %)	(71/74) 95,9% (88,6–99,2 %)	(64/74) 86,5% (76,5–93,3 %)
Spécificité	(187/465) 40,2% (35,7–44,8 %)	(199/482) 41,3% (39,6–45,8 %)	(182/489) 37,2% (32,9–41,7 %)	(216/487) 44,4% (39,9–48,9 %)
Valeur prédictive positive	(68/346) 19,7% (15,6–24,2 %)	(69/352) 19,6% (15,6–24,1 %)	(71/378) 18,8% (15,0–23,1 %)	(64/335) 19,1% (15,0–23,7 %)
Valeur prédictive négative	(187/191) 97,9% (94,7–99,4 %)	(199/203) 98,0% (95,0–99,5 %)	(182/185) 98,4% (95,3–99,7 %)	(216/226) 95,6 % (92,0–97,9 %)

- a Les estimations ponctuelles sont telles qu'indiqué. Les intervalles de confiance sont les IC à 95 % selon le test exact de Fisher.
- b n = 537. Neuf échantillons QNS pour le test Xpert ; 17 échantillons indéterminés lors du test initial et de la répétition du test ; un consensus pour établir un stade CIN2 ou CIN3 n'a pas été atteint pour un échantillon.
- c n = 555. Huit échantillons indéterminés lors du test initial et de la répétition du test ; un consensus pour établir un stade CIN2 ou CIN3 n'a pas été atteint pour un échantillon.
- d n = 563. Un consensus pour établir un stade CIN2 ou CIN3 n'a pas été atteint pour un échantillon.
- e n = 561. Deux échantillons indéterminés lors du test initial et de la répétition du test ; un consensus pour établir un stade CIN2 ou CIN3 n'a pas été atteint pour un échantillon.

Une évaluation de la concordance analytique dans le groupe de données de l'étape II a montré une concordance globale entre le test Xpert HPV et lui-même (échantillon A vs échantillon B ; n = 533 comparaisons appariées) de 94,6 % (IC à 95 % 92,3–96,3 ; statistique Kappa de 0,88). La concordance globale entre le test Xpert HPV (échantillon B) et le procédé comparateur 1 (n = 556 comparaisons appariées) était de 92,4 % (IC à 95 % 89,9–94,5 ; statistique Kappa de 0,83). La concordance globale entre le test Xpert HPV (échantillon B) et le procédé comparateur 2 (n = 554 comparaisons appariées) était de 87,4 % (IC à 95 % 84,3–90,0 ; statistique Kappa de 0,73).

La performance clinique du test Xpert HPV pour les échantillons A et B du test de Pap, classés par groupe d'âge, a été déterminée pour les deux stades de la maladie \geq CIN2 et \geq CIN3. La performance clinique correspondant à une maladie \geq CIN2 est présentée dans le Tableau 4 et la performance clinique correspondant à une maladie \geq CIN3 est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 4. Performance du test Xpert HPV par rapport à la maladie de stade \geq CIN2, par groupe d'âge

Groupe d'âge	Pap A		Pap B	
	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)
20–29	95,7 % (85,5–99,5)	25,8% (19,1–33,4)	95,7% (85,5–99,5)	32,1% (24,9–39,9)
30–39	91,7 % (77,5–98,2)	46,4% (38,3–54,6)	94,6% (81,8–99,3)	44,3% (36,4–52,4)
40–49	88,9 % (65,3–98,6)	44,8% (32,6–57,4)	88,9% (65,3–98,6)	45,8% (34,0–58,0)
50–59	71,4 % (29,0–96,3)	62,8% (46,7–77,0)	71,4% (29,0–96,3)	64,4% (48,8–78,1)
≥ 60	100% (2,5–100)	33,3% (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8% (9,1–61,4)

Tableau 5. Performance du test Xpert HPV par rapport à la maladie de stade \geq CIN3, par groupe d'âge

Groupe d'âge	Pap A		Pap B	
	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)
20–29	96,7 % (82,8–99,9)	23,8% (17,7–30,9)	100% (88,4–100)	30,1% (23,4–37,5)
30–39	90,9 % (70,8–98,9)	43,1% (35,5–51,0)	91,3% (72,0–98,9)	40,7% (33,3–48,4)
40–49	92,9 % (66,1–99,8)	43,7% (31,9–56,0)	92,9% (66,1–99,8)	44,7% (33,3–56,6)
50–59	100 % (39,8–100)	62,2% (46,5–76,2)	100% (39,8–100)	63,8% (48,5–77,3)
≥ 60	100% (2,5–100)	33,3% (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8% (9,1–61,4)

Une deuxième étude clinique a été réalisée pour évaluer la performance du test Xpert HPV dans des populations ressemblant de manière plus proche aux populations visées par les programmes organisés de dépistage du cancer du col de l'utérus. L'étude était une étude multicentrique de comparaison de procédés reposant sur des échantillons résiduels prélevés dans du PreservCyt auprès de femmes de 20 à 60 ans ayant participé aux programmes planifiés de dépistage de cancer du col de l'utérus au Royaume-Uni. À de rares exceptions près, tous les échantillons prélevés dans cette étude l'ont été à l'aide d'un dispositif de type brosse conformément à la notice ThinPrep. Les mêmes deux procédés comparateurs ont été inclus dans cette étude, le procédé comparateur 1 en tant que procédé comparateur primaire et le procédé comparateur 2 en tant que procédé comparateur secondaire. Les tailles d'échantillon de l'étude ont été calculées pour deux groupes d'âge (femmes âgées de 20 à 29 ans et femmes âgées de 30 à 60 ans) de façon à permettre une évaluation de la concordance (avec un IC à 95 %) et le calcul d'une statistique Kappa (avec un IC à 95 %) par rapport à chaque procédé comparateur.

Dans cette étude, les échantillons résiduels avec des résultats d'évaluation cytologique ont été divisés en trois aliquots pour être évalués avec le test Xpert HPV et les méthodes comparatrices 1 et 2. La séquence de prélèvement des aliquots pour l'analyse avec le test Xpert HPV et la méthode comparatrice 1 était randomisée de telle manière que ~50 % des premiers

aliquots étaient utilisés pour l'analyse du test Xpert HPV et 50 % des premiers aliquots étaient utilisés pour la méthode comparatrice 1. Le troisième aliquot était toujours réservé à l'analyse avec le procédé comparateur 2. Quelle que soit la séquence des aliquots, le flacon d'échantillon source était mélangé avant le prélèvement de chaque aliquot pour garantir l'homogénéité de l'échantillon. L'analyse avec les procédés comparateurs a été effectuée conformément aux notices CE-IVD respectives, qui sont identiques aux notices US-IVD quant à la procédure ; l'analyse des résultats utilise les paramètres de seuils des notices US-IVD.

Une analyse des données de l'étude a démontré une forte concordance entre le test Xpert HPV et la méthode comparatrice 1. Cette concordance est indépendante de la catégorie d'âge du sujet (20–29 ans et 30–60 ans) et du résultat de la cytologie [normale (NILM, négatif pour la malignité ou les lésions intraépithéliales) ou pire que normale (pire que NILM)]. Un résumé de la concordance entre le test Xpert HPV et la méthode comparatrice 1 est présenté dans le Tableau 6.

Tableau 6. Concordance entre le test Xpert HPV et la méthode comparatrice 1

Comparaison de concordance	n	Pourcentage de concordance positive	Pourcentage de concordance négative	Concordance des résultats globaux, en %	Statistique Kappa
Globalement^a	3 418	90,3 % (87,8–92,5 %)	97,1 % (96,4–97,7 %)	95,8 % (95,1–96,5 %)	0,87 (0,85–0,89)
20 à 29 ans	833	92,7 % (89,4–95,2 %)	94,9 % (92,6–96,7 %)	94,0 % (92,2–95,5 %)	0,88 (0,84–0,91)
30 à 60 ans	2 585	87,8 % (83,7–91,2 %)	97,6 % (96,9–98,2 %)	96,4 % (95,6–97,1 %)	0,84 (0,81–0,87)
Cytologie normale	2 975	85,1 % (81,0–88,6 %)	97,1 % (96,8–98,0 %)	95,8 % (95,2–96,6 %)	0,81 (0,78–0,85)
Cytologie > normale	443	96,7 % (93,9–98,4 %)	91,0 % (85,1–95,1 %)	94,8 % (92,3–96,7 %)	0,88 (0,83–0,93)

^a Les estimations ponctuelles sont telles d'indiqué. Les intervalles de confiance sont les IC à 95 % selon le test exact de Fisher.

Une analyse des données de l'étude démontre une bonne concordance entre le test Xpert HPV et la méthode comparatrice 2. Cette concordance est indépendante de la catégorie d'âge du sujet (20–29 ans et 30–60 ans) et du résultat de la cytologie [normale (NILM) ou pire que normale (pire que NILM)]. Un résumé de la concordance entre le test Xpert HPV et la méthode comparatrice 2 est présenté dans le Tableau 7.

Tableau 7. Concordance entre le test Xpert HPV et la méthode comparatrice 2

Comparaison de concordance	n	Pourcentage de concordance positive	Pourcentage de concordance négative	Concordance des résultats globaux, en %	Statistique Kappa
Globalement^a	3 418	84,5 % (81,8–87,3 %)	96,5 % (95,7–97,2 %)	94,1 % (93,3–94,9 %)	0,82 (0,79–0,84)
20 à 29 ans	833	94,2 % (91,1–96,5 %)	93,3 % (90,7–95,3 %)	93,6 % (91,8–95,2 %)	0,87 (0,83–0,90)
30 à 60 ans	2 585	76,0 % (71,2–80,3 %)	97,2 % (96,5–97,9 %)	94,2 % (93,3–95,1 %)	0,75 (0,71–0,79)
Cytologie normale	2 975	77,9 % (73,3–82,2 %)	96,6 % (95,9–97,3 %)	94,3 % (93,4–95,1 %)	0,74 (0,70–0,78)
Cytologie > normale	443	92,5 % (89,0–95,1 %)	93,6 % (87,8–97,2 %)	92,8 % (90,0–95,0 %)	0,83 (0,77–0,89)

^a Les estimations ponctuelles sont telles d'indiqué. Les intervalles de confiance sont les IC à 95 % selon le test exact de Fisher.

À titre de mesure supplémentaire de la concordance analytique, le taux de positivité du HPV a été évalué dans cette étude en fonction du statut cytologique. Dans des échantillons de taille similaire testés avec chaque procédé, les taux de positivité HPV indiqués par les trois procédés HPV étaient similaires et présentaient une concordance générale avec les taux de positivité HPV indiqués dans d'autres populations à faible prévalence de maladie (par ex. l'étude ALTS). Un résumé des taux de positivité du HPV mesurés par chaque procédé en fonction du statut cytologique est présenté dans le Tableau 8.

Tableau 8. Positivité du HPV en fonction du procédé et du statut cytologique

Catégorie (R.-U./É.-U.)	Test Xpert HPV			Procédé comparateur 1			Procédé comparateur 2		
	Total	Pos	% Pos	Total	Pos	% Pos	Total	Pos	% Pos
Normal / NILM	2 975	374	12,6	2 975	362	12,2	2 975	367	12,3
Limite / ASC-US	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Dyskaryose de faible grade (légère) / LSIL ^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Dyskaryose de grade élevé (modéré) / HSIL ^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Dyskaryose de haut grade (sévère) / HSIL	35	35	100,0	35	34	97,1	35	35	100,0
Autre	16	10	62,5	16	10	62,5	16	9	56,3
Total	3 418	676	19,9	3 418	661	19,3	3 418	685	20,0

^a Lésion intra-épithéliale squameuse de faible grade.

^b Lésion intra-épithéliale squameuse de grade élevé.

Un sous-ensemble [245/3 418 (7,2 %)] des échantillons utilisés dans cette étude a été prétraité à l'acide acétique glacial (AAG) avant l'évaluation du HPV par le test Xpert HPV et par les méthodes comparatrices. Un site a utilisé une version modifiée d'un procédé commercial [70/1 138 (6,2 %)] ; CytoLyt, Hologic, Crawley, Royaume-Uni, UE, alors que les deux autres sites ont utilisé des procédures développées par le laboratoire se basant sur le procédé Espostis [148/1 129 (13,1 %) et 22/1 151 (1,9 %), respectivement].¹¹⁻¹³ Le test Xpert HPV présente une bonne concordance avec les méthodes de comparaison, indépendamment du statut de prétraitement AAG. Voir Tableau 9 et Tableau 10.

Tableau 9. Concordance entre le test Xpert HPV et la méthode comparatrice 1 sur des échantillons prétraités à l'AAG^a

Comparaison de concordance	n	Pourcentage de concordance positive	Pourcentage de concordance négative	Concordance des résultats globaux, en %	Statistique Kappa
Prétraité à l'AAG	245	94,3% (86,0–98,4 %)	96,6 % (92,7–98,7 %)	95,9% (92,6–98,0 %)	0,90 (0,84–0,96)
Non traités	3 173	89,8 % (87,1–92,2 %)	97,2 % (96,5–97,8 %)	95,8 % (95,1–96,5 %)	0,86 (0,84–0,89)

^a Les estimations ponctuelles sont telles qu'indiquées. Les intervalles de confiance sont les IC à 95 % selon le test exact de Fisher.

Tableau 10. Concordance entre le test Xpert HPV et la méthode comparatrice 2 sur des échantillons prétraités à l'AAG^a

Comparaison de concordance	n	Pourcentage de concordance positive	Pourcentage de concordance négative	Concordance des résultats globaux, en %	Statistique Kappa
Prétraité à l'AAG	245	87,3 % (72,3–94,0 %)	94,3% (89,7–97,2 %)	92,2% (88,2–95,3 %)	0,81 (0,73–0,89)
Non traités	3 173	84,4 % (81,2–87,0 %)	96,6 % (95,9–97,3 %)	94,3% (93,4–95,0 %)	0,82 (0,79–0,84)

^a Les estimations ponctuelles sont telles qu'indiquées. Les intervalles de confiance sont les IC à 95 % selon le test exact de Fisher.

17 Limite de détection

La sensibilité analytique ou limite de détection (LD) du test Xpert HPV a été évaluée en utilisant :

1. Lignées cellulaires positives au HPV : HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) et HPV 68 (ME180) dans une solution PreservCyt contenant une matrice de lignée cellulaire négative au HPV (C33A) et
2. Plasmides d'ADN des 14 types de HPV à haut risque ciblés dans une matrice d'ADN génomique de femmes.

17.1 Lignées cellulaires positives au HPV

La limite de détection (LD) de HPV 16, HPV 18, HPV 45 et HPV 68 a été estimée en analysant 20 réplicats à au moins six concentrations pour chacune des lignées cellulaires en utilisant un lot de réactifs du test Xpert HPV. Les LDD ont été estimées par l'analyse des probits. Les LDD revendiquées ont été confirmées en analysant au moins 20 réplicats dilués aux concentrations de LDD estimées en utilisant trois lots de réactifs du test Xpert HPV. La LDD revendiquée est définie comme la concentration à laquelle 95 % d'au moins 20 réplicats par lot de réactif sont positifs (Tableau 11).

17.2 Plasmides d'ADN de HPV

La limite de détection (LD) pour les 14 plasmides d'ADN de HPV à haut risque a été confirmée avec au moins 60 réplicats, deux opérateurs et trois lots de réactifs. Les tests ont été réalisés lors de jours différents. Le niveau (en copies par réaction PCR) auquel le taux global de vrais positifs est statistiquement supérieur à 95 % regroupé sur trois lots de réactifs a été déterminé pour chacun des plasmides d'ADN de HPV (Tableau 12).

Tableau 11. Limite de détection : Lignées cellulaires positives au HPV

Type de HPV	LDD est. par Probit (cellules/ml)	IC à 95 %	IC à 99,9%	Niveau de conf. (cellules/ml)	N° du lot de réactif	Pos sur 20 rép.	Moy. Ct (Cible)	Éc.-t. Ct (cible)	Moy. globale Ct (Cible)	Éc.-t. global Ct (cible)	% Pos	% pos. global
16	71	55–87	52–127	122	Lot 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Lot 2	19	35,0	1,4			95	
					Lot 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Lot 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Lot 2	19	35,3	0,9			95	
					Lot 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150–211	142–266	173	Lot 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Lot 2	20	37,0	1,2			100	
					Lot 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Lot 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Lot 2	19	35,9	0,7			95	
					Lot 3	20	36,2	0,5			100	

Tableau 12. Limite de détection : Plasmides d'ADN de HPV

Cible	Niveau de copies testé	Nombre d'échantillons	FN	% Pos	IC à 95 % unilatéral inférieur	Moy. générale Ct.	Éc.-t. Ct
HPV 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543
HPV 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529
HPV 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642

18 Précision et reproductibilité du test

La précision et la reproductibilité du test Xpert HPV ont été évaluées dans une étude multicentrique de 12 jours, au cours de laquelle deux opérateurs de chacun des trois sites ont effectué le test en aveugle, deux fois par jour, sur un panel de précision de 16 membres. Ce panel était composé d'échantillons artificiels (cellules cultivées contenant différents types de HPV dans une matrice de cellules cultivées ne contenant pas de HPV) et d'échantillons cliniques regroupés dans du PreservCyt. Chaque site a utilisé une configuration différente du système GeneXpert (un site a utilisé uniquement GX IVs, un site a utilisé GX XVI et un site a utilisé Infinity 80). Trois lots du test HPV ont été utilisés pour chacune des périodes de quatre jours de l'étude. À la fin de l'étude, chaque échantillon du panel de précision avait été évalué 144 fois. Les données sont résumées par canal de test et représentées par 16 pour le canal HPV 16, par 18/45 pour le canal HPV 18 et le canal HPV 45, par 31 pour le canal HPV 31 et le canal Autres types, par 51 pour le canal HPV 51 et le canal HPV 59 et par 39 pour le canal HPV 39 et le canal Autres types. Voir Tableau 13 et Tableau 14.

Tableau 13. Précision et reproductibilité du test Xpert
HPV : Description du panel et concordance positive^{a,b}

Échantillon (cible et concentration relative)	Canal de test	Centre 1		Centre 2		Centre 3		Concordance globale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Échantillon artificiel (HPV 16 négatif élevé)	16	83,3% (20/24)	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	82,6% (19/23)	100% (23/23)	83,3% (20/24)	88,0% (125/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
Échantillon ensemencé (HPV 16 positif faible)	16	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,1% (135/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Échantillon ensemencé (HPV 16 positif modéré)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (140/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)

Échantillon (cible et concentration relative)	Canal de test	Centre 1		Centre 2		Centre 3		Concordance globale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Échantillon ensemencé (HPV 18 négatif élevé)	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	83,3% (20/24)	86,4% (19/22)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	87,3% (124/142)
	31	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Échantillon ensemencé (HPV 18 positif faible)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	96,5% (139/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
Échantillon ensemencé (HPV 18 positif modéré)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)

Échantillon (cible et concentration relative)	Canal de test	Centre 1		Centre 2		Centre 3		Concordance globale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
Échantillon ensemencé (HPV 68 négatif élevé)	16	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	18/45	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	31	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	51	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	39	90,9% (20/22)	95,5% (21/22)	100% (24/24)	91,3% (21/23)	91,7 (22/24)	91,7 (22/24)	93,5% (130/139)
Échantillon ensemencé (HPV 68 positif faible)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	87,0% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	96,5% (136/141)
Échantillon ensemencé (HPV 68 positif modéré)	16	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Échantillon (cible et concentration relative)	Canal de test	Centre 1		Centre 2		Centre 3		Concordance globale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Échantillon ensemencé (HPV 16/45/68 positif faible)	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
	16	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,7% (22/23)	100% (24/24)	97,9% (139/142)
	18/45	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	90,1% (128/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	99,3% (141/142)
Échantillon ensemencé (négatif)	39	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	93,7% (133/142)
	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
Échantillon clinique regroupé (HPV 16, HPV 31)	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	16	50,0% (12/24)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	18,2% (4/22)	8,3% (2/24)	20,8% (5/24)	25,4% (36/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	37,5% (9/24)	50,0% (11/22)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	33,8% (48/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Échantillon (cible et concentration relative)	Canal de test	Centre 1		Centre 2		Centre 3		Concordance globale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Échantillon clinique regroupé (HPV 18, HPV 39)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	16,7% (4/24)	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	25,0% (6/24)	12,5% (3/24)	20,8% (5/24)	22,9% (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	4,2% (1/24)	4,2% (1/24)	0% (0/24)	8,3% (2/24)	0% (0/24)	0% (0/24)	2,8% (4/144)
Échantillon clinique regroupé (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (142/143)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	51	25,0% (6/24)	33,3% (8/24)	29,2% (7/24)	34,8% (8/23)	12,5% (3/24)	16,7% (4/24)	25,2% (36/143)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
Échantillon clinique regroupé (HPV 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	33,3% (8/24)	41,7% (10/24)	8,7% (2/23)	30,4% (7/23)	29,6% (42/142)
	51	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Échantillon clinique regroupé (négatif)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Échantillon (cible et concentration relative)	Canal de test	Centre 1		Centre 2		Centre 3		Concordance globale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

a La concordance des échantillons négatifs et négatifs élevés est indiquée en pourcentage de résultats négatifs (%) ; la concordance des échantillons positifs faibles et modérés est indiquée en pourcentage de résultats positifs (%).

b L'étude a inclus 34 résultats indéterminés au total : HPV 16 nég. élevé (2) ; HPV 16 pos. faible (2) ; HPV 18 pos. modéré (3) ; HPV 18 nég. élevé (3) ; HPV 18 pos. modéré (3) ; HPV 68 nég. élevé (5) ; HPV 68 pos. faible (3) ; HPV 68 pos. modéré (2) ; HPV 16, 45, 68(2) ; CP nég. (4) ; HPV 16, 31(2) ; HPV 42, 51, 59 (1) ; HPV 52(2) ; PC nég. (2).

Tableau 14. Reproductibilité du test Xpert HPV : Variabilité de Ct pour les échantillons du panel^a

Échantillon (cible et concentration relative)	Canal de test (analyte spécifique)	n ^b	Ct moyen	Entre sites		Entre opérateurs		Entre lots		Entre jour		Dans Test		Total	
				ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)
Échantillon ensemencé (HPV 16 négatif élevé)	16 (16)	12	38,4	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Échantillon ensemencé (HPV 16 positif faible)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Échantillon ensemencé (HPV 16 positif modéré)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Échantillon ensemencé (HPV 18 négatif élevé)	18/45 (18)	22	39,2	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Échantillon ensemencé (HPV 18 positif faible)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Échantillon ensemencé (HPV 18 positif modéré)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Échantillon ensemencé (HPV 68 négatif élevé)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4

Échantillon (cible et concentration relative)	Canal de test (analyte spécifique)	n ^b	Ct moyen	Entre sites		Entre opérateurs		Entre lots		Entre jour		Dans Test		Total	
				ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)	ÉT	CV (%)
Échantillon ensemencé (HPV 68 positif faible)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Échantillon ensemencé (HPV 68 positif modéré)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3
Échantillon ensemencé (HPV 16/45/68 positif faible)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Échantillon ensemencé (négatif)	Négatif (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Échantillon clinique regroupé (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Échantillon clinique regroupé (HPV 18, HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Échantillon clinique regroupé (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Échantillon clinique regroupé (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Échantillon clinique regroupé (négatif)	Négatif (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a S.O. signifie des données continues insuffisantes pour effectuer une analyse ANOVA.

^b Résultats avec valeurs Ct différentes de zéro sur 144.

19 Spécificité analytique

Un panel de 47 micro-organismes, comprenant des bactéries, des champignons et des virus souvent présents dans le tractus urogénital féminin, ainsi que 12 types de papillomavirus humain étroitement apparentés, a été testé avec le test Xpert HPV. Tous les micro-organismes ont été ensemencés dans des cellules négatives au HPV (C33A) dans une solution PreservCyt et dans des cellules négatives au HPV ensemencées avec des cellules positives au HPV 16 (SiHa) à trois fois la limite de détection. Les micro-organismes et les concentrations du test sont indiqués dans le Tableau 15. La spécificité analytique était de 100 % et aucun des micro-organismes n'a interféré avec la détection du HPV 16.

Tableau 15. Panel de spécificité analytique

Microorganisme	Concentration du test	Microorganisme	Concentration du test
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 ⁶ UFC/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 ⁶ UFC/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 ⁶ cellules/mL	Adénovirus	1 x 10 ⁶ DICT ₅₀ /mL
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ cellules/mL	Cytomégalovirus (CMV)	1 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ CE ^a /mL	Virus d'Epstein Barr (VEB)	1 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ UFC/ml	Virus de l'hépatite B (VHB)	3,6 x 10 ⁶ UI/mL
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ cellules/ml	Virus de l'hépatite C (VHC)	7,62 x 10 ² UI/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	Virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1)	1 x 10 ⁶ copies/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	Virus de l'herpès simplex type 1 (VHS-1)	1 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	Virus de l'herpès simplex type 2 (VHS-2)	1 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ UFC/ml	Papillomavirus humain (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ cellules/ml	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ cellules/ml	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Lactobacillus delbreueckii</i>	1 x 10 ⁷ cellules/ml	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ UFC/ml	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ copies/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ UFC/ml		

^a Corps élémentaires.

20 Substances interférentes

Les substances endogènes et exogènes potentiellement interférentes pouvant être présentes dans les échantillons cervicaux ont été évaluées par rapport aux performances du test Xpert HPV. Les substances ont été individuellement diluées dans des cellules négatives au HPV ensemencées avec des cellules positives au HPV 16 (SiHa) à trois fois la limite de détection. Les substances et les concentrations du test sont indiquées dans le Tableau 16. Une interférence a été observée en présence de sang total (0,25 % v/v) dans l'échantillon de test, mais avec aucune des autres substances endogènes aux concentrations données de test. Aucune interférence n'a été observée avec les substances exogènes aux concentrations données de test, sauf avec la crème anti-démangeaisons Vagisil (0,25 % m/v) et le gel hydratant Vagi Gard (0,5 % m/v). Les crèmes épaisses peuvent provoquer des interruptions en raison de la pression aux concentrations supérieures à 0,25 % m/v dans l'échantillon de test.

Tableau 16. Substances potentiellement interférentes

Substance	Concentration
Sang total	0,25 % v/v
Mucus	0,15% v/v
Leucocytes (PBMC)	1 x 10 ⁵ cellules/ml
Crème anti-démangeaisons Vagisil	0,25 % m/v
Crème vaginale Clotrimazole	0,25 % m/v
Crème anti-hémorroïdes Préparation H	0,25 % m/v
Miconazole 3	0,25 % m/v
Monistat 1	0,25 % m/v
Crème pour boutons de fièvre Zovirax	0,25 % m/v
Hydratant Vagisil	10% m/v
Gel hydratant Vagi Gard	0,5% m/v
Lubrifiant intime KY Jelly	10% m/v
Douche vaginale Yeast Gard	10% v/v
Mousse contraceptive vaginale Delfen	10% m/v
Douche vaginale médicalisée à la polyvidone iodée VH Essentials	10% v/v
Capsules vaginales déodorantes Norforms	10% m/v

21 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 après des échantillons très fortement positifs dans le même module GeneXpert. L'étude a consisté en un échantillon négatif traité dans le même module GeneXpert immédiatement après un échantillon positif au HPV 16, à concentration très élevée (suffisamment élevée pour dépasser 95 % des résultats obtenus à partir d'échantillons de patientes atteintes dans la population de l'utilisation prévue). Ce schéma d'analyse a été répété 20 fois sur deux modules GeneXpert, pour un total de 42 séries, qui ont donné 20 échantillons positifs et 22 échantillons négatifs. Les 20 échantillons positifs (tous) ont été correctement indiqués comme positifs au HPV 16 et les 22 échantillons négatifs (tous) ont été correctement indiqués comme négatifs au HPV.

22 Bibliographie

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189(1):12-19.
2. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Consulté le 4 janvier 2012.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet*. 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Consulter l'édition la plus récente.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Consulter l'édition la plus récente.)
8. Association internationale du transport aérien. Règlement sur les marchandises dangereuses, 48é édition. 2007.
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)).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012)(29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol*. 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques. Tutorials of Cytology*. 1974; 3rd Edition: 1.

23 Siège social 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

24 Assistance technique

Avant de contacter le support technique de Cepheid, recueillez 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 numéro d'étiquette de service de l'ordinateur

Support technique États-Unis

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

Support technique France

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

Les coordonnées de tous les bureaux du support technique de Cepheid sont disponibles sur notre site Web : www.cepheid.com/fr/support/contact-us.

25 Tableau des symboles

Symbole	Signification
REF	Numéro de référence
IVD	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Ne pas réutiliser
LOT	N° de lot
	Consulter la notice d'utilisation
	Mise en garde
	Fabricant
	Pays de fabrication
	Quantité suffisante pour <i>n</i> tests
CONTROL	Contrôle
	Date de péremption
	Marquage CE — Conformité européenne
	Limite de température
	Risques biologiques
	Avertissement
CH REP	Mandataire sis en Suisse
	Importateur
Country of Origin: Sweden	Pays d'origine : Suède
Country of Origin: USA	Pays d'origine : États-Unis



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

CH REP

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



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

CE IVD

26 Historique des révisions

Section	Description des modifications
Résumé et description	Suppression du contenu spécifique à l'UKCA.
Matériel fourni	Clarification de l'origine animale du stabilisateur protéique utilisé dans le produit.
Essai/réactif	Suppression du contenu spécifique à l'UKCA.
Risques chimiques	Suppression du contenu spécifique à l'UKCA.
Contrôle qualité	Correction d'une faute de frappe
Interprétation des résultats	La note qui suit le tableau 1 a été corrigée pour faire référence aux tests.
Performances cliniques	Suppression du contenu spécifique à l'UKCA dans le texte suivant le tableau 5. Mise à jour des tableaux 6, 7, 8, 9 et 10 pour les aligner sur le rapport d'étude clinique R082B révisé.
Spécificité analytique	Correction de la mise en forme du tableau 15.
Siège social de Cepheid	Suppression de l'adresse du siège européen.
Assistance technique	Suppression du contenu spécifique à l'UKCA.
Tableau des symboles	Ajout des symboles pour le pays d'origine : Suède et États-Unis d'Amérique. Mise à jour des symboles conformément à la norme EN ISO 15223:1-2021.