

REF 617007 NeuMoDx™ HPV Test Strip**R only**

ATTENTION : pour exportation aux États-Unis uniquement

IVD Pour diagnostic *in vitro*, utiliser les NeuMoDx 288 et NeuMoDx 96 Molecular SystemsVersion électronique disponible à l'adresse www.giagen.com/neumodx-ifu

Pour des instructions détaillées, se reporter au Manuel d'utilisation du NeuMoDx 288 Molecular System ; réf. 40600108

Pour des instructions détaillées, se reporter au Manuel d'utilisation du NeuMoDx 96 Molecular System ; réf. 40600317

UTILISATION PRÉVUE

Le NeuMoDx HPV Assay, qui s'effectue sur le NeuMoDx 96 Molecular System et le NeuMoDx 288 Molecular System (NeuMoDx System[s]), est un dosage de diagnostic *in vitro* d'amplification d'acides nucléiques rapide, automatisé, basé sur la PCR en temps réel conçu pour la détection qualitative de l'ADN des types à haut risque du papillomavirus humain (Human Papillomavirus, HPV) dans les échantillons cervicaux. Le test permet d'identifier spécifiquement HPV 16 et HPV 18, tout en détectant les autres types à haut risque (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 et 68) à des niveaux d'infection cliniquement significatifs. Les échantillons cervicaux pouvant être testés avec le NeuMoDx HPV Assay comprennent les échantillons cervicaux effectués à l'aide d'un dispositif de prélèvement de type brosse ou balai et conservés dans une cytologie en milieu liquide PreservCyt® (HOLOGIC) et SurePath (BD). Ce dosage est conçu pour être utilisé comme test de dépistage primaire chez les patientes d'au moins 21 ans qui présentent un risque de cancer ou de précancer du col de l'utérus afin de déterminer la nécessité de prescrire une coloscopie ou d'autres procédures de suivi, ainsi que comme test de triage pour les patientes dont le frottis cervico-utérin a montré la présence d'anomalies des cellules malpighiennes, c'est-à-dire atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US) ou lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL), afin de déterminer la nécessité d'une coloscopie ou d'autres procédures de suivi. Associé avec l'évaluation par le médecin des examens cytologiques antérieurs ainsi qu'avec les autres facteurs de risque et les recommandations professionnelles, le résultat peut être utilisé pour orienter la prise en charge des patientes.

Ce produit est destiné à l'usage des professionnels, tels que les techniciens et les laborantins formés aux procédures de diagnostic *in vitro* et aux techniques de biologie moléculaire.

RÉSUMÉ ET EXPLICATIONS

Le cancer du col de l'utérus et ses lésions précurseurs (néoplasies intraépithéliales cervicales [Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN]) sont causés par une infection persistante par un type à haut risque du papillomavirus humain (Human Papillomavirus, HPV).¹⁻³ Les HPV sont de petits virus à ADN double brin qui appartiennent à la famille des Papillomaviridae. La taille de leur génome circulaire est d'environ 7,9 kilobases. Plus de 100 types de HPV ont été identifiés, dont certains types de HPV, connus sous le nom de HPV à haut risque (HPV-HR), comme les HPV 16 et 18, sont associés à l'induction de lésions muqueuses pouvant connaître une progression maligne. Le génome viral contient des gènes précoces (Early, E) et tardifs (Late, L), qui codent les protéines nécessaires aux stades précoce et tardif du cycle de vie du HPV, respectivement. Les produits des gènes E6 et E7 des types HPV-HR ont des propriétés cancérogènes et sont nécessaires à la transformation maligne de la cellule hôte.⁴ La progression maligne est souvent associée avec l'intégration virale dans le génome de la cellule hôte.⁵ L'intégration entraîne l'interruption du génome viral dans une région qui peut s'étendre du cadre de lecture ouvert E1 au cadre de lecture ouvert L1.⁶ Cela peut avoir des conséquences sur l'amplification de l'ADN viral par PCR dans ces régions. Étant donné que non seulement l'initiation, mais aussi la conservation du phénotype transformé dépend de l'expression continue des oncoprotéines virales, la région virale E6/E7 est invariablement retenue dans les génomes viraux intégrés dans les cancers du col de l'utérus.^{6,7,8}

Le cancer du col de l'utérus est une complication rare de l'infection par HPV ; le risque à vie d'une infection par un HPV-HR est d'environ 80 % et la grande majorité des infections sont éliminées par le système immunitaire sans entraîner de lésions⁹. Généralement, les lésions CIN régressent après l'élimination de l'infection par HPV¹⁰.

Le test de dépistage de l'ADN de HPV offre une meilleure protection contre le cancer du col de l'utérus et ses lésions CIN précurseurs par rapport à l'analyse cytomorphologique (c'est-à-dire le frottis cervico-utérin) dans les échantillons cervicaux pour le dépistage primaire chez les patientes d'au moins 30 ans et pour le triage chez les patientes d'au moins 21 ans dont la cytologie cervicale indique la présence d'ASC-US ou de LSIL¹¹⁻¹⁵. Le dépistage primaire des lésions cervicales basé sur HPV est appliqué dans plusieurs pays dans le monde et des recommandations internationales concernant les conditions à remplir par les tests de l'ADN de HPV ont été publiées¹⁶. Le NeuMoDx HPV Assay cible une région conservée dans le gène E7 du génome de HPV, évitant ainsi les résultats faux négatifs potentiels suite à l'intégration virale dans le génome de l'hôte.

PRINCIPES DE LA PROCÉDURE

Le NeuMoDx HPV Assay combine l'extraction, l'amplification et la détection automatisées de l'ADN par PCR en temps réel. Les échantillons cervicaux sont collectés dans une solution de cytologie liquide puis transférés dans un tube à échantillon secondaire compatible, muni d'un code-barres et placé sur le NeuMoDx System. Le NeuMoDx System aspire automatiquement une aliquote de l'échantillon pour le mélanger avec le NeuMoDx Lysis Buffer 2 et les agents contenus dans la NeuMoDx Extraction Plate pour lancer le traitement. Le NeuMoDx System assure l'automatisation et l'intégration de l'extraction et de la concentration de l'ADN, de la préparation des réactifs et de l'amplification/détection des acides nucléiques des séquences cibles à l'aide de la PCR en temps réel. L'ADN de β -globine (β G), qui est présent dans chaque échantillon effectué correctement, sert de contrôle endogène des processus de traitement des échantillons et permet de détecter la présence de substances inhibitrices et de problèmes liés au système, au processus ou aux réactifs. Aucune intervention de l'opérateur n'est requise après le chargement de l'échantillon et des consommables sur le NeuMoDx System.

Le NeuMoDx System assure automatiquement la lyse, l'extraction de l'ADN et l'élimination des inhibiteurs. Les acides nucléiques libérés sont capturés par des particules paramagnétiques. Ces particules, sur lesquelles est fixé l'acide nucléique, sont chargées dans la NeuMoDx Cartridge où les éléments non fixés sont éliminés par rinçage avec le NeuMoDx Wash Reagent. L'ADN fixé est ensuite élué à l'aide de NeuMoDx Release Reagent. Le NeuMoDx System utilise l'ADN élué pour réhydrater les réactifs d'amplification NeuDry™ exclusifs contenant tous les composants nécessaires à 40 cycles d'amplification des 15 HPV cibles (si présents) et de la séquence cible de la β -globine. Cela permet l'amplification et la détection simultanées des séquences d'ADN des cibles et du contrôle. Après reconstitution des réactifs de PCR déshydratés, le NeuMoDx System transfère le mélange prêt pour la PCR dans une chambre de PCR (une par échantillon) de la NeuMoDx Cartridge. L'amplification et la détection des séquences du contrôle et des cibles (si elles sont présentes) se déroulent dans la chambre de PCR. La NeuMoDx Cartridge est conçue pour contenir l'amplicon issu de la PCR, éliminant pratiquement tout risque de contamination après l'amplification.

Les cibles amplifiées sont détectées en temps réel grâce à l'hydrolyse de sondes (un processus communément appelé « chimie TaqMan® ») constituées de molécules oligonucléotidiques fluorogènes spécifiques des amplicons de leurs cibles respectives. Les sondes TaqMan comportent un fluorophore lié par liaison covalente à l'extrémité 5' de la sonde oligonucléotidique et un quencher à l'extrémité 3'. Tant que la sonde est intacte, le fluorophore et le quencher sont à proximité l'un de l'autre, entraînant l'extinction par le quencher de la fluorescence émise par le fluorophore par transfert d'énergie entre molécules fluorescentes (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

Les sondes TaqMan sont conçues pour s'hybrider dans une région d'ADN amplifiée par un ensemble spécifique d'amorces. Au moment où la Taq ADN polymérase étend l'amorce et synthétise le nouveau brin, l'activité de l'exonucléase dans le sens 5' vers 3' de la Taq ADN polymérase dégrade la sonde qui s'est renaturée sur la matrice. La dégradation de la sonde libère le fluorophore et met fin à sa proximité avec le quencher, supprimant l'extinction due au FRET et permettant la détection du fluorophore. Le signal de fluorescence généré, qui est détecté dans lethermocycleur de PCR du NeuMoDx System est directement proportionnel au fluorophore libéré et peut être corrélé à la quantité de cible présente.

Une sonde TaqMan marquée avec un fluorophore en 5' et un quencher non fluorescent en 3' est utilisée pour détecter HPV 16 (470/510 nm), HPV 18 (625/660 nm) et les autres types de HPV à haut risque (HR) (« HPV Other » [Autre HPV] ; 530/555 nm). Pour la détection de la β -globine, la sonde TaqMan est marquée avec un autre colorant fluorescent (585/610 nm) en 5' et un quencher non fluorescent en 3'. Le logiciel du NeuMoDx System contrôle le signal fluorescent émis par les sondes TaqMan à la fin de chaque cycle d'amplification. Une fois l'amplification terminée, le logiciel du NeuMoDx System analyse les données et rapporte un résultat (POSITIVE [Positif] / NEGATIVE [Négatif] / INDETERMINATE [Indéterminé] / UNRESOLVED [Non résolu] / NO RESULT [Aucun résultat]).

RÉACTIFS/CONSOMMABLES

Matériel fourni

RÉF.	Contenu	Unités par paquet	Tests par unité	Tests par paquet
617007	NeuMoDx HPV Test Strip Réactifs de PCR déshydratés contenant la sonde et les amorces TaqMan® spécifiques au HPV et à la β G	6	16	96

Matériel nécessaire, mais non fourni (disponible séparément auprès de NeuMoDx)

RÉF.	Contenu
100200	NeuMoDx Extraction Plate Particules paramagnétiques, enzyme lytique et contrôle de β G déshydratés
400500	NeuMoDx Lysis Buffer 2
401600	NeuMoDx Viral Lysis Buffer*
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
100100	NeuMoDx Cartridge
235903	Pointes Hamilton® CO-RE / CO-RE II (300 μl) avec filtres
235905	Pointes Hamilton CO-RE / CO-RE II (1000 μl) avec filtres

*Obligatoire pour traiter les échantillons pré-traités SurePath

Instruments requis

NeuMoDx 288 Molecular System [RÉF 500100] ou **NeuMoDx 96 Molecular System** [RÉF 500200]

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

- La NeuMoDx HPV Test Strip est destinée à une utilisation pour le diagnostic *in vitro* avec les NeuMoDx Systems uniquement.
- Ne pas utiliser les réactifs ou les consommables après la date de péremption indiquée.
- Ne pas utiliser les réactifs si le sceau de sécurité est brisé ou si l'emballage est endommagé à réception.

- Ne pas utiliser de réactifs ou de consommables si l'enveloppe protectrice est ouverte ou brisée à réception.
- Le volume d'échantillon minimal des aliquotes secondaires dépend de la taille du tube et du porte-tubes à échantillon telle que définie ci-dessous. Tout volume inférieur au minimum spécifié peut entraîner l'erreur suivante : « Quantity Not Sufficient » (Quantité insuffisante).
- L'utilisation d'échantillons conservés à des températures inappropriées ou plus longtemps que les durées de stockage spécifiées peut entraîner des résultats non valides ou erronés.
- Seuls les échantillons SurePath pré-traités avec le tampon de lyse viral peuvent être utilisés sur les NeuMoDx Molecular Systems. Les échantillons non dilués peuvent donner des résultats non valides ou non optimaux.
- Il a été observé jusqu'à 20 % d'évaporation de l'échantillon dans les études de validation réalisées pour évaluer la stabilité de l'échantillon à bord du système à cause de la grande volatilité du milieu de collecte PreservCyt. Cela ne devrait pas affecter négativement les résultats des échantillons, mais il faut en tenir compte lors de la préparation des échantillons en cas de traitement différé. Aucune évaporation significative n'a été observée avec les échantillons SurePath pré-traités.
- Éviter la contamination de tous les réactifs et consommables par des microbes ou une désoxyribonucléase (ADNase). L'utilisation de pipettes de transfert jetables, stériles et exemptes d'ADNase est recommandée en cas d'utilisation de tubes secondaires. Utiliser une nouvelle pipette pour chaque échantillon.
- Afin d'éviter la contamination, ne pas manipuler ou démonter la NeuMoDx Cartridge après amplification. Ne jamais récupérer de NeuMoDx Cartridges dans le récipient pour déchets à risque biologique (NeuMoDx 288 Molecular System) ni dans la poubelle pour déchets à risque biologique (NeuMoDx 96 Molecular System). La NeuMoDx Cartridge est conçue de façon à empêcher la contamination.
- Dans le cas où des tests de PCR à tube ouvert sont également effectués par le laboratoire, prendre des précautions pour s'assurer que la NeuMoDx HPV Test Strip, les consommables et les réactifs supplémentaires nécessaires pour le test, l'équipement de protection individuelle, comme les gants et les blouses, et le NeuMoDx System ne sont pas contaminés.
- Des gants en nitrile sans poudre propres doivent être enfilés avant la manipulation des réactifs et consommables NeuMoDx. Prendre des précautions pour éviter de toucher la surface supérieure de la NeuMoDx Cartridge, la surface d'aluminium de la NeuMoDx HPV Test Strip et de la NeuMoDx Extraction Plate ou la surface supérieure du NeuMoDx Lysis Buffer 2. Manipuler les consommables et les réactifs en touchant uniquement les surfaces latérales.
- Les fiches de données de sécurité (FDS) sont fournies pour chaque réactif (le cas échéant) sur www.qiagen.com/neumodx-ifu.
- Se laver les mains soigneusement après avoir réalisé le test.
- Ne pas pipetter à la bouche. Ne pas fumer, manger ou boire dans les zones de manipulation des échantillons ou des réactifs.
- Toujours manipuler les échantillons comme s'ils étaient infectieux et conformément aux procédures de sécurité des laboratoires, telles que mentionnées dans *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁷ (Sécurité biologique au sein des laboratoires d'analyses microbiologiques et biomédicales) et dans le document du CLSI M29-A4.¹⁸
- Jeter les réactifs inutilisés et les déchets conformément aux réglementations en vigueur (nationales, fédérales, locales, de la province et de l'État).
- Ne pas réutiliser.

STOCKAGE, MANIPULATION ET STABILITÉ DU PRODUIT

- Les NeuMoDx HPV Test Strips sont stables dans leur emballage primaire jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette lorsqu'elles sont conservées entre 15 et 23 °C.
- Ne pas recharger de produit de test précédemment chargé dans *un autre* NeuMoDx System.
- Une fois chargée, la NeuMoDx HPV Test Strip peut rester à bord du NeuMoDx System pendant 14 jours. Le logiciel suit la durée de vie restante des bandelettes de test chargées et l'indique à l'utilisateur en temps réel. Le système invite l'utilisateur à retirer toute bandelette de test dont l'utilisation a dépassé la durée autorisée.

COLLECTE, MANIPULATION, STOCKAGE ET TRANSPORT DES ÉCHANTILLONS

1. Le NeuMoDx HPV Assay est conçu pour une utilisation avec des échantillons provenant d'échantillons cervicaux. Le milieu de collecte validé pour les échantillons cervicaux est PreservCyt et SurePath. Respectez les consignes du fabricant du dispositif d'échantillon pour la préparation et le stockage.
2. Les échantillons SurePath doivent être pré-traités avant l'utilisation selon les instructions spécifiques ci-dessous.
3. **Les échantillons réfrigérés doivent être amenés à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant leur traitement afin de garantir les performances du système.**
4. Après leur préparation, les échantillons cervicaux peuvent être stockés sur le NeuMoDx System pour une durée maximale de 24 heures avant leur traitement. Pour une durée plus longue, il est recommandé de stocker les échantillons dans les conditions suivantes :
Échantillons cervicaux dans **PreservCyt** :
 - a. Pendant un maximum de 6 semaines après l'échantillonnage entre 15 et 25 °C
 - b. Pendant un maximum de 3 mois après l'échantillonnage entre 2 et 8 °C
 - c. Pendant un maximum de 8 ans à -80 °C. Si les échantillons sont congelés, ils doivent être décongelés à température ambiante (15-30 °C) et vortexés pour obtenir des échantillons homogènes.

Échantillons cervicaux dans **SurePath** :

- a. Pendant un maximum de 30 jours après l'échantillonnage entre 2 et 30 °C
 - b. Pendant un maximum de 180 jours après l'échantillonnage entre 2 et 8 °C
 - c. Pendant un maximum de 180 jours à -20 °C. Si les échantillons sont congelés, ils doivent être décongelés à température ambiante (15–30 °C) et vortexés pour obtenir des échantillons homogènes.
5. En cas de transport, les échantillons doivent être emballés et étiquetés conformément à la réglementation nationale et/ou internationale en vigueur.
 6. Étiqueter clairement les échantillons et indiquer ceux qui sont destinés à un test de HPV.

MODE D'EMPLOI

Préparation du test - PRESERVCYT

1. Appliquer une étiquette code-barres pour échantillon sur un tube à échantillon compatible avec le NeuMoDx System.
2. Placer le tube identifié par code-barres dans un porte-tubes à échantillon et veiller à ce que le bouchon soit retiré avant le chargement sur le NeuMoDx System.
3. Aliquoter l'échantillon conformément aux volumes indiqués ci-dessous pour les échantillons **PreservCyt** :
 - Porte-tubes à échantillon (32 tubes) : 11 à 14 mm de diamètre et 60 à 120 mm de hauteur ; volume de remplissage minimal = 400 µl
 - Porte-tubes à échantillon (24 tubes) : 14,5 à 18 mm de diamètre et 60 à 120 mm de hauteur ; volume de remplissage minimal = 850 µl
 - Porte-tubes à échantillon faible volume (32 tubes) : tube de microcentrifugation de 1,5 ml à fond conique ; volume de remplissage minimal = 250 µl

Préparation du test - SUREPATH

1. Pré-traiter l'échantillon SurePath avec un volume 1:1 de NeuMoDx Viral Lysis Buffer et bien mélanger. Utiliser un volume approprié pour respecter le volume d'échantillon minimal défini ci-dessous.
2. Incuber à 90 °C pendant 20 minutes puis équilibrer à température ambiante avant de poursuivre.
3. Appliquer une étiquette code-barres pour échantillon sur un tube à échantillon compatible avec le NeuMoDx System.
4. Placer le tube identifié par code-barres dans un porte-tubes à échantillon et veiller à ce que le bouchon soit retiré avant le chargement sur le NeuMoDx System.
5. Aliquoter l'échantillon conformément aux volumes indiqués ci-dessous pour les échantillons **SurePath** :
 - Porte-tubes à échantillon (32 tubes) : 11 à 14 mm de diamètre et 60 à 120 mm de hauteur ; volume de remplissage minimal = 450 µl
 - Porte-tubes à échantillon (24 tubes) : 14,5 à 18 mm de diamètre et 60 à 120 mm de hauteur ; volume de remplissage minimal = 800 µl
 - Porte-tubes à échantillon faible volume (32 tubes) : tube de microcentrifugation de 1,5 ml à fond conique ; volume de remplissage minimal = 300 µl

Fonctionnement du NeuMoDx System

Pour des instructions détaillées, se reporter aux manuels d'utilisation des NeuMoDx 288 et 96 Molecular Systems (réf. 40600108 et 40600317)

1. Charger la commande de test sur le NeuMoDx System en fonction du type d'échantillon souhaité.
 - Les échantillons PreservCyt sont testés en définissant l'échantillon comme « Cytology » (cytologie).
 - Les échantillons SurePath pré-traités sont testés en définissant l'échantillon comme « UserSpecified1 ».

S'il n'est pas défini dans la commande de test, le type d'échantillon PreservCyt sera utilisé par défaut.

2. Remplir un ou plusieurs supports de bandelettes de test pour NeuMoDx System avec une ou plusieurs NeuMoDx HPV Test Strips et utiliser l'écran tactile pour charger le ou les supports de bandelettes de test dans le NeuMoDx System.
3. Le cas échéant, à l'invite du logiciel du NeuMoDx System, ajouter les consommables nécessaires dans les supports de consommables du NeuMoDx System et utiliser l'écran tactile pour charger le ou les supports dans le NeuMoDx System.
4. Le cas échéant, à l'invite du logiciel du NeuMoDx System, remplacer le NeuMoDx Wash Reagent et le NeuMoDx Release Reagent, vider les déchets d'amorçage, le récipient pour déchets à risque biologique (NeuMoDx 288 Molecular System uniquement), la poubelle pour pointes à risque biologique (NeuMoDx 96 Molecular System uniquement) ou la poubelle pour déchets à risque biologique (NeuMoDx 96 Molecular System uniquement).
5. Charger le ou les tubes à échantillon sur un porte-tubes à échantillon et veiller à ce que les bouchons aient été retirés de tous les tubes.
6. Placer le ou les porte-tubes à échantillon sur la tablette du chargeur automatique et utiliser l'écran tactile pour les charger dans le NeuMoDx System. Cela déclenche le traitement des échantillons chargés pour les tests identifiés, à condition qu'une commande de test valide soit présente dans le système.

LIMITATIONS

1. La NeuMoDx HPV Test Strip peut uniquement être utilisée sur les NeuMoDx Systems.
2. Les performances de la NeuMoDx HPV Test Strip ont été évaluées pour une utilisation avec des échantillons obtenus à partir d'échantillons cervicaux (frottis) dans PreservCyt, SurePath ou un milieu de cytologie équivalent. L'utilisation de la NeuMoDx HPV Test Strip avec d'autres sources n'a pas été évaluée et les caractéristiques de performances pour d'autres types d'échantillons ou milieu de collecte sont inconnues.
3. Seuls les échantillons SurePath pré-traités avec le tampon de lyse viral peuvent être utilisés sur les NeuMoDx Molecular Systems. Les échantillons non dilués peuvent donner des résultats non valides ou non optimaux.
4. La détection de HPV dépendant de la quantité de tissu présent dans l'échantillon, l'obtention de résultats fiables exige que la collecte, la manipulation et le stockage des échantillons soient effectués de façon appropriée.
5. Une collecte, manipulation ou conservation inappropriée des échantillons, ainsi qu'une erreur technique ou une confusion entre les tubes à échantillons, peut entraîner l'obtention de résultats erronés. En outre, des faux négatifs peuvent être obtenus lorsque le nombre de particules virales dans l'échantillon est inférieur à la limite de détection du NeuMoDx HPV Assay.
6. L'utilisation du NeuMoDx System est limitée au personnel formé à son utilisation.
7. Si les cibles du HPV et la cible de la β -globine ne sont pas amplifiées, un résultat non valide (Indeterminate [Indéterminé], No Result [Aucun résultat] ou Unresolved [Non résolu]) est rapporté et le test doit être répété.
8. Un résultat positif n'indique pas nécessairement la présence de HPV viable. Mais la présence d'ADN de HPV doit donner un résultat positif.
9. Les délétions ou les mutations dans les régions conservées ciblées par le NeuMoDx HPV Assay peuvent affecter la détection et entraîner un résultat erroné.
10. Les résultats du NeuMoDx HPV Assay doivent être utilisés en complément des observations cliniques et des autres informations à la disposition du médecin.
11. Il est recommandé d'observer les bonnes pratiques de laboratoire, comme le changement des gants entre chaque manipulation d'échantillons patient, afin d'éviter toute contamination.

TRAITEMENT DES RÉSULTATS

Les résultats disponibles peuvent être consultés ou imprimés à partir de l'onglet « Results » (Résultats) de la fenêtre Results (Résultats) sur l'écran tactile du NeuMoDx System. Les résultats du NeuMoDx HPV Assay sont générés automatiquement par le logiciel du NeuMoDx System à l'aide d'un algorithme de décision et des paramètres de traitement des résultats spécifiés dans le fichier de définition du test NeuMoDx HIV-1 (NeuMoDx HIV-1 Assay Definition File, HIV-1 ADF). Un résultat au NeuMoDx HPV Assay peut être rapporté comme Negative (Négatif), Positive (Positif), Indeterminate (IND, Indéterminé), No Result (NR, Aucun résultat) ou Unresolved (UNR, Non résolu) en fonction du statut d'amplification des cibles et du contrôle des processus de traitement des échantillons. Les résultats sont rapportés en fonction de l'algorithme décisionnel de l'ADF, qui est résumé dans le *tableau 1* ci-dessous.

Les seuils Ct pour chacune des cibles ont été établis et sont présentés dans le *tableau 2* ci-dessous pour correspondre à la pertinence clinique du dosage. Il peut y avoir des scénarios dans lesquels une courbe d'amplification cible est observée, mais un résultat négatif est signalé. Ce rapport correspond au traitement des résultats et aux critères de seuil validés par NeuMoDx.

Les résultats donnés par le NeuMoDx HPV Test doivent être évalués par un médecin dans le contexte d'autres résultats.

Tableau 1. Résumé de l'algorithme décisionnel HPV Assay

RÉSULTAT	HPV16	HPV18	Autre HPV	CONTRÔLE DES PROCESSUS (BG)
POSITIVE (POSITIF)	AMPLIFIED (AMPLIFIÉ)	N/A (S.o.) [^]	N/A (S.o.) [^]	N/A (S.o.) [^]
POSITIVE (POSITIF)	N/A (S.o.) [^]	AMPLIFIED (AMPLIFIÉ)	N/A (S.o.) [^]	N/A (S.o.) [^]
POSITIVE (POSITIF)	N/A (S.o.) [^]	N/A (S.o.) [^]	AMPLIFIED (AMPLIFIÉ)	N/A (S.o.) [^]
NEGATIVE (NÉGATIF)	NOT AMPLIFIED (NON AMPLIFIÉ)	NOT AMPLIFIED (NON AMPLIFIÉ)	NOT AMPLIFIED (NON AMPLIFIÉ)	AMPLIFIED (AMPLIFIÉ)
IND (Indéterminé)	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Completed (Non amplifié, erreur système détectée, traitement des échantillons terminé)			
IND/NR* (Indéterminé/aucun résultat)	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Non amplifié, erreur système détectée, traitement des échantillons abandonné)			
UNR (Non résolu)	NOT AMPLIFIED, No System Errors Noted (NON AMPLIFIÉ, pas d'erreurs système constatées)			

* L'indicateur d'erreur No Result (Aucun résultat) est rapporté uniquement dans les versions 1.8 et ultérieures du logiciel NeuMoDx System.

[^] N/A (S.o.) = Not Applicable (Sans objet)

Tableau 2. Valeurs seuil Ct pour les résultats positifs

RÉSULTAT	HPV16	HPV18	Autre HPV	CONTRÔLE DES PROCESSUS (βG)
POSITIVE (POSITIF)	33	33	30	S.o.*

* N/A (S.o.) = Not Applicable (Sans objet)

Contrôle de la qualité

Les réglementations locales spécifient normalement que le laboratoire a la responsabilité d'exécuter des procédures de contrôle permettant de vérifier l'exactitude et la précision de l'ensemble du processus d'analyse et qu'il doit établir le nombre, le type et la fréquence des tests de matériaux de contrôle en respectant les spécifications de performances approuvées pour un système de tests homologué et non modifié.

Contrôles (externes) définis par l'utilisateur

- Des contrôles définis par l'utilisateur appropriés doivent être choisis et validés par le laboratoire, conformément aux directives locales. Noter que les contrôles définis par l'utilisateur doivent suivre les mêmes spécifications de volume minimal que les échantillons cliniques indiqués précédemment en fonction de la taille du porte-tubes à échantillon.
- Lors du traitement des contrôles définis par l'utilisateur, placer les contrôles étiquetés dans un porte-tubes à échantillon et utiliser l'écran tactile pour charger le porte-tubes dans le NeuMoDx System depuis la tablette du chargeur automatique. Une fois les contrôles définis, le NeuMoDx System reconnaît leur code-barres et déclenche leur traitement.
- Il est recommandé que les utilisateurs procèdent toutes les 24 heures au traitement d'un jeu de contrôles positifs et négatifs définis par l'utilisateur.
- Un résultat de test positif rapporté pour un échantillon de contrôle négatif défini par l'utilisateur peut indiquer un problème de contamination de l'échantillon. Reportez-vous au *Manuel d'utilisation du NeuMoDx 288 ou 96 Molecular System* pour des conseils de résolution des problèmes.
- Un résultat négatif rapporté pour un échantillon de contrôle positif défini par l'utilisateur peut indiquer qu'il y a un problème avec un réactif ou avec le NeuMoDx System. Reportez-vous au *Manuel d'utilisation du NeuMoDx 288 ou 96 Molecular System* pour des conseils de résolution des problèmes.

Contrôle (interne) des processus de traitement de l'échantillon

La β-globine (βG) est utilisée comme contrôle interne endogène, puisqu'elle est présente dans les frottis cervico-utérins collectés correctement. La cible de βG subit tout le processus d'extraction des acides nucléiques et de l'amplification par PCR en temps réel avec chaque échantillon, tout en permettant de contrôler la qualité des échantillons. Les amorces et la sonde spécifiques à la βG sont incluses dans chaque NeuMoDx HPV Test Strip avec les amorces et sondes pour les cibles de la HPV multiples, ce qui permet de détecter la présence de βG et des ADN des HPV cibles (s'ils sont présents) grâce à la PCR multiplex. La détection de l'amplification de βG permet au logiciel du NeuMoDx System de contrôler l'efficacité des processus de collecte des échantillons, d'extraction de l'ADN et de son amplification par PCR.

Contrôles des NeuMoDx System(s)

Les NeuMoDx System(s) effectuent divers contrôles internes d'instrument, comme indiqué ci-dessous :

- Avant la PCR, le NeuMoDx System effectue automatiquement un « FILL CHECK » (VÉRIFICATION DU REMPLISSAGE) pour vérifier que la chambre de PCR est remplie de solution et contient une quantité appropriée de sonde fluorescente.
- Le logiciel du NeuMoDx System surveille en permanence les capteurs et actionneurs intégrés pour garantir un fonctionnement sûr et efficace du System.
- Plusieurs modes de récupération des erreurs de liquides sont implémentés par une surveillance active des opérations d'aspiration et de distribution pour assurer que le System peut soit terminer le traitement de tous les échantillons de façon sûre et efficace, soit fournir un code d'erreur approprié.
- Le NeuMoDx System est pourvu d'une capacité automatique Rerun (Réexécuter)/Repeat (Répéter) que l'utilisateur peut choisir de sélectionner pour s'assurer qu'un résultat INVALID (Non valide) est retraité automatiquement afin de réduire les délais de transmission des résultats.

Résultats non valides

Si un NeuMoDx HPV Assay effectué sur le NeuMoDx System échoue à produire un résultat valide, ce résultat est rapporté comme Indeterminate (IND, Indéterminé), Unresolved (UNR, Non résolu) ou No Result (NR, Aucun résultat) en fonction du type d'erreur survenue.

Un résultat IND (Indéterminé) est rapporté si une erreur du NeuMoDx System est détectée pendant le traitement des échantillons. Dans le cas d'un résultat IND (Indéterminé), une répétition du test est recommandée.

Un résultat UNR (Non résolu) est rapporté si aucune amplification valide de l'ADN de HPV ou de βG n'est détectée, ce qui indique une possible défaillance des réactifs ou la présence d'inhibiteurs. En cas de résultat UNR (Non résolu), une répétition du test est recommandée avant toute chose. Si la répétition du test échoue, il est possible d'utiliser un échantillon dilué afin d'atténuer les effets de toute inhibition éventuelle.

Un résultat NR (Aucun résultat) est rapporté si le traitement des échantillons échoue suite à une erreur système. Si un résultat NR (Aucun résultat) est rapporté, une répétition du test est recommandée. Cet indicateur d'erreur est rapporté uniquement dans les versions 1.8 et ultérieures du logiciel NeuMoDx. Dans les versions précédentes du logiciel, cette erreur est rapportée comme IND (Indéterminé).

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES

Sensibilité analytique

La limite de détection (Limit of Detection, LoD) a été déterminée à l'aide d'une dilution en série d'un facteur 3 de gBlocks (c'est-à-dire des blocs d'ADN génomique double brin) contenant la région de l'amplicon de chacun des types de HPV ciblés (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 et 68) et de la β -globine. Chaque série de dilution à six niveaux a été préparée sur un fond de 2 000 ng/ml d'ADN humain (sauf pour la β -globine) et la concentration a été testée 45 fois. Les résultats de l'étude pour lesquels la LoD a été déterminée à l'aide d'une analyse du taux de succès de 95 % sont présentés dans le *tableau 3* ci-dessous.

Tableau 3. Limite de détection (Limit of Detection, LoD) du NeuMoDx HPV Assay de 15 types de HPV-HR et du gène de la β -globine

Cible	Limite de détection (copies/ml)
HPV 16	8 230
HPV 18	2 743
HPV 31	24 691
HPV 33, 35, 39, 45, 51, 56, 66, 67	74 074
HPV 52, 58, 59	222 222
HPV 68	666 667
β -globine	74 074

Spécificité analytique

La spécificité analytique du NeuMoDx HPV Assay a été déterminée par rapport à l'ADN de génomes de HPV non ciblés (*tableau 4*) à 1×10^6 copies/ml et par rapport aux micro-organismes vaginaux potentiellement pathogènes indiqués dans le *tableau 5* à 1×10^6 UFC/ml ou 1×10^5 UFP/ml. Le dosage n'a montré de réactivité croisée ni avec les micro-organismes ni avec les types de HPV non ciblés 6, 11, 26, 30, 34, 53, 69, 73, 82 et 85. Des résultats positifs « HPV Other » (Autre HPV) ont été observés avec le HPV 70, probablement à cause de l'homologie élevée entre les séquences des types 39, 68 et 70. Une étude de dosage ultérieure a indiqué que ce type peut être détecté avec un nombre $\geq 4,12 \times 10^6$ copies/ml. Le HPV 70 est considéré comme probablement cancérigène sur la base d'études épidémiologiques, phylogénétiques et fonctionnelles.

Tableau 4. Types de HPV non ciblés évalués en termes de réactivité croisée

Génotypes de HPV non ciblés	
HPV 6	HPV 69
HPV 11	HPV 70
HPV 26	HPV 73
HPV 30	HPV 82
HPV 34	HPV 85
HPV 53	

Tableau 5. Micro-organismes évalués en termes de réactivité croisée

Micro-organisme		
Adénovirus*	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	Virus d'Epstein-Barr	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus agalactiae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Virus Herpes simplex 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	Virus Herpes simplex 2	<i>Staphylococcus faecalis</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Staphylococcus pyogenes</i>
Cytomégalovirus	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Treponema pallidum**</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	

* testé à 1×10^5 (DICT₅₀)/ml

**effectué par analyse *in silico*

Reproductibilité analytique

La reproductibilité analytique du NeuMoDx HPV Assay a été évaluée à partir des données utilisées dans l'étude de la limite de détection. Les échantillons ont été testés à 3 × LoD sur trois différents NeuMoDx Molecular Systems, un N288 et deux N96 Systems, à l'aide de trois lots différents de NeuMoDx HPV Test Strips. Les données ont montré une excellente reproductibilité globale, avec un CV maximal de 3,0 % pour chacun des génotypes testés, comme indiqué dans le *tableau 6*. De plus, ce jeu de données a été utilisé pour démontrer la reproductibilité entre les lots de réactifs et entre les systèmes, comme indiqué dans le *tableau 7*.

Tableau 6. Génotypes du hrHPV testés

Cible	Concentration de la cible	copies/ml	Taux de succès	CV global
β-globine	3 × LoD	222 222	100 % (45/45)	1,8 %
HPV 16		24 691	100 % (44/44)	1,3 %
HPV 18		8 230	100 % (45/45)	1,3 %
HPV 31		74 074	100 % (45/45)	1,3 %
HPV 33		222 222	100 % (45/45)	1,6 %
HPV 35		222 222	100 % (45/45)	0,8 %
HPV 39		222 222	100 % (45/45)	1,4 %
HPV 45		222 222	100 % (45/45)	1,5 %
HPV 51		222 222	100 % (45/45)	1,8 %
HPV 52		666 667	97,8 % (44/45)	3,0 %
HPV 56		222 222	100 % (45/45)	1,3 %
HPV 58		666 667	100 % (44/44)	2,4 %
HPV 59		666 667	100 % (45/45)	2,5 %
HPV 66		222 222	100 % (45/45)	1,8 %
HPV 67		222 222	100 % (45/45)	1,4 %
HPV 68		2 000 000	100 % (45/45)	2,9 %

Tableau 7. Reproductibilité entre les lots et entre les systèmes

Cible	CV de la variabilité entre lots			CV de variation entre systèmes		
	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Système 1 (N96)	Système 2 (N288)	Système 3 (N96)
β-globine	1,5 %	2,4 %	1,0 %	1,7 %	2,4 %	1,0 %
HPV 16	0,9 %	1,1 %	1,6 %	1,8 %	1,0 %	0,9 %
HPV 18	1,2 %	1,6 %	0,9 %	1,1 %	1,0 %	1,5 %
HPV 31	1,3 %	1,5 %	1,1 %	1,1 %	1,2 %	1,1 %
HPV 33	2,1 %	1,4 %	1,2 %	0,9 %	2,5 %	0,9 %
HPV 35	0,7 %	0,7 %	0,9 %	0,9 %	0,7 %	0,8 %
HPV 39	1,6 %	1,6 %	0,8 %	1,1 %	1,9 %	0,9 %
HPV 45	1,5 %	1,4 %	1,7 %	1,4 %	1,6 %	1,1 %
HPV 51	2,1 %	1,2 %	1,9 %	1,1 %	2,3 %	1,4 %
HPV 52	2,2 %	4,0 %	2,5 %	1,5 %	3,9 %	1,6 %
HPV 56	1,4 %	1,5 %	1,1 %	0,6 %	1,5 %	1,3 %
HPV 58	1,3 %	3,2 %	2,2 %	2,1 %	1,8 %	3,0 %
HPV 59	2,3 %	2,4 %	2,7 %	1,1 %	2,3 %	0,9 %
HPV 66	2,5 %	1,5 %	0,8 %	1,3 %	2,3 %	1,3 %
HPV 67	1,1 %	1,2 %	1,8 %	0,6 %	2,1 %	1,1 %
HPV 68	1,4 %	3,1 %	3,8 %	1,5 %	3,9 %	1,9 %

Substances interférentes

Des échantillons artificiels de PreservCyt ont été enrichis avec un baculovirus recombinant incorporant les régions de l'amplicon de HPV 16, 18, 51 et de la β -globine à 1 000 copies/ml et avec les substances listées dans le *tableau 8*. Aucune de ces substances n'a eu d'effet inhibiteur notable sur les performances du dosage.

Tableau 8. Substances potentiellement interférentes testées

	Substance	Concentration
Endogène	Sang total (humain)	1 % (V/V)
	Leucocytes	10 ⁶ cellules/ml
	Mucine	1 % (V/V)
Exogène	Douche vaginale	1 % (V/V)
	Crème antifongique	1 % (M/V)
	Spermicide	1 % (M/V)
	Lubrifiant vaginal	1 % (M/V)
	Spray intime	1 % (V/V)
	Mousse contraceptive	1 % (M/V)

Stabilité embarquée des échantillons

Le contrôle de baculovirus recombinant contenant les cibles de la HPV 16, 18, 51 et de la β -globine a été enrichi à ~3x LOD cp/ml dans un milieu de collecte SurePath ou PreservCyt et traité avec le NeuMoDx HPV Assay. À la fin du traitement, tous les tubes à prélèvement positifs et négatifs sont restés sur la table de travail du système pendant 4, 8 et 24 heures puis testés de nouveau. Le résultat attendu pour tous ces instants était POSITIVE (Positif) pour tous les échantillons de cytologie dans lesquels avait été ajoutée une cible, et NEGATIVE (Négatif) (pour toutes les cibles) dans les échantillons de cytologie qui n'avaient pas fait l'objet de l'ajout d'une cible. Une concordance parfaite avec les résultats attendus a été observée à 24 heures, démontrant une stabilité embarquée de 24 heures pour le test avec le NeuMoDx HPV Assay. Les résultats sont résumés dans le *Tableau 9* ci-dessous. Les échantillons PreservCyt ont connu une évaporation jusqu'à 20 % quand ils étaient stockés dans le système pendant 24 heures, mais cela n'a pas affecté la détection des cibles au niveau testé.

Tableau 9. Synthèse des données sur la stabilité embarquée des échantillons

Stabilité embarquée des échantillons	Cible	PreservCyt		SurePath	
		T ₀	24 h	T ₀	24 h
		% de concordance	% de concordance	% de concordance	% de concordance
Ensemble positif	HPV 16	100 %	100 %	100 %	100 %
	HPV 18	100 %	100 %	100 %	100 %
	Autre HPV	100 %	100 %	100 %	100 %
	β-globine	100 %	100 %	100 %	100 %
Ensemble négatif	Négatif (β-globine uniquement)	100 %	100 %	100 %	100 %

Performances cliniques-Milieu de collecte PreservCyt

La sensibilité clinique et la spécificité du NeuMoDx HPV Assay pour les néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 2 ou supérieur (CIN2+) dans les échantillons cervicaux collectés dans PreservCyt ont été évaluées par une analyse de non-infériorité par rapport au dosage de référence (c.-à-d. HPV GP5+/6+-PCR-EIA à haut risque) conformément aux recommandations internationales concernant les conditions à remplir par les tests de HPV pour le dépistage du cancer du col de l'utérus.¹⁶ À l'aide d'un format d'étude de cas-contrôle, 67 échantillons ont été testés chez des patientes d'au moins 30 ans avec une lésion CIN2+ confirmée par histologie (c.-à-d. les cas ; *tableau 10*). Pour la spécificité clinique, les tests ont été réalisés sur 823 échantillons de cytologie collectés en milieu liquide provenant d'une population de dépistage de patientes présentant une cytologie normale sans preuve de lésion CIN2+ pendant 2 années de suivi (c.-à-d. les contrôles). Le taux de succès global du NeuMoDx HPV Assay était de 99,4 % (818/823), comme indiqué dans le *tableau 11*. La sensibilité clinique du NeuMoDx HPV Assay pour les lésions CIN2+, qui était de 92,5 % (62/67 ; IC 95 % 83,3–96,9), et la spécificité clinique pour les CIN2+, qui était de 95,6 % (782/818 ; IC 95 % 92,2–97,6), n'étaient pas inférieures à celles du dosage de référence GP5+/6+-PCR-EIA ($P=0,02$ et $P<0,0001$, respectivement).

Tableau 10. Résultats pour la sensibilité clinique des échantillons provenant de patientes d'au moins 30 ans avec une lésion CIN2+ confirmée

Test de référence	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NÉG	TOTAL
POS	61	2	63
NÉG	1	3	4
TOTAL	62	5	67
Sensibilité clinique du NeuMoDx HPV Assay : 92,5 % (IC 95 % 83,3–96,9)			

Tableau 11. Résultats pour la spécificité clinique des échantillons provenant de patientes avec une cytologie normale et sans lésion CIN2+ confirmée

Test de référence	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NÉG	TOTAL
POS	28	19	47
NÉG	8	763	771
TOTAL	36	782	818
Spécificité clinique du NeuMoDx HPV Assay : 95,6 % (IC 95 % 92,2-97,6)			

Pour les patientes de moins de 30 ans, 173 échantillons de cytologie en milieu liquide provenant de patientes examinées en clinique ambulatoire ont été testés. Le taux de succès du NeuMoDx HPV Assay était de 98,3 % (170/173) (tableau 12). Pour les lésions CIN3+, la sensibilité du NeuMoDx HPV Assay était de 91,1 % (41/45 ; IC 95 % 78,6–96,6) et sa spécificité était de 51,2 % (64/125 ; IC 95 % 42,5–60,0). Les valeurs de sensibilité et de spécificité relatives étaient de respectivement 1,03 et 1,10 par rapport au QIAScreen HPV PCR Test.

Tableau 12. Performances du NeuMoDx HPV Assay chez les patientes de moins de 30 ans stratifiées en fonction de l'histologie et du QIAScreen HPV PCR Test

Histologie	QIAScreen HPV PCR Test	NeuMoDx HPV Assay		
		NÉG	POS	TOTAL
<=CIN1	NÉG	53	1	54
	POS	6	43	49
	TOTAL	59	44	103
CIN2	NÉG	4	-	4
	POS	1	17	18
	TOTAL	5	17	22
CIN3+	NÉG	4	1	5
	POS	-	40	40
	TOTAL	4	41	45
GLOBALEMENT	NÉG	61	2	63
	POS	7	100	107
	TOTAL	68	102	170

Pour les patientes avec ASC-US ou LSIL, la sensibilité clinique pour les lésions CIN2+ était de 91,7 % (11/12 ; IC 95 % 58,7–98,8) et la spécificité clinique pour les CIN2+ était de 75,0 % (15/20 ; IC 95 % 52,2–89,2) (tableau 13).

Tableau 13. Performances du NeuMoDx HPV Assay chez les patientes avec cytologie ASC-US/LSIL stratifiées en fonction de l'histologie et du résultat au test de référence

Histologie	Dosage de référence	NeuMoDx HPV Assay		
		NÉG	POS	TOTAL
<=CIN1	NÉG	13	-	13
	POS	2	5	7
	TOTAL	15	5	20
CIN2	NÉG	-	-	-
	POS	-	6	6
	TOTAL	-	6	6
CIN3+	NÉG	1	-	1
	POS	-	5	5
	TOTAL	1	5	6
GLOBALEMENT	NÉG	14	-	14
	POS	2	16	18
	TOTAL	16	16	32

Performances cliniques-Milieu de collecte SurePath

La sensibilité et la spécificité cliniques du NeuMoDx HPV Assay pour la détection de lésions CIN2+ ont été déterminées avec 948 échantillons de frottis cervico-utérins prélevés dans le milieu de collecte SurePath à l'aide d'une conception d'étude de cas-contrôle. La sensibilité et la spécificité relatives aux lésions CIN2+ du NeuMoDx HPV Assay par rapport à un dosage de référence cliniquement validé (c.-à-d. dosage de risque de HPV) ont été déterminées sur la base de la méthode statistique d'un « test de score de non-infériorité ».

La sensibilité clinique a été déterminée avec 106 échantillons de femmes diagnostiquées avec un état de lésion CIN2+ confirmé histologiquement (c.-à-d. cas). L'âge moyen des femmes était de 38 (plage 30–58 ans). La sensibilité du NeuMoDx HPV Assay a été déterminée à 92,5 % (98/106 ; IC à 95 % : 85,6-96,2) et est égale à celle du dosage de référence du risque de HPV (tableau 14). La sensibilité relative du NeuMoDx HPV Assay par rapport au dosage de risque de HPV était de 1,00 avec une valeur du test de score de non-infériorité de $p=0,0009$.

La spécificité clinique a été déterminée d'après 842 échantillons de LBC prélevés (SurePath) dans la population dépistée de femmes ayant une cytologie normale et sans preuve de lésion CIN2+ dans les 2 ans après le suivi. L'âge moyen des femmes était de 43 (plage 30–59) ans et 98,6 % (935/948) des échantillons testés étaient valides. La spécificité du NeuMoDx HPV Assay était de 93,5 % (775/829 ; IC à 95 % : 91,6–95,0) et celle du dosage de référence du risque de HPV était de 91,9 % (762/829 ; IC à 95 % : 89,9-93,6) (tableau 15). La spécificité relative du NeuMoDx HPV Assay par rapport au dosage du risque de HPV était de 1,02 avec une valeur de test du score de non-infériorité de $P<0,0001$.

Tableau 14. Résultats de sensibilité clinique d'échantillons de femmes avec lésion CIN2+ confirmée dans le milieu de collecte SurePath

Test de référence	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NÉG	TOTAL
POS	97	1	98
NÉG	1	7	8
TOTAL	98	8	106
Sensibilité clinique du NeuMoDx HPV Assay : 92,5 % (IC 95 % 85,6-96,2)			

Tableau 15. Résultats pour la spécificité clinique des échantillons provenant de patientes avec une cytologie normale et sans lésion CIN2+ confirmée dans le milieu de collecte SurePath

Test de référence	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NÉG	TOTAL
POS	48	6	54
NÉG	19	756	775
TOTAL	67	775	842
Spécificité clinique du NeuMoDx HPV Assay : 93,5 % (IC 95 % 91,6-95,0)			

Reproductibilité clinique

La reproductibilité intralaboratoire et la concordance interlaboratoire du test sur des échantillons cliniques prélevés dans PreservCyt ont été évaluées d'après les recommandations internationales concernant les conditions à remplir par les tests de HPV pour le dépistage du cancer du col de l'utérus.¹⁶ La reproductibilité intralaboratoire pour des échantillons cervicaux pendant la durée de l'étude était de 96,0 % (484/504 ; IC 95 % 94,3–97,4) avec une valeur kappa (κ) de 0,90 (*tableau 16*). Les résultats de ces moments de tests ont été évalués pour déterminer leur concordance avec les résultats obtenus sur un site différent. La concordance interlaboratoire était de 96,4 % (486/504 ; IC 95 % 94,8–97,7) avec $\kappa=0,91$ et 94,4 % (476/504 ; IC 95 % 92,5–96,1) avec $\kappa=0,86$ pour le premier et deuxième moment de test, respectivement (*tableau 17*).

Tableau 16. Reproductibilité intralaboratoire du NeuMoDx HPV Assay dans le temps

Résultat de test 1 du NeuMoDx HPV Assay	Résultat de test 2 du NeuMoDx HPV Assay		
	NÉG	POS	TOTAL
NÉG	347	13	360
POS	7	137	144
TOTAL	354	150	504
Reproductibilité = 96,0 % (IC 95 % 94,3–97,4) ; $\kappa=0,90$			

Tableau 17. Concordance interlaboratoire du NeuMoDx HPV Assay

Test externe du NeuMoDx HPV Assay	NeuMoDx HPV Assay – Résultat de test interne 1			NeuMoDx HPV Assay – Résultat de test interne 2		
	NÉG	POS	TOTAL	NÉG	POS	TOTAL
NÉG	355	13	368	347	21	368
POS	5	131	136	7	129	136
TOTAL	360	144	504	354	150	504
Concordance de 96,4 % (IC 95 % 94,8–97,7) ; $\kappa=0,91$			Concordance de 94,4 % (IC 95 % 92,5–96,1) ; $\kappa=0,86$			

RÉFÉRENCES

1. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch F, Kummer J, Shah K, Snijders P, Peto J, Meijer C, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J.Pathol.* 1999;189(1):12-9.
2. Munoz N, Bosch F, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah K, Snijders P, Meijer C. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003;348(6):518-27.
3. Bosch F, Lorincz A, Munoz N, Meijer C, Shah K. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J.Clin.Pathol.* 2002;55(4):244-65.
4. Snijders P, Steenbergen R, Heideman D, Meijer C. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J.Pathol.* 2006;208(2):152-64.
5. Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, Kisseljov F, Durst M, Schneider A, von Knebel DM. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res.* 2008;68(1):307-13.
6. Kraus I, Driesch C, Vinokurova S, Hovig E, Schneider A, von Knebel D, Durst M. The majority of viral-cellular fusion transcripts in cervical carcinomas cotranscribe cellular sequences of known or predicted genes. *Cancer Res.* 2008;68(7):2514-22.
7. Horner S, DeFilippis R, Manuelidis L, DiMaio D. Repression of the human papillomavirus E6 gene initiates p53-dependent, telomerase-independent senescence and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. *J.Virol.* 2004;78(8):4063-73.
8. Butz K, Ristriani T, Hengstermann A, Denk C, Scheffner M, Hoppe-Seyler F. siRNA targeting of the viral E6 oncogene efficiently kills human papillomavirus-positive cancer cells. *Oncogene* 2003;22(38):5938-45.
9. Baseman, J. G. & Koutsky, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 32 (Suppl. 1), S16–S24 (2005).
10. Nobbenhuis M, Helmerhorst T, van den Brule A, Rozendaal L, Voorhorst F, Bezemer P, Verheijen R, Meijer C. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet.* 2001;358(9295):1782-1783.
11. Rijkaart D, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade F, Bulkman N, Heideman D, Kenter G, Cuzick J, Snijders P, Meijer C. 2012. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 13:78–88.
12. Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri S, Jayant K, Muwonge R, Budukh A, Hingmire S, Malvi S, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar V, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw K. 2009. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N. Engl. J. Med.* 360:1385–1394
13. Cubie H, Cuschieri K, Understanding HPV tests and their appropriate applications, *Cytopathology* 24 (5) (2013) 289–308.
14. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer C, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J, Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer, *Vaccine* 30 (Suppl. 5) (2012) F88–99.
15. Arbyn M, Roelens J, Simoons C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions, *Cochrane Database Syst. Rev.* (3) (2013)
16. Meijer C, Berkhof J, Castle P, Hesselink A, Franco E, Ronco G, Arbyn M, Bosch F, Cuzick J, Dillner J, Heideman D, Snijders P. 2009. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int.J.Cancer* 124:516–520.
17. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.

MARQUES COMMERCIALES

NeuMoDx™ et NeuDry™ sont des marques commerciales de NeuMoDx Molecular, Inc.















Hamilton® est une marque déposée d'Hamilton Company.

PreservCyt® est une marque déposée de Hologic, Inc.

SurePath™ est une marque commerciale de Becton Dickinson (BD).

Tous les autres noms de produits, marques commerciales et marques déposées pouvant figurer dans ce document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

SYMBOLES

 Rx only	Sur ordonnance uniquement		Limite de température
	Fabricant		Ne pas réutiliser
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>		Contient des éléments suffisants pour <n> tests
	Représentant autorisé au sein de la Communauté européenne		Consulter le mode d'emploi
	Numéro de référence		Attention
	Code de lot		Risques biologiques
	À utiliser avant		Marquage CE



NeuMoDx Molecular, Inc.
1250 Eisenhower Place
Ann Arbor, MI 48108, USA

Promoteur (AUS) :
QIAGEN Pty Ltd
Level 2 Chadstone Place
1341 Dandenong Rd
Chadstone VIC 3148
Australie



Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands



Support technique / Pour obtenir de l'aide : support@qiagen.com

Brevet : www.neumodx.com/patents