

# Aptima™ HPV 16 18/45 Genotype Assay (Panther™ System)

Mode d'emploi  
Pour diagnostic *in vitro*  
Réservé à l'exportation hors des États-Unis

<b>Informations générales</b> .....	<b>2</b>
Usage prévu .....	2
Résumé et explication du test .....	2
Principe de la procédure .....	3
Résumé de la sécurité et des performances .....	3
Avertissements et précautions .....	4
Conditions de conservation et de manipulation des réactifs .....	6
Prélèvement et conservation des spécimens .....	7
<b>Panther System</b> .....	<b>9</b>
Réactifs et matériels fournis .....	9
Matériel requis, mais disponible séparément .....	11
Procédure de test du Panther System .....	12
Remarques concernant la procédure .....	14
<b>Procédures de contrôle de qualité</b> .....	<b>15</b>
<b>Interprétation des tests</b> .....	<b>17</b>
<b>Limites</b> .....	<b>18</b>
<b>Résultats escomptés avec le PantherSystem: prévalence du mRNA du HPV à haut risque</b> .....	<b>19</b>
<b>Performances du test avec le Panther System</b> .....	<b>20</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>50</b>
<b>Coordonnées et historique des révisions</b> .....	<b>51</b>

## Informations générales

### Usage prévu

Le test Aptima™ HPV 16 18/45 Genotype Assay (test de génotypage HPV 16, 18 45 d'Aptima) est un test *in vitro* d'amplification de l'acide nucléique pour la détection qualitative de l'ARN messager (mRNA) viral E6/E7 des papillomavirus humain (HPV) 16, 18, et 45 dans des échantillons cervicaux de femmes dont les résultats positifs étaient positifs au test Aptima HPV Assay. Le test de génotype HPV 16 18/45 d'Aptima différencie le HPV 16 du HPV 18 ou HPV 45, mais il ne différencie pas le HPV 18 du HPV 45.

Le test de génotype Aptima HPV 16 18/45 sert à tester les types d'échantillons suivants sur le Panther System : échantillons cervicaux prélevés en flacon de test ThinPrep™ Pap contenant la solution PreservCyt™ avant ou après traitement Pap, échantillons cervicaux prélevés avec le kit de prélèvement cervical et de transport Aptima ou échantillons cervicaux prélevés dans le liquide de conservation SurePath.

Le test de génotype HPV 16 18/45 est conçu pour le dépistage systématique du cancer du col de l'utérus. Les femmes qui présentent un test positif ou négatif au HPV de type 16, 18 ou 45 doivent être orientées ou suivies selon les directives médicales professionnelles, la conclusion du professionnel de santé dépendant du dépistage, des antécédents médicaux et des autres facteurs de risque pour évaluer le risque de dysplasie cervicale et de cancer.

### Résumé et explication du test

Le cancer du col de l'utérus est l'un des cancers les plus courants chez les femmes de tous les pays. Le virus HPV est l'agent étiologique responsable de plus de 99 % de tous les cancers du col de l'utérus.<sup>1,2,3</sup> Le HPV est un virus à ADN couramment transmis lors des rapports sexuels et comportant plus de 100 génotypes.<sup>1</sup>

Le génome viral du HPV est un DNA circulaire à double brin long d'environ 7900 paires de base. Ce génome présente huit cadres de lecture ouverts (open reading frames) qui se chevauchent. On dénombre six gènes précoces (E), deux gènes tardifs (L) et une longue région de contrôle non transcrite. Les gènes L1 et L2 codent les protéines principales et secondaires de la capsid. Les gènes précoces régulent la réplication du virus HPV. Les gènes E6 et E7 des génotypes de HPV à haut risque sont des oncogènes connus. Les protéines exprimées par le mRNA polycistronique E6/E7 altèrent les fonctions de la protéine du rétinoblastome et de la p53 cellulaire, ce qui entraîne une perturbation des points de contrôle du cycle cellulaire et une instabilité du génome cellulaire.<sup>1,4</sup>

14 génotypes de HPV sont considérés comme pathogènes ou à haut risque en ce qui concerne la progression d'une maladie du col de l'utérus.<sup>5</sup> Plusieurs études ont associé les génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 à la progression de la maladie.<sup>2,6,7</sup> Les femmes souffrant d'une infection persistante avec l'un de ces types présentent un risque accru de développer une dysplasie cervicale sévère ou un carcinome du col de l'utérus.<sup>5,8</sup>

Les études ont révélé que différents types de HPV à haut risque entraînent différents niveaux de risque de développer une dysplasie ou un carcinome du col de l'utérus. À l'échelle mondiale, les types 16, 18 et 45 de HPV sont associés à environ 80 % de l'ensemble des cancers invasifs du col de l'utérus.<sup>7,10</sup> Ces trois types sont observés dans 75 % de tous les carcinomes épidermoïdes, le type 16 représentant la majorité de ces infections, soit 85 %. Dans les adénocarcinomes, les types 16, 18 et 45 de HPV sont observés chez 80 à 94 % des cas, les types 18 et 45 correspondant à près de la moitié de ces infections.<sup>7,10</sup> La présence du type 18 de HPV dans le cancer du col de l'utérus précoce est apparemment associée à un pronostic défavorable.<sup>11</sup> Les types 18 et 45 de HPV ne sont pas suffisamment détectés dans le cas de lésions précancéreuses, ce qui peut être dû à la présence de lésions occultes du canal cervical inaccessible à l'examen colposcopique.<sup>12</sup> Chez les femmes infectées par les types 16 et/ou 18 de HPV, le risque cumulé de développer une maladie du col de l'utérus est 10 fois plus important par rapport au risque de développer une maladie due à d'autres types de HPV à haut risque.<sup>13,14,15</sup>

## Principe de la procédure

Le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay implique trois étapes principales qui se déroulent dans un tube unique : capture de cible ; amplification de la cible médiée par la transcription (Transcription-Mediated Amplification, TMA) ;<sup>16</sup> et détection des produits d'amplification (amplicons) par test de protection de l'hybridation (Hybridization Protection Assay, HPA).<sup>17</sup> Le test incorpore un contrôle interne (Internal Control, IC) qui permet de vérifier les étapes de capture de l'acide nucléique, d'amplification et de détection et de repérer d'éventuelles erreurs de l'opérateur ou de l'appareil.

Les échantillons sont collectés ou transférés dans un tube contenant du milieu pour transport d'échantillon (STM) qui lyse les cellules, libère le mRNA et l'empêche de se dégrader pendant la conservation. Lorsque le test Aptima HPV 16 18/45 Assay est effectué, le mRNA cible est isolé de l'échantillon au moyen d'oligomères de capture qui sont liés à des microparticules magnétiques. Les oligomères de capture contiennent les séquences complémentaires à des régions précises des molécules cibles du mRNA du HPV ainsi qu'une chaîne de résidus de déoxyadénosine. Lors de l'étape d'hybridation, les régions spécifiques de la séquence des oligomères de capture se fixent sur des régions précises des molécules cibles du mRNA du HPV. Le complexe oligomère de capture/cible est ensuite capturé à partir de la solution en ramenant la température de la réaction à température ambiante. Cette réduction de température permet à l'hybridation de se produire entre la région déoxyadénosine de l'oligomère de capture et les molécules poly-déoxythimidines liées par covalence aux particules magnétiques. Les microparticules, y compris les molécules cibles de mRNA du HPV capturées auxquelles elles sont liées, sont attirées sur la paroi du tube réactionnel par des aimants, et le surnageant est ensuite aspiré. Les particules sont lavées afin d'éliminer la matrice résiduelle de l'échantillon, qui peut contenir des inhibiteurs d'amplification.

Une fois la capture de cible terminée, le mRNA du HPV est amplifié via la TMA, une méthode d'amplification de l'acide nucléique basée sur la transcription qui utilise deux enzymes : la transcriptase inverse MMLV et la RNA polymérase T7. La transcriptase inverse sert à générer une copie du DNA de la séquence de mRNA cible contenant une séquence promoteur de RNA polymérase T7. La RNA polymérase T7 produit de multiples copies de l'amplicon du RNA à partir de la matrice de copie du DNA.

La détection de l'amplicon s'effectue au moyen du test HPA avec des sondes d'acide nucléique simple brin à marqueurs chimiluminescents qui sont complémentaires de l'amplicon. Les sondes d'acide nucléique marquées s'hybrident spécifiquement à l'amplicon. Le réactif de sélection différencie les sondes hybridées de celles qui ne le sont pas en désactivant le marqueur sur les sondes non hybridées. Lors de l'étape de détection, la lumière émise par les hybrides RNA-DNA marqués est mesurée en signaux de photons appelés unités relatives de lumière (Relative Light Units, RLU) dans un luminomètre. Les résultats finaux du test sont interprétés selon le calcul du rapport signal/seuil (S/CO) de l'analyte.

Un contrôle interne (IC) est ajouté à chaque réaction grâce au réactif de capture de cible. Le contrôle interne (IC) vérifie les étapes de capture de cible, d'amplification et de détection du test. Le test à double cinétique (Dual Kinetic Assay, DKA) est la méthode utilisée pour différencier les signaux HPV et le signal du contrôle interne.<sup>18</sup> Le contrôle interne (IC) et l'amplicon HPV 16 sont détectés à l'aide de sondes à émission lumineuse rapide (signal éclair). Le signal lié au contrôle interne (IC) dans chaque réaction est différencié du signal HPV 16 par la magnitude de l'émission lumineuse. Les amplicons spécifiques du HPV 18 et 45 sont détectés à l'aide de sondes dont les cinétiques d'émission lumineuse sont relativement plus lentes (signal brillant).

## Résumé de la sécurité et des performances

Le SSP (Résumé de la sécurité et des performances) est disponible dans la base de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed) ; il est lié aux identifiants du dispositif (UDI-DI de base). Pour trouver le SSP du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, reportez-vous à l'identifiant unique des dispositifs (IUD) de base : **54200455DIAGAPTHPVGTVK**.

## Avertissements et précautions

- A. Pour diagnostic *in vitro*.
- B. Réservé à un usage professionnel.
- C. Pour d'autres avertissements et précautions spécifiques liés aux appareils, reportez-vous au *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (manuel de l'opérateur du Panther/Panther Fusion System).

## Recommandations concernant les laboratoires

- D. N'utiliser que le matériel de laboratoire jetable fourni ou recommandé.
- E. Respecter les précautions de laboratoire habituelles. Il est interdit de manger, de boire ou de fumer dans les zones de travail signalées. Porter des gants jetables non poudrés, des lunettes de protection et une blouse de laboratoire pour manipuler les spécimens et les réactifs du kit. Lavez-vous bien les mains après avoir manipulé les échantillons et les réactifs du kit.
- F. **Avertissement : Substances irritantes et corrosives** : Évitez tout contact d'Auto Detect 2 avec la peau, les yeux et les muqueuses. En cas de contact de ce liquide avec la peau ou les yeux, lavez la zone affectée à l'eau. En cas de déversement de ce liquide, diluer le produit répandu à l'eau avant de l'essuyer.
- G. Les plans de travail, pipettes et autre matériel doivent être régulièrement décontaminés avec une solution d'hypochlorite de sodium dosée de 2,5% à 3,5% (0,35 M à 0,5 M). Se reporter à la *Procédure de test du Panther System* pour plus d'informations.

## Recommandations concernant les échantillons

- H. Maintenir des conditions de température appropriées pendant le transport et la conservation des échantillons afin de préserver leur intégrité. La stabilité des échantillons n'a pas été évaluée dans des conditions de transport et de conservation autres que celles qui ont été recommandées.
- I. Les dates de péremption figurant sur les kits et les tubes de collecte/transfert d'échantillon se rapportent au site de transfert, et non à l'établissement effectuant les tests. Les échantillons collectés/transférés avant ces dates de péremption sont valides pour des tests dans la mesure où ils ont été transférés et conservés conformément à la notice de test correspondante, même si ces dates de péremption sont dépassées depuis lors.
- J. Les échantillons peuvent présenter un risque infectieux. Respecter les précautions universelles pour réaliser ce test. Le responsable du laboratoire doit établir des procédures adaptées de manipulation et d'élimination des déchets. Seul le personnel ayant reçu une formation adéquate pour manipuler des substances infectieuses devra être autorisé à effectuer cette procédure de diagnostic.
- K. Évitez toute contamination croisée lors des étapes de manipulation des échantillons. Veillez à éviter tout contact entre les différents tubes d'échantillon et à ne pas passer au-dessus d'un récipient ouvert pour éliminer du matériel usagé. Changez de gants en cas de contact avec un échantillon.
- L. Dans certaines conditions, les liquides peuvent s'écouler des bouchons des tubes s'ils sont perforés. Se reporter à la *Procédure de test du Panther System* pour plus d'informations.
- M. Les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep et les échantillons prélevés avec le kit de collecte et de transport Aptima (CSCT) doivent être rejetés si un dispositif de prélèvement a été laissé dans un tube d'échantillon.
- N. Les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath doivent être rejetés si le flacon ne contient pas de dispositif de prélèvement.

## Recommandations concernant les tests

- O. Conservez les réactifs aux températures indiquées. Les résultats du test peuvent être affectés par l'utilisation de réactifs mal conservés.
- P. Éviter la contamination des réactifs par des microbes ou des ribonucléases.
- Q. N'utilisez pas ce kit après la date de péremption.
- R. Ne pas échanger, mélanger ou combiner les réactifs de test ou les calibrateurs issus de kits portant des numéros de lot différents.
- S. Les liquides pour tests Aptima et les réactifs Auto Detect ne font pas partie du lot de référence ; n'importe quel lot peut être utilisé.
- T. Il est nécessaire de mélanger soigneusement les réactifs du test pour obtenir des résultats précis.
- U. Des embouts de pipette munies de filtres hydrophobes doivent être utilisées.
- V. Certains réactifs de ce kit sont étiquetés avec des symboles de risque et de sécurité.

**Remarque:** La signalisation des risques reflète les classifications des fiches de données de sécurité (FDS) de l'UE. Pour obtenir des informations sur les mentions de danger spécifiques à votre région, consultez la FDS spécifique à la région dans la Safety Data Sheet Library (Bibliothèque des fiches de données de sécurité) à l'adresse [www.hologicds.com](http://www.hologicds.com). Pour plus d'informations sur les symboles, reportez-vous à la légende des symboles à l'adresse [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).

<b>Informations sur les dangers pour l'UE</b>	
	<p><b>Réactif de sélection</b>  <b>ACIDE BORIQUE 1 – 5 %</b></p> <p><b>AVERTISSEMENT</b>            H315 – Provoque une irritation cutanée.</p>
—	<p><b>Réactif de capture de cible</b>  <b>HEPES 5 À 10%</b>  <b>EDTA 1 – 5 %</b>  <b>HYDROXYDE DE LITHIUM, MONOHYDRATÉ 1 À 5 %</b></p> <p>—</p> <p>H412 – Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme            P273 – Éviter le rejet dans l'environnement            P280 – Porter un équipement de protection des yeux/du visage</p>
—	<p><b>Réactif d'amplification</b>  <b>HEPES 25 À 30%</b></p> <p>—</p> <p>H412 – Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme            P273 – Éviter le rejet dans l'environnement            P280 – Porter un équipement de protection des yeux/du visage</p>
—	<p><b>Réactif enzymatique</b>  <b>HEPES 1 À 5%</b></p> <p>—</p> <p>H412 – Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme            P273 – Éviter le rejet dans l'environnement            P280 – Porter un équipement de protection des yeux/du visage</p>

**Réactif sonde***SEL DE LAURYL SULFATE DE LITHIUM 35 – 40 %**ACIDE SUCCINIQUE 10 – 15 %**HYDROXYDE DE LITHIUM, MONOHYDRATE 10 – 15 %*

H412 – Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

P273 – Éviter le rejet dans l'environnement

P280 – Porter un équipement de protection des yeux/du visage

**Conditions de conservation et de manipulation des réactifs**

Ne pas utiliser les réactifs au-delà de la date de péremption indiquée sur les flacons. Voir ci-dessous pour des instructions de conservation supplémentaires.

A. Les réactifs suivants se conservent entre 2 °C et 8 °C (réfrigération) dès leur réception :

Réactif d'amplification du HPV 16 18/45

Réactif enzymatique du HPV 16 18/45

Réactif-sonde du HPV 16 18/45

Réactif de contrôle interne du HPV 16 18/45

Calibrateurs positifs du HPV 16 18/45 et calibrateurs négatifs du HPV 16 18/45

B. Les réactifs suivants sont conservés entre 15 °C et 30 °C (température ambiante) :

Solution de reconstitution de réactif d'amplification du HPV 16 18/45

Solution de reconstitution de réactif enzymatique du HPV 16 18/45

Solution de reconstitution de réactif-sonde du HPV 16 18/45

Réactif de capture de cible du HPV 16 18/45

Réactif de sélection du HPV 16 18/45

C. Après reconstitution, les réactifs suivants restent stables pendant 30 jours lorsqu'ils sont conservés entre 2 °C et 8 °C :

Réactif d'amplification du HPV 16 18/45

Réactif enzymatique du HPV 16 18/45

Réactif-sonde du HPV 16 18/45

D. La solution de réactif de capture de cible de travail (« Working Target Capture Reagent », wTCR) est stable pendant 30 jours lorsqu'elle est conservée entre 15 °C et 30 °C. Ne pas réfrigérer.

E. Jetez tout réactif reconstitué et wTCR non utilisé après de 30 jours ou après la date de péremption du lot de référence, si celle-ci survient avant.

F. Les réactifs du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sont stables pendant 72 heures cumulées lorsqu'ils sont intégrés dans le Panther System.

G. Le réactif-sonde et le réactif-sonde reconstitué sont photosensibles. Conservez les réactifs à l'abri de la lumière.

H. **Ne pas congeler les réactifs.**

## Prélèvement et conservation des spécimens

### A. Prélèvement et traitement des échantillons

#### *Échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep*

1. Prélevez des échantillons cervicaux dans des flacons ThinPrep Pap Test contenant une solution PreservCyt à l'aide des dispositifs de prélèvement de type balai ou brosse cytologique/spatule conformément aux instructions du fabricant.
2. Avant ou après le traitement avec le ThinPrep 5000 Processor, le ThinPrep 5000 Processor avec chargeur automatique ou le ThinPrep Genesis Processor, transférez 1 ml de l'échantillon cytologique en milieu liquide dans un tube de transfert d'échantillon Aptima, conformément à la notice du kit de transfert d'échantillon Aptima.

#### *Échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath*

1. Prélevez un échantillon cytologique en milieu liquide SurePath conformément aux instructions d'utilisation du SurePath Pap Test et/ou du PrepStain System.
2. Transférez l'échantillon cytologique en milieu liquide SurePath dans le tube de transfert de spécimen Aptima conformément aux instructions de la notice du kit de transfert d'échantillon Aptima.

#### *Échantillons de kit de collecte et de transport Aptima pour échantillon cervical*

Prélevez l'échantillon conformément au mode d'emploi du kit CSCT.

### B. Transport et conservation des échantillons avant le test

#### *Échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep*

1. Échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep entre 2 °C et 30 °C.
2. Les échantillons doivent être transférés dans un tube de transfert d'échantillon Aptima dans les 105 jours suivant le prélèvement.
3. Avant le transfert, les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep doivent être conservés entre 2 °C et 30 °C, avec un maximum de 30 jours à une température supérieure à 8 °C.
4. Les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep transférés dans un tube de transfert d'échantillon Aptima peuvent être conservés entre 2 °C et 30 °C pendant 60 jours maximum.
5. Si une durée de conservation supérieure est nécessaire, il est possible de conserver l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep en l'état ou l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep dilué dans un tube de transfert d'échantillon entre -20 °C et -70 °C pendant 24 mois maximum.

#### *Échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath*

1. Transportez les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath entre 2 °C et 25 °C.
2. Les échantillons doivent être transférés dans un tube de transfert d'échantillon Aptima dans les 7 jours suivant le prélèvement.
3. Avant le transfert, les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath doivent être conservés entre 2 °C et 25 °C.
4. Les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath transférés dans un tube de transfert d'échantillon Aptima peuvent être conservés entre 2 °C et 25 °C pendant 7 jours maximum.
5. Les échantillons SurePath transférés doivent être traités avec la solution de transfert Aptima avant de procéder à l'analyse réalisée avec le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Les échantillons traités peuvent être conservés entre 2 °C et 8 °C pendant 17 jours maximum avant d'être testés avec le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Consultez la notice du kit de transfert d'échantillon pour de plus amples détails.

*Échantillons de kit de collecte et de transport Aptima pour échantillon cervical*

1. Transportez et conservez les échantillons entre 2 °C et 30 °C pendant 60 jours maximum.
2. Si une durée de conservation supérieure est nécessaire, les échantillons du kit de transport peuvent être conservés entre -20 °C et -70 °C jusqu'à 24 mois.

## C. Conservation des échantillons après le test

1. Les échantillons qui ont été testés doivent être rangés dans un portoir en position verticale.
2. Les tubes d'échantillons doivent être recouverts avec une nouvelle barrière de plastique ou d'aluminium propre.
3. Si certains des échantillons testés doivent être congelés ou envoyés, retirez les bouchons perçables et placez de nouveaux bouchons non perçables sur les tubes d'échantillons. Si les échantillons doivent être envoyés dans un autre établissement pour y être testés, les températures spécifiées doivent être maintenues. Avant de déboucher des échantillons qui ont déjà été testés et rebouchés, les tubes d'échantillons doivent être centrifugés pendant 5 minutes à 420 FCR (Force centrifuge relative) pour faire descendre la totalité du liquide au fond du tube.

**Remarque:** Les échantillons doivent être expédiés conformément aux réglementations locales, nationales et internationales applicables en matière de transport.

## Panther System

### Réactifs et matériels fournis

**Test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay**, 100 tests, (3 boîtes) référence 303236

Les calibrateurs peuvent être achetés séparément. Voir la référence individuelle des boîtes ci-dessous.

#### Boîte réfrigérée de test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (conserver entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
<b>A</b>	<b>Réactif d'amplification du HPV 16 18/45</b> <i>Acides nucléiques non infectieux déshydratés dans une solution tamponnée contenant &lt; 5 % d'agent de remplissage.</i>	1 flacon
<b>E</b>	<b>Réactif enzymatique du HPV 16 18/45</b> <i>Transcriptase inverse et ARN polymérase déshydratées dans des solutions tamponnées HEPES contenant &lt; 10 % d'agent de remplissage.</i>	1 flacon
<b>P</b>	<b>Réactif-sonde du HPV 16 18/45</b> <i>Sondes ADN chimiluminescentes non infectieuses (&lt; 500 ng/flacon) déshydratées dans une solution tamponnée de succinate contenant &lt; 5 % de détergent.</i>	1 flacon
<b>IC</b>	<b>Réactif de contrôle interne du HPV 16 18/45</b> <i>Transcrit d'ARN non infectieux dans une solution tamponnée contenant &lt; 5 % de détergent.</i>	1 flacon

#### Boîte à température ambiante de test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (conserver entre 15 °C et 30 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
<b>AR</b>	<b>Solution de reconstitution de réactif d'amplification du HPV 16 18/45</b> <i>Solution aqueuse contenant des conservateurs.</i>	1 flacon
<b>ER</b>	<b>Solution de reconstitution de réactif enzymatique du HPV 16 18/45</b> <i>Solution tamponnée HEPES contenant un surfactant et du glycérol.</i>	1 flacon
<b>PR</b>	<b>Solution de reconstitution de réactif-sonde du HPV 16 18/45</b> <i>Solution tamponnée de succinate contenant &lt; 5 % de détergent.</i>	1 flacon
<b>S</b>	<b>Réactif de sélection du HPV 16 18/45</b> <i>600 mM de solution tamponnée de borate contenant un surfactant.</i>	1 flacon
<b>TCR</b>	<b>Réactif de capture de cible du HPV 16 18/45</b> <i>Solution tamponnée contenant une phase solide et des oligomères de capture (&lt; 0,5 mg/ml).</i>	1 flacon
	<b>Collets de reconstitution</b>	3
	<b>Fiche des code-barres de lot de référence</b>	1 fiche

**Boîte de calibrateurs de test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (référence 303235)**  
(conserver entre 2 °C et 8 °C dès réception)

<b>Symbole</b>	<b>Composant</b>	<b>Quantité</b>
<b>PCAL1</b>	<b>Calibreur positif 1 HPV 16 18/45</b> <i>Transcrit in vitro de HPV 18 non infectieux à 750 copies par ml dans une solution tamponnée contenant &lt; 5 % de détergent.</i>	5 flacons
<b>PCAL2</b>	<b>Calibreur positif 2 HPV 16 18/45</b> Transcrit in vitro de HPV 16 non infectieux à 1 000 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.	5 flacons
<b>NCAL</b>	<b>Calibreur négatif HPV 16 18/45</b> <i>Solution tamponnée contenant &lt; 5 % de détergent.</i>	5 flacons

**Matériel requis, mais disponible séparément**

*Remarque: Les références du matériel disponible chez Hologic sont indiquées, sauf indication contraire.*

	<b>Réf.</b>
Panther System	303095
Kit pour séries Panther	303096
<i>Kit de liquides de test Aptima (Solution de lavage Aptima, tampon pour solution de désactivation Aptima et réactif huileux Aptima)</i>	303014
<i>Aptima Auto Detect Kit (Kit de détection automatique Aptima)</i>	303013
<i>Unités multi-tube (Multi-tube units, MTU)</i>	104772-02
<i>Assortiment de sacs pour déchets Panther</i>	902731
<i>Couvre-déchets Panther</i>	504405
Embouts, filtrés 1 000 µL, conducteurs, détecteurs de liquide et jetables.	901121 (10612513 Tecan)
<i>Tous les produits ne sont pas disponibles dans toutes les régions. Contactez votre représentant pour obtenir des informations spécifiques à votre région</i>	903031 (10612513 Tecan)
	MME-04134 (30180117 Tecan)
	MME-04128
Kit de transfert d'échantillons Aptima	301154C
Kit de transfert d'échantillon Aptima — imprimable	PRD-05110
Kit de prélèvement et de transport APTIMA pour échantillon cervical	302657
Bouchons perçables Aptima	105668
Bouchons non pénétrables de remplacement	103036A
Bouchons de rechange pour kits de 100 tests :	
<i>Solutions de reconstitution pour réactif d'amplification et réactif-sonde</i>	CL0041
<i>Solution de reconstitution pour réactif enzymatique</i>	CL0041
<i>TCR et réactif de sélection</i>	501604
Eau de Javel, solution d'hypochlorite de sodium de 5 % à 8,25% (0,7 M à 1,16 M)	—
Gants sans poudre jetables	—
Protecteur de paillasse de laboratoire à envers plastifié	—
Chiffons non pelucheux	—
Pipette	—
Kit de solution de transfert Aptima (pour les échantillons SurePath uniquement)	303658
<b>Matériel optionnel</b>	
	<b><u>Réf.</u></b>
Bleach Enhancer for Cleaning	302101

## Procédure de test du Panther System

**Remarque:** Consultez le *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual (manuel de l'opérateur du Panther/Panther Fusion System)* pour de plus amples informations sur la procédure.

### A. Préparation de la zone de travail

Nettoyez les plans de travail sur lesquels les réactifs et les échantillons seront préparés. Essuyez les plans de travail avec une solution d'hypochlorite de sodium de 2,5 % à 3,5 % (0,35 M à 0,50 M). Laissez la solution d'hypochlorite de sodium au contact des surfaces pendant au moins 1 minute, puis rincez à l'eau. Ne laissez pas sécher la solution d'hypochlorite de sodium. Couvrez la surface de la paillasse sur laquelle les réactifs et les échantillons seront préparés avec des protections de laboratoire absorbantes propres avec envers plastifié.

### B. Préparation des réactifs d'un nouveau kit

**Remarque:** La reconstitution des réactifs doit être effectuée avant d'entreprendre toute tâche sur le Panther System.

1. Afin de reconstituer le réactif d'amplification, le réactif enzymatique et le réactif-sonde, combinez les flacons de réactif lyophilisé à la solution de reconstitution. Si les solutions de reconstitution sont réfrigérées, laissez leur température s'équilibrer à température ambiante avant de les utiliser.
  - a. Faites correspondre chaque solution de reconstitution avec son réactif lyophilisé. Vérifiez que la solution de reconstitution et le réactif ont des étiquettes de couleur correspondantes avant de mettre en place le collet de reconstitution.
  - b. Vérifiez les numéros de lot sur la fiche de code-barres du lot de référence pour vous assurer que les réactifs sont associés correctement.
  - c. Ouvrez le flacon de réactif lyophilisé et insérez fermement l'extrémité à encoche du collet de reconstitution dans l'ouverture du flacon (Figure 1, Étape 1).
  - d. Ouvrez la solution de reconstitution correspondante et posez le bouchon sur une surface de travail propre et couverte.
  - e. Tout en tenant la bouteille de solution au-dessus de la paillasse, insérez fermement l'autre extrémité du collet de reconstitution dans la bouteille (Figure 1, Étape 2).
  - f. Retournez délicatement l'assemblage de flacons. Laissez la solution s'écouler depuis le flacon dans le flacon en verre (Figure 1, Étape 3).
  - g. Faites tourner délicatement la solution dans le flacon pour bien la mélanger. Évitez de faire de la mousse pendant cette manipulation (Figure 1, Étape 4).
  - h. Attendez que le réactif lyophilisé se mêle à la solution, puis retournez à nouveau l'assemblage de bouteilles en l'inclinant à un angle de 45° pour minimiser la formation de mousse (Figure 1, Étape 5). Laissez la totalité du liquide retourner dans le flacon en plastique.
  - i. Retirez le collet de reconstitution et le flacon en verre (Figure 1, Étape 6).
  - j. Rebouchez le flacon en plastique. Enregistrez les initiales de l'opérateur ainsi que la date de reconstitution sur l'étiquette (Figure 1, Étape 7).
  - k. Jetez le collet de reconstitution et le flacon (Figure 1, Étape 8).

**Avertissement:** évitez de faire de la mousse en reconstituant les réactifs. La mousse interfère avec le détecteur de niveau du Panther System.

**Remarque:** Mélangez bien les réactifs-sondes, d'amplification, enzymatiques et de sélection en les retournant délicatement avant de les charger sur le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.

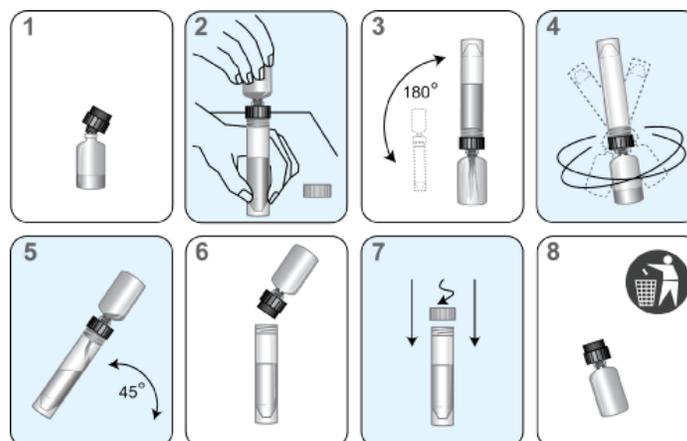


Figure 1. Procédure de reconstitution Panther System

2. Préparation du wTCR :
  - a. Faites correspondre les flacons appropriés de TCR et de IC.
  - b. Vérifiez les numéros de lot des réactifs sur la fiche de code-barres du lot de référence pour vous assurer que les réactifs appropriés du kit se correspondent.
  - c. Ouvrez le flacon de TCR et posez le bouchon sur une surface de travail propre et couverte.
  - d. Ouvrez le flacon de IC et versez la totalité du contenu dans le flacon de TCR. Il est normal qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon de IC.
  - e. Rebouchez le flacon de TCR et faites tourner délicatement la solution pour mélanger le contenu. Éviter la formation de mousse pendant cette étape.
  - f. Notez les initiales de l'opérateur ainsi que la date du jour sur l'étiquette.
  - g. Jetez le flacon de IC et son bouchon.
  - h. Un précipité peut se former dans le wTCR et produire des résultats non valides dus à des erreurs de vérifications du volume. Il est possible de dissoudre le précipité en chauffant le wTCR entre 42 °C et 60 °C jusqu'à 90 minutes maximum. Laissez le wTCR parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
3. Préparation du réactif de sélection
  - a. Vérifiez le numéro de lot du réactif sur la fiche des codes-barres du lot de référence pour vous assurer qu'il appartient au kit.
  - b. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.

**Remarque:** *Mélangez bien les réactifs en les retournant doucement avant de les charger dans le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.*

- C. Préparation des réactifs antérieurement reconstitués
  1. Les réactifs-sondes, d'amplification et enzymatiques précédemment reconstitués doivent parvenir à température ambiante (15 °C à 30 °C) avant de démarrer le test.
  2. Si le réactif-sonde reconstitué contient un précipité qui ne se dissout pas à température ambiante, chauffez-le à 60 °C maximum pendant 1 à 2 minutes. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.
  3. Si le wTCR contient un précipité, chauffez-le à une température entre 42 °C et 60 °C pendant 90 minutes maximum. Laissez le wTCR parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.

4. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.
5. Mélangez bien chaque réactif en le retournant délicatement avant de le charger dans le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.
6. Ne rajoutez pas de réactif dans les flacons. Le Panther System reconnaît et rejette les flacons qui ont été remplis à nouveau.

#### D. Manipulation des échantillons

1. Laissez les échantillons (calibrateurs, échantillons et tout autre prélèvement de contrôle de qualité externe fourni par l'utilisateur) atteindre la température ambiante avant de les traiter.
2. Ne mélangez pas les échantillons au vortex.
3. Inspectez les tubes d'échantillon avant de les charger sur le portoir. Si un tube d'échantillon contient des bulles ou présente un volume inférieur à celui généralement observé, centrifugez le tube pendant 5 minutes à 420 FCR pour vous assurer qu'il ne reste pas de liquide dans le bouchon.

**Remarque:** Le non-respect de l'étape 3 peut entraîner l'écoulement du liquide par le bouchon du tube d'échantillon.

#### E. Préparation du système

Configurez le système conformément aux instructions du *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (manuel de l'opérateur du Panther/Panther Fusion System) et à la section *Remarques concernant la procédure* ci-dessous. Vérifiez que les portoirs de réactifs et les adaptateurs TCR utilisés sont de taille appropriée.

## Remarques concernant la procédure

### A. Calibrateurs

1. Pour travailler correctement avec le logiciel du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System, deux réplicats du calibrateur négatif et de chaque calibrateur positif sont nécessaires. Un flacon de chaque calibrateur peut être chargé dans n'importe quelle position de portoir d'une quelconque rangée du compartiment des échantillons du Panther System. Le pipetage des échantillons commence lorsque l'une des deux conditions suivantes est satisfaite :
  - a. Les calibrateurs positifs et négatifs sont en cours de traitement par le Panther System.
  - b. Des résultats valides pour les calibrateurs sont enregistrés dans le Panther System.
2. Une fois que les tubes de calibrateur ont été pipetés et qu'ils sont en cours de traitement pour un kit de réactifs spécifique, il est possible de traiter les échantillons avec le kit de réactifs du test associé pendant 24 heures maximum, sauf si :
  - a. Les calibrateurs sont non valides.
  - b. Le kit de réactifs de test associé est retiré du Panther System.
  - c. Le kit de réactifs du test associé a dépassé ses limites de stabilité.
3. Toute tentative de pipeter plus de deux réplicats d'un tube de calibrateur peut entraîner des erreurs de volume insuffisant.

### B. Température

La température ambiante est définie comme se situant entre 15 °C et 30 °C.

### C. Poudre sur les gants

Comme avec tout système de réactif, l'excès de poudre sur certains gants peut entraîner la contamination des tubes ouverts. Il est recommandé d'utiliser des gants non poudrés.

## Procédures de contrôle de qualité

### A. Critères de validité de la série

Le logiciel détermine automatiquement la validité de la série. Le logiciel invalidera une série si l'une des conditions suivantes se produit :

- Plus d'un réplikat non valide du calibrateur négatif.
- Plus d'un réplikat non valide du calibrateur positif 1.
- Plus d'un réplikat non valide du calibrateur positif 2.
- Plus d'un réplikat non valide sur les 6 réplikats de calibrateur combinés.

Une série peut être invalidée par un opérateur si des difficultés techniques, de l'opérateur ou de l'appareil sont observées et documentées pendant la réalisation du test.

Une série non valide doit être répétée. Les séries interrompues doivent être répétées.

### B. Critères d'acceptation des calibrateurs

Le tableau ci-dessous définit les critères RLU des réplikats des calibrateurs négatif et positif.

	Panther System
<b>Calibrateur négatif</b>	
RLU 18/45	$\geq 0$ et $\leq 60\ 000$ RLU
RLU IC/16	$\geq 75\ 000$ et $\leq 300\ 000$ RLU
<b>Calibrateur positif 1</b>	
RLU 18/45	$\geq 800\ 000$ et $\leq 2\ 200\ 000$ RLU
RLU IC/16	$\leq 475\ 000$ RLU
<b>Calibrateur positif 2</b>	
RLU 18/45	$\leq 115\ 000$ RLU
RLU IC/16	$\geq 625\ 000$ et $\leq 4\ 000\ 000$ RLU

### C. Seuil IC

Le seuil IC est déterminé à partir du signal d'analyte IC/16 des réplikats valides du calibrateur négatif.

$$\text{Seuil IC} = 0,5 \times [\text{RLU IC/16 moyen pour les réplikats valides du calibrateur négatif}]$$

### D. Seuil d'analyte 16

Le seuil d'analyte pour le HPV 16 est déterminé à partir du signal RLU IC/16 des réplikats valides du calibrateur négatif et des réplikats valides du calibrateur positif 2.

$$\text{Seuil d'analyte 16} = 2 \times [\text{RLU IC/16 moyen pour les réplikats valides du calibrateur négatif}] + 0,1 \times [\text{RLU IC/16 moyen pour les réplikats valides du calibrateur positif 2}]$$

### E. Seuil d'analyte 18/45

Le seuil d'analyte pour le HPV 18/45 est déterminé à partir du signal RLU 18/45 des réplikats valides du calibrateur négatif et des réplikats valides du calibrateur positif 1.

$$\text{Seuil d'analyte 18/45} = 1 \times [\text{RLU 18/45 moyen pour les réplikats valides du calibrateur négatif}] + 0,18 \times [\text{RLU 18/45 moyen pour les réplikats valides du calibrateur positif 1}]$$

## F. Rapport signal/seuil (S/CO) d'analyte 16

Le S/CO d'analyte pour le HPV 16 est déterminé par le signal RLU IC/16 produit par l'échantillon de test et par le seuil d'analyte 16 pour la série.

$$S/CO \text{ d'analyte } 16 = \frac{RLU \text{ IC/16 de l'échantillon de test}}{\text{seuil d'analyte } 16}$$

## G. Rapport signal/seuil (S/CO) d'analyte 18/45

Le S/CO d'analyte pour le HPV 18/45 est déterminé par le signal RLU 18/45 produit par l'échantillon de test et par le seuil d'analyte 18/45 pour la série.

$$S/CO \text{ d'analyte } 18/45 = \frac{RLU \text{ 18/45 de l'échantillon de test}}{\text{seuil d'analyte } 18/45}$$

## Interprétation des tests

Les résultats des tests sont automatiquement déterminés par le logiciel de test. Un résultat de test peut être négatif pour le HPV 16 et le HPV 18/45, négatif pour le HPV 16 et positif pour le HPV 18/45, positif pour le HPV 16 et négatif pour le HPV 18/45, positif pour le HPV 16 et le HPV 18/45 ou non valide, suivant les valeurs RLU IC et les rapports S/CO, tel que décrits dans le tableau ci-dessous. Un résultat de test peut aussi être non valide en raison d'autres paramètres (p. ex. une forme anormale de la courbe) qui se situent en dehors des seuils normalement prévus. Si les résultats d'un test ne sont pas valides, le test doit être refait.

Les échantillons recueillis dans le kit CSCT peuvent être dilués afin de contrecarrer l'influence de substances potentiellement inhibitrices. Diluez 1 volume de l'échantillon non valide dans 8 volumes du milieu pour transport d'échantillon (il s'agit de la solution des tubes du kit CSCT) ; c'est-à-dire 560 µl d'échantillon dans un nouveau tube du kit CSCT, qui contient 4,5 ml du milieu pour transport d'échantillon. Retournez doucement l'échantillon dilué pour le mélanger ; évitez de former de la mousse. Testez l'échantillon dilué selon la procédure de test standard.

**Remarque:** ne pas diluer un échantillon dilué non valide. Si un échantillon dilué donne un résultat non valide, il convient alors d'obtenir un nouvel échantillon auprès de la patiente.

Résultats du test Aptima HPV 16 18/ 45 Genotype Assay	Critères
Négatif — 16 Négatif — 18/45	<i>RLU du IC/HPV 16 ≥ seuil IC et S/CO du HPV 16 &lt; 1,00 et S/CO du HPV 18/45 &lt; 1,00</i>
Négatif — 16 Positif — 18/45	<i>S/CO du HPV 16 &lt; 1,00 et S/CO du HPV 18/45 ≥ 1,00 et RLU du HPV 18/45 ≤ 3 000 000</i>
Positif — 16 Négatif — 18/45	<i>S/CO du HPV 16 ≥ 1,00 et RLU du IC/HPV 16 ≤ 4 000 000 et S/CO du HPV 18/45 &lt; 1,00</i>
Positif — 16 Positif — 18/45	<i>S/CO du HPV 16 ≥ 1,00 et RLU du IC/HPV 16 ≤ 4 000 000 et S/CO du HPV 18/45 ≥ 1,00 et RLU du HPV 18/45 ≤ 3 000 000</i>
Non valide	<i>S/CO du HPV 16 &lt; 1,00 et S/CO du HPV 18/45 &lt; 1,00 et RLU du IC/HPV 16 &lt; seuil IC ou RLU du IC/HPV 16 &gt; 4 000 000 ou RLU du HPV 18/45 &gt; 3 000 000</i>

## Limites

- A. Les types d'échantillons autres que ceux qui sont identifiés dans l'usage prévu n'ont pas été évalués.
- B. La performance du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay n'a pas été évaluée chez les personnes vaccinées contre le HPV.
- C. Le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay n'a pas été évalué dans les cas d'abus sexuel soupçonné.
- D. La prévalence de l'infection au HPV dans une population donnée peut affecter la performance. Les valeurs prédictives de résultat positif diminuent quand la population testée a un taux de prévalence bas ou que les individus n'ont pas de risque d'infection.
- E. Les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep contenant moins de 1 ml après la préparation de la lame du ThinPrep Pap Test sont considérés comme inadéquats pour le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.
- F. Les résultats du test peuvent être affectés par un prélèvement, une conservation ou un traitement incorrect de l'échantillon.
- G. Le contrôle interne vérifie les étapes de capture de cible, d'amplification et de détection du test. Il n'est pas destiné à contrôler l'adéquation des échantillons cervicaux.
- H. Un résultat négatif du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay n'exclut pas la possibilité d'anomalies cytologiques ou la présence, sous-jacente ou à venir, de lésions CIN2, CIN3 ou d'un cancer.
- I. Le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay fournit des résultats qualitatifs. Il n'est donc pas possible d'établir une corrélation entre la magnitude d'un signal de test positif et l'expression du taux de mRNA dans un échantillon.
- J. La détection du mRNA du HPV à haut risque (type 16, 18 et 45) dépend du nombre de copies présentes dans l'échantillon et peut être affectée par les méthodes de prélèvement de l'échantillon, les facteurs liés au patient, le stade de l'infection et la présence de substances interférentes.
- K. Une infection par HPV ne constitue pas un indicateur de lésions cytologiques HSIL ou de lésions CIN de haut grade sous-jacentes, pas plus qu'elle ne suppose le développement de lésions CIN2, CIN3 ou d'un cancer. La plupart des femmes infectées par un ou plusieurs types de HPV à haut risque ne développent pas de lésions CIN2, CIN3 ou un cancer.
- L. Les substances suivantes sont susceptibles d'interférer avec les performances du test si elles sont présentes à des concentrations supérieures à celles spécifiées : lubrifiants vaginaux (contenant du Polyquaternium 15) à 1 % p/v, crème antifongique (contenant du tioconazole) à 0,03 % p/v, mucus à 0,3 % p/v, hormones intravaginales (contenant de la progestérone) à 1 % p/v, *Trichomonas vaginalis* à  $3 \times 10^4$  cellules/ml.
- M. Des concentrations élevées de HPV 45 peuvent diminuer la capacité du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay à détecter la présence du HPV 16 à des faibles niveaux.
- N. Les effets d'autres variables potentielles, telles que les décharges vaginales, l'utilisation de tampons, etc., et les variables de collecte d'échantillons n'ont pas été évalués.
- O. L'emploi de ce dispositif peut être limité au personnel formé à l'utilisation du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.
- P. Une contamination croisée des échantillons peut provoquer des résultats faussement positifs. Le taux de contamination de transfert du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System est de 0,19 %, comme cela a été déterminé dans une étude non clinique.
- Q. Les résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay doivent être interprétés en conjonction avec les autres données de laboratoire et cliniques dont dispose le clinicien.

## Résultats escomptés avec le Panther System : prévalence du mRNA du HPV à haut risque

La prévalence de l'infection par HPV à haut risque varie considérablement et est influencée par plusieurs facteurs, dont le plus important est l'âge. De nombreuses études ont analysé la prévalence des HPV, qui est déterminée par la détection de l'ADN du HPV ; cependant, peu d'études évaluent la prévalence en s'appuyant sur la détection des mRNA oncogènes du HPV. Des femmes provenant de divers sites cliniques (n = 18), représentant une vaste répartition géographique et une population variée (10 États au sein des États-Unis) ont été incluses dans une étude clinique prospective nommée essai CLEAR, afin d'évaluer le test Aptima HPV Assay, qui détecte 14 types de HPV à haut risque. Les échantillons des femmes incluses dans l'essai CLEAR disposant de résultats positifs au test Aptima HPV Assay ont été évaluées avec le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System au cours d'une étude clinique séparée. La prévalence des HPV 16, 18/45 ainsi que des 11 types restants de HPV à haut risque observés dans l'étude clinique s'est fondée sur les résultats des tests menés avec le test Aptima HPV Assay et le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System, et a été classée, de manière globale, par groupe d'âge et par site de test. Un résultat négatif au test Aptima HPV Assay sur le Panther System indique qu'aucun des 14 types de HPV à haut risque n'est présent, et a été considéré comme négatif au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System pour les besoins de l'analyse. Les résultats sont présentés dans le Tableau 1 pour les populations présentant des atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) et pour les populations négatives aux lésions intra-épithéliales ou malignes (NILM).

**Tableau 1:** Prévalence du mRNA du HPV à haut risque dans les populations par tranche d'âge, site de test et combinaison de la totalité des facteurs

	Taux de positivité en % (x/n)							
	Population ASC-US (≥ 21 ans)				Population NILM (≥ 30 ans)			
	Pos. HPV 16	Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	Pos. 11 autres HPV à HR*	Pos. HPV 16	Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	Pos. 11 autres HPV à HR*
<b>Tous</b>	7,8 (71/911)	5,3 (48/911)	0,3 (3/911)	26,0 (237/911)	0,5 (50/10 839)	0,5 (49/10 839)	< 0,1 (1/10 839)	3,6 (391/10 839)
<b>Tranche d'âge (en années)</b>								
<b>21 à 29</b>	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	SO	SO	SO	SO
<b>30 à 39</b>	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4 183)	0,7 (31/4 183)	0 (0/4 183)	5,1 (215/4 183)
<b>≥ 40</b>	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6 656)	0,3 (18/6 656)	< 0,1 (1/6 656)	2,6 (176/6 656)
<b>Site de test**</b>								
<b>1</b>	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3 610)	0,4 (16/3 610)	< 0,1 (1/3 610)	3,6 (130/3 610)
<b>2</b>	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3 614)	0,4 (15/3 614)	0 (0/3 614)	3,6 (130/3 614)
<b>3</b>	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3 615)	0,5 (18/3 615)	0 (0/3 615)	3,6 (131/3 615)

SO = Sans objet, HR = Haut risque, Pos. = Positif

Remarque : les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay sur le Panther System ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System pour les besoins de l'analyse.

\* Types 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 de HPV

\*\* Dans la population NILM, les sujets dont les résultats sont négatifs avec le test Aptima HPV Assay sur le Panther System n'ont pas tous été testés avec le test Aptima 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System. Pour l'analyse par site de test, les résultats de ces femmes ont été attribués de manière aléatoire à l'un des 3 sites de test.

## Performances du test avec le Panther System

Le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a été d'abord lancé sur le Tigris DTS System en 2012. En 2013, les indications ont été élargies à l'utilisation du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System. Le Panther System constitue une plateforme d'appareils plus petits alternative au Tigris DTS System. Les deux systèmes sont conçus pour automatiser complètement les tests de détection de l'acide nucléique amplifiés lors de tests de diagnostic. Certains tests de performance d'analyse réalisés sur le Tigris DTS System ont été mis à profit pour soutenir les performances d'analyse sur le Panther System.

### Conception de l'étude clinique portant sur le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System a été évalué à l'aide d'échantillons cytologiques de référence prélevés sur des femmes ayant donné leur consentement pendant l'étude clinique américaine multicentrique prospective nommée essai CLEAR.

#### Essai CLEAR — Évaluation initiale

L'essai CLEAR a été réalisé pour déterminer la performance clinique du test Aptima HPV Assay sur le Tigris DTS System dans la détection des néoplasies intra-épithéliales cervicales de grade 2 ou de maladies cervicales plus graves ( $\geq$  CIN2). L'essai CLEAR comportait une évaluation initiale et une évaluation de suivi au bout de 3 ans. Des femmes ont été intégrées soit à l'étude ASC-US, soit à l'étude NLIM, d'après leurs résultats cytologiques de référence en milieu liquide ThinPrep issus du dépistage de routine du cancer du col de l'utérus. La population de l'étude ASC-US comprenait des femmes de 21 ans et plus, avec des résultats cytologiques ASC-US, et la population de l'étude NLIM incluait des femmes de 30 ans ou plus avec des résultats cytologiques NLIM.

Des femmes issues de 18 sites cliniques, principalement des cliniques d'obstétrique/gynécologie, reflétant une vaste répartition géographique et une population diverse, ont été intégrées. À l'inclusion, les échantillons cytologiques résiduels de référence étaient testés à la fois avec le test Aptima HPV Assay sur le Tigris DTS System et avec un test DNA-HPV approuvé par la FDA. Ces échantillons ont ensuite été divisés en aliquotes, qui ont été archivées et conservées à  $-70^{\circ}\text{C}$  jusqu'à ce qu'elles soient testées via le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System au cours de l'essai clinique sur le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.

À l'inclusion, les femmes de l'étude ASC-US ont toutes été orientées vers une colposcopie, quels qu'aient été les résultats de leur test Aptima HPV Assay sur le Tigris DTS System ou du test DNA-HPV approuvé par la FDA. Une biopsie par curetage endocervical (CEC) et des biopsies cervicales à l'emporte-pièce (1 biopsie de chacun des 4 quadrants) ont été réalisées. En cas de lésion visible, une biopsie à l'emporte-pièce a été réalisée (méthode dirigée ; 1 biopsie par lésion) et les quadrants exempts de lésion visible ont fait l'objet d'une biopsie à la jonction pavimento-cylindrique (méthode aléatoire).

Dans l'étude NLIM, les femmes dont les résultats se sont révélés positifs avec le test Aptima HPV Assay sur le Tigris DTS System et/ou le test DNA-HPV approuvé par la FDA, ainsi que les femmes sélectionnées aléatoirement et dont les résultats ont été négatifs sur les deux tests, ont été orientées vers une colposcopie pour l'évaluation initiale. Une biopsie par CEC a été réalisée sur chacune des femmes ayant subi une colposcopie. Des biopsies à l'emporte-pièce ont été réalisées uniquement sur les lésions visibles (méthode dirigée ; 1 biopsie par lésion).

Le statut pathologique a été déterminé à partir d'un panel d'examen histologique consensuel, fondé sur l'accord d'au moins 2 pathologistes experts. Le statut cytologique et HPV des femmes était inconnu des pathologistes experts et aucun ne connaissait les diagnostics histologiques réalisés par l'autre. Si les 3 pathologistes n'arrivaient pas aux mêmes conclusions, les 3 pathologistes devaient examiner à

nouveau les lames au microscope multi-têtes pour arriver à un consensus. Les chercheurs, les cliniciens ainsi que les femmes n'ont pas eu connaissance des résultats du test HPV jusqu'à la réalisation de la colposcopie, afin d'éviter les biais.

La performance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System pour la détection de lésions  $\geq$  CIN2 et des néoplasies intra-épithéliales cervicales de grade 3 ou des lésions cervicales plus sévères ( $\geq$  CIN3) a été évaluée par rapport au statut pathologique cervical déterminé à l'inclusion.

### Essai CLEAR — Évaluation de suivi

Les femmes des 14 sites cliniques de l'étude NILM ont pu participer à une phase de suivi de l'étude d'une durée de 3 ans dans les cas suivants : i) elles avaient subi une colposcopie au moment à l'inclusion et ne présentaient pas de lésions  $\geq$  CIN2, ou ii) elles n'avaient pas subi de colposcopie au moment de l'inclusion. La phase de suivi de l'étude était constituée d'examen annuels. Lors de ces examens, des échantillons cervicaux ont été prélevés chez chaque femme, et certaines ont également été testées à l'aide d'un test HPV approuvé par la FDA. Les femmes présentant des ASC-US ou des résultats cytologiques plus sévères au cours de la période de suivi ont été orientées vers une colposcopie à l'aide des mêmes procédures histologiques et de biopsies réalisées lors de l'évaluation initiale. Le statut pathologique cervical lors d'un examen de suivi a été considéré comme « négatif » sur la base de la cytologie NILM ou, dans le cas des femmes ayant des résultats de test cytologiques anormaux, sur la base d'un résultat normal ou CIN1 évalué à partir d'un panel d'examen histologique consensuel. Les femmes chez qui des lésions  $\geq$  CIN2 ont été détectées au cours de la période de suivi ont été considérées comme ayant terminé le suivi et ne se sont pas présentées aux visites à la suite de la détection de ces lésions. Les femmes chez qui des lésions  $\geq$  CIN2 n'ont pas été détectées au cours de la période de suivi mais qui se sont présentées à une visite de l'étude au cours de la première et/ou deuxième année de suivi, et qui se sont présentées à une visite de l'étude au cours de la troisième année de suivi, ont été considérées comme ayant terminé le suivi.

L'objectif de l'étude de suivi était de comparer le risque cumulé à 3 ans de la maladie cervicale chez les femmes dont les résultats étaient, à l'inclusion, positifs au test Aptima HPV Assay et positifs au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, avec le risque cumulé à 3 ans de la même maladie chez les femmes dont les résultats étaient, à l'inclusion, positifs au test Aptima HPV Assay et négatifs au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Le statut pathologique cervical à 3 ans a été déterminé comme suit :

- Statut pathologique cervical positif (lésions  $\geq$  CIN2 et/ou  $\geq$  CIN3) — Femmes chez qui des lésions  $\geq$  CIN2 ont été détectées à l'inclusion ou pendant le suivi.
- Statut pathologique cervical négatif (lésions  $<$  CIN2) — Femmes ayant terminé le suivi sans que des lésions  $\geq$  CIN2 ne soit détectées et dont le statut pathologique cervical n'a pas été considéré comme « indéterminé ».
- Statut pathologique cervical indéterminé — Femmes qui ont obtenu des résultats anormaux aux tests cytologiques pendant le suivi et qui n'ont pas obtenu de résultats ultérieurs au panel d'examen histologique consensuel, ou femmes dont les échantillons cytologiques étaient inadéquats au cours de la dernière visite.
- Perdues de vue — Femmes chez qui le suivi n'a pas été terminé et dont le statut pathologique cervical n'a pas été considéré comme « indéterminé ».

La performance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour détecter les lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 a été évaluée par rapport au statut pathologique cervical à 3 ans.

## Population ASC-US ≥ 21 ans : Performance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, l'étude a inclus 404 femmes évaluables âgées de 21 ans minimum qui présentaient des résultats cytologiques ASC-US et des résultats positifs au test Aptima HPV Assay sur le Panther System, et dont les échantillons cytologiques de référence étaient admissibles au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System. Parmi ces femmes, 45 ne disposaient pas d'un volume d'échantillons cytologiques de référence disponible suffisant pour faire l'objet d'un test dans le cadre de l'étude et 6 avaient reçu un diagnostic de maladie indéterminé. Après une analyse des valeurs manquantes, elles n'ont pas été incluses dans les calculs de performance. Les 353 femmes évaluables qui présentaient un statut pathologique concluant ont obtenu des résultats valides au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System sur la base d'un test de deuxième intention à partir d'un résultat positif obtenu au test Aptima HPV Assay sur le Panther System. Soixante-sept (67) femmes présentaient des lésions ≥ CIN2 et 30 présentaient des lésions ≥ CIN3.

Parmi les 353 femmes évaluables ayant obtenu des résultats positifs au test Aptima HPV Assay sur le Panther System, 118 ont obtenu des résultats positifs au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System, ce qui indique la présence du HPV 16 et/ou du HPV 18/45 ; 235 ont obtenu des résultats négatifs, ce qui indique la présence d'un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque, qui sont détectés par le test Aptima HPV Assay (c.-à-d. les types 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 de HPV). Un groupe supplémentaire constitué de 539 femmes âgées de 21 ans minimum présentant des résultats cytologiques ASC-US ont obtenu des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay sur le Panther System. Un résultat négatif au test Aptima HPV Assay indique qu'aucun des 14 types de HPV à haut risque n'est présent, et a été considéré comme négatif au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System pour les besoins de l'analyse. La prévalence des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 chez les femmes évaluables présentant des résultats cytologiques ASC-US était respectivement de 9,1 % et de 3,8 %. Sur la base des tests effectués sur le Panther System, les résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du diagnostic du panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2:** Population ASC-US ≥ 21 ans : Résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et du test Aptima HPV Assay d'après le diagnostic du panel d'examen histologique consensuel

Résultats du test Aptima HPV Assay	Résultats du test AHPV-GT Assay*	Interprétation	Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel						
			Indéterminé**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Positif	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16	1	26	18	11	15	0	71
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45	3	23	16	2	3	1	48
	Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0	1	0	1	1	0	3
	Nég. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. autre type HPV à HR	2	132	70	23	10	0	237
Total			6	182	104	37	29	1	359
Négatif	Nég. HPV 16/18/ 45***	Nég. HPV à HR	13	450	75	10	4	0	552
Total			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, CIN1 = Néoplasies intra-épithéliales cervicales de grade 1, HR = Haut risque, Nég. = Négatif, Pos. = Positif

\*Tous les échantillons ont présenté des résultats définitifs (lors du test final ou après la résolution de résultats non valides initiaux selon la procédure).

\*\*19 femmes se sont présentées à la visite de colposcopie mais un diagnostic n'a pas pu être posé pour les raisons suivantes : moins de 5 échantillons de biopsie ont tous obtenu des résultats histologiques normaux/CIN1 (n = 15), aucune biopsie prélevée (n = 3), et des lames de biopsie égarées (n = 1).

\*\*\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

\*\*\*\*Une femme a présenté un adénocarcinome in situ (AIS).

Le risque absolu de la maladie (lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3) évalué selon les résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et du test Aptima HPV Assay est indiqué dans le Tableau 3. Le risque de lésions  $\geq$  CIN2 chez les femmes présentant les types 16, 18 et/ou 45 de HPV était de 28,8 % par rapport à 14,0 % chez les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque et 2,6 % chez les femmes ne présentant aucun type de HPV à haut risque. Le risque absolu est indiqué par groupe d'âges dans le Tableau 4.

**Tableau 3:** Population ASC-US  $\geq$  21 ans : Risque absolu de lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.

Résultats du test Aptima HPV Assay	Résultats du test AHPV-GT Assay	Interprétation	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Risque absolu (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)
<b>Positif</b>	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	Nég. HPV 16/18/45	Pos. autre type HPV à HR	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Pos. ou Nég.	Pos. HPV à HR	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
<b>Négatif</b>	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV à HR	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Prévalence			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Haut risque, Pos. = Positif, Nég. = Négatif

\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

**Tableau 4:** Population ASC-US ≥ 21 ans : Risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 selon les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay par groupe d'âge

	Résultats du test Aptima HPV Assay	Résultats du test AHPV-GT Assay	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
				Risque absolu (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)
De 21 à 29 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autre type HPV à HR	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Pos. ou Nég.	Pos. HPV à HR	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV à HR	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Prévalence				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
De 30 à 39 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autre type HPV à HR	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Pos. ou Nég.	Pos. HPV à HR	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV à HR	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Prévalence				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥ 40 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	--- (0/0)	--- (0/0)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autre type HPV à HR	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Pos. ou Nég.	Pos. HPV à HR	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV à HR	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Prévalence				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Haut risque, Pos. = Positif, Nég. = Négatif

\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

Le risque relatif de maladie selon les résultats positifs et négatifs du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sont présentés dans le Tableau 5. Les femmes présentant les types 16, 18 et/ou 45 de HPV étaient 11,1 fois plus susceptibles de présenter des lésions  $\geq$  CIN2, et 22,8 fois plus susceptibles de présenter des lésions  $\geq$  CIN3 que les femmes ne présentant aucun type de HPV à haut risque. Les femmes présentant les types 16, 18 et/ou 45 de HPV étaient 2,1 fois plus susceptibles de présenter des lésions  $\geq$  CIN2, et 4,0 fois plus susceptibles de présenter des lésions  $\geq$  CIN3 que les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque.

**Tableau 5:** Population ASC-US  $\geq$  21 ans : Risque relatif de lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 selon les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.

Interprétation des résultats du test Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
Positif HPV 16 et/ou 18/45 vs. Négatif HPV à HR	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
Positif HPV 16 et/ou 18/45 vs. Positif autre type HPV à HR	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Positif autre type HPV à HR vs. Négatif HPV à HR	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
Positif HPV à HR vs. Négatif HPV à HR	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Prévalence	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

IC = Intervalle de confiance, HR = Haut risque

\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

Les rapports de vraisemblance (lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3) d'après les résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sont présentés dans le Tableau 6. Les types 16, 18 et/ou 45 de HPV étaient 4,1 fois plus susceptibles d'être présents chez une femme avec des lésions  $\geq$  CIN2, et 5,2 fois plus susceptibles d'être présents chez une femme avec des lésions  $\geq$  CIN3.

**Tableau 6:** Population ASC-US  $\geq$  21 ans : Rapport de vraisemblance des lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 selon les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.

Interprétation des résultats du test Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Rapport de vraisemblance (IC à 95 %)	Rapport de vraisemblance (IC à 95 %)
Positif HPV 16 et/ou 18/45	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Positif autre type HPV à HR	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
Négatif HPV à HR	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

IC = Intervalle de confiance, HR = Haut risque

\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

## Population NILM ≥ 30 ans : Performance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep à l'inclusion

Au total, l'étude a inclus 512 femmes évaluables âgées de 30 ans minimum qui présentaient des résultats cytologiques NILM et des résultats positifs au test Aptima HPV Assay sur le Panther System, et dont les échantillons cytologiques de référence étaient admissibles au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Parmi ces femmes, 21 (dont 11 se sont présentées à la colposcopie et 10 ne s'y sont pas présentées) ne disposaient pas de volume d'échantillons cytologiques de référence disponibles pour faire l'objet d'un test dans le cadre de l'étude. Après une analyse des valeurs manquantes, elles n'ont pas été incluses dans les calculs de performance. Les 491 femmes évaluables ont obtenu des résultats valides au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Parmi ces dernières, 273 se sont présentées à la colposcopie. Quatorze (14) femmes présentaient des lésions ≥ CIN2 et 10 présentaient des lésions ≥ CIN3 ; 245 femmes présentaient une histologie normale/CIN1 ; 14 femmes avaient un statut pathologique indéterminé.

Parmi les 259 femmes évaluables avec un statut pathologique concluant et des résultats positifs obtenus au tests Aptima HPV sur le Panther System à l'inclusion, 65 ont obtenu des résultats positifs au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System, ce qui indique la présence du HPV 16 et/ou du HPV 18/45 ; 194 ont obtenu des résultats négatifs, ce qui indique la présence d'un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque. Un groupe supplémentaire constitué de 549 femmes âgées de 30 ans minimum présentant des résultats cytologiques NILM et un statut pathologique concluant ont obtenu des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay sur le Panther System. Un résultat négatif au test Aptima HPV Assay indique qu'aucun des 14 types de HPV à haut risque n'est présent et a été considéré comme négatif au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System pour les besoins de l'analyse. Les résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay d'après les résultats au test Aptima HPV Assay et du diagnostic du panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le Tableau 7.

**Tableau 7:** Population NILM ≥ 30 ans : Résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et du test Aptima HPV Assay d'après le diagnostic du panel d'examen histologique consensuel à l'inclusion.

Résultats du test Aptima HPV Assay	Résultats du test AHPV-GT Assay*	Interprétation	Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel						
			Indéterminé**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Positif	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16	2	28	0	0	3	1	34
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45	1	28	1	1	0	2	33
	Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0	1	0	0	0	0	1
	Nég. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. autre type HPV à HR	11	175	12	3	4	0	205
Total			14	232	13	4	7	3	273
Négatif	Nég. HPV 16/18/ 45***	Nég. HPV à HR	31	527	16	5	1	0	580
Total			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Haut risque, Pos. = Positif, Nég. = Négatif

\*Tous les échantillons ont présenté des résultats définitifs valides (lors des tests initiaux ou après la résolution de résultats non valides initiaux selon la procédure).

\*\*45 femmes se sont présentées à la visite de colposcopie mais un diagnostic n'a pas pu être posé pour les raisons suivantes : le consensus n'a pas pu être atteint en raison d'échantillons inadéquats (n = 29), aucune biopsie prélevée en raison de facteurs sous-jacents (n = 13), aucune biopsie prélevée ou examinée en raison d'erreurs (n = 3).

\*\*\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

\*\*\*\*Trois femmes ont présenté un adénocarcinome in situ (AIS).

Parmi les 491 femmes qui ont obtenu des résultats positifs au test Aptima HPV Assay sur le Panther System et au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System, 232 ont présenté un statut pathologique non vérifié (y compris les femmes avec un statut indéterminé) (Tableau 8). Parmi les 10 348 femmes avec des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay lors de l'essai CLEAR original, 9 799 présentaient un statut pathologique non vérifié. Le pourcentage de femmes avec un statut pathologique non vérifié était élevé dans ce groupe (96,2 %) car l'étude a été conçue de telle sorte que seules les femmes sélectionnées aléatoirement, et ayant obtenu des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay sur le Tigris DTS System et au test DNA approuvé par la FDA, ont été orientées vers une colposcopie. Pour corriger ce biais de vérification, une méthode d'imputation multiple a été utilisée pour estimer le nombre de femmes malades qui aurait été identifié si l'ensemble des femmes avaient subi une colposcopie en fonction des résultats de test. Pour cette méthode, le statut pathologique manquant a été imputé sur la base des résultats du test Aptima HPV Assay sur le Panther System, le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System, et le test DNA-HPV approuvé par la FDA. Les estimations de performance corrigées pour tenir compte du biais de vérification et les estimations de performance non corrigées basées sur les 808 femmes disposant d'un statut pathologique vérifié ont été présentées.

**Tableau 8:** Population NILM ≥ 30 ans : Classification des femmes NILM évaluables selon le test Aptima HPV Assay, le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, les résultats de test DNA-HPV, le statut pathologique (lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3), et le statut de vérification de la maladie à l'inclusion

Résultats du test Aptima HPV Assay*	Résultats du test AHPV-GT Assay*	Test DNA-HPV	Nombre total de femmes	Statut pathologique vérifié : ≥ CIN2		Statut pathologique vérifié : ≥ CIN3		Statut pathologique non vérifié
				Femmes présentant des lésions (≥ CIN2)	Femmes ne présentant pas de lésions (< CIN2)	Femmes présentant des lésions (≥ CIN3)	Femmes ne présentant pas de lésions (< CIN3)	Femmes avec un statut pathologique inconnu (% inconnu)
Positif	Positif	Positif	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Positif	Négatif	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Positif	Aucun résultat**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Négatif	Positif	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Négatif	Négatif	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Négatif	Aucun résultat**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Total			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Négatif	SO***	Positif	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	SO***	Négatif	9 467	2	362	0	364	9 103 (96,2%)
	SO***	Aucun résultat**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Total			10 839	20	788	11	797	10 031 (92,5%)

AHPV-GT = test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, SO = Sans objet

\*Tous les échantillons ont présenté des résultats définitifs valides (lors des tests initiaux ou après la résolution de résultats non valides initiaux selon la procédure).

\*\*616 femmes avec des résultats au test Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultats au test DNA-HPV en raison, principalement, du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

\*\*\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

Les risques absolus de la maladie (lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3) à l'inclusion évalués d'après les résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et du test Aptima HPV Assay sont présentés dans le Tableau 9a. Le risque de lésions  $\geq$  CIN2 chez les femmes présentant les types 16, 18 et/ou 45 de HPV était de 9,7 % par rapport à 3,2 % chez les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque et 0,7 % chez les femmes ne présentant aucun type de HPV à haut risque. Les risques absolus non corrigés de la maladie sont présentés de manière globale dans le Tableau 9b et par groupe d'âge dans le Tableau 10.

**Tableau 9a:** Population NILM  $\geq$  30 ans : Risque absolu de lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (estimations corrigées pour tenir compte du biais de vérification) à l'inclusion

Résultats du test Aptima HPV Assay	Résultats du test AHPV-GT Assay	Interprétation	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Risque absolu (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0,0	0,0
	Nég. HPV 16/18/45	Pos. autre type HPV à HR	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Pos. ou Nég.	Pos. HPV à HR	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV à HR	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Prévalence			1,1%	0,8%

AHPV-GT = test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Haut risque, Pos. = Positif, Nég. = Négatif, SO = Sans objet

\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

**Tableau 9b:** Population NILM  $\geq$  30 ans : Risque absolu de lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (estimations non corrigées) à l'inclusion

Résultats du test Aptima HPV Assay	Résultats du test AHPV-GT Assay	Interprétation	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Risque absolu (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	Nég. HPV 16/18/45	Pos. autre type HPV à HR	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Pos. ou Nég.	Pos. HPV à HR	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV à HR	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Prévalence			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Haut risque, Pos. = Positif, Nég. = Négatif, SO = Sans objet

\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

**Tableau 10:** Population NILM ≥ 30 ans : Risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay par groupe d'âge (estimations non corrigées) à l'inclusion

	Résultats du test Aptima HPV Assay	Résultats du test AHPV-GT Assay	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
				Risque absolu (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)
De 30 à 39 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	SO (0/0)	SO (0/0)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autre type HPV à HR	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Pos. ou Nég.	Pos. HPV à HR	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV à HR	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Prévalence				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥ 40 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autre type HPV à HR	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Pos. ou Nég.	Pos. HPV à HR	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV à HR	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Prévalence				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Haut risque, Pos. = Positif, Nég. = Négatif, SO = Sans objet

\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

Le risque relatif de la maladie selon les résultats positifs et négatifs du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay est présenté dans le Tableau 11 (corrigeé pour tenir compte du biais de vérification) et le Tableau 12 (non corrigeé). Les femmes présentant les types 16, 18 et/ou 45 de HPV étaient 12,9 fois plus susceptibles de présenter des lésions  $\geq$  CIN2, et 53,3 fois plus susceptibles de présenter des lésions  $\geq$  CIN3 que les femmes ne présentant aucun type de HPV à haut risque. Les femmes présentant les types 16, 18 et/ou 45 de HPV étaient 3,0 fois plus susceptibles de présenter des lésions  $\geq$  CIN2, et 4,8 fois plus susceptibles de présenter des lésions  $\geq$  CIN3 que les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque.

**Tableau 11:** Population NILM  $\geq$  30 ans : Risque relatif de lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (estimations corrigeées pour tenir compte du biais de vérification) à l'inclusion

Interprétation du test Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 vs. Nég. HPV à HR	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, > 999)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 vs. Pos. autre type HPV à HR	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Pos. autre type HPV à HR vs. Nég. HPV à HR	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
Pos. HPV à HR vs. Nég. HPV à HR	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Prévalence	1,1%	0,8%

IC = Intervalle de confiance, HR = Haut risque, Pos. = Positif, Nég. = Négatif

\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

**Tableau 12:** Population NILM  $\geq$  30 ans : Risque relatif de lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (estimations non corrigeées) à l'inclusion

Interprétation du test Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 vs. Nég. HPV à HR	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 vs. Pos. autre type HPV à HR	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Pos. autre type HPV à HR vs. Nég. HPV à HR	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
Pos. HPV à HR vs. Nég. HPV à HR	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Prévalence	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

IC = Intervalle de confiance, HR = Haut risque, Pos. = Positif, Nég. = Négatif

\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

Les rapports de vraisemblance (lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3) à l'inclusion d'après les résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sont présentés dans le Tableau 13 (résultats corrigés pour tenir compte du biais de vérification) et le Tableau 14 (résultats non corrigés). Les types 16, 18 et/ou 45 de HPV étaient 11,2 fois plus susceptibles d'être présents chez une femme avec des lésions  $\geq$  CIN2, et 24,1 fois plus susceptibles d'être présents chez une femme avec des lésions  $\geq$  CIN3 à l'inclusion.

**Tableau 13:** Population NILM  $\geq$  30 ans : Rapport de vraisemblance des lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (estimations corrigées pour tenir compte du biais de vérification) à l'inclusion

Interprétation des résultats du test Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Rapport de vraisemblance (IC à 95 %)	Rapport de vraisemblance (IC à 95 %)
Positif HPV 16 et/ou 18/45	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Positif autre type HPV à HR	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
Négatif HPV à HR	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

IC = Intervalle de confiance, HR = Haut risque

\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

**Tableau 14:** Population NILM  $\geq$  30 ans : Rapport de vraisemblance des lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (estimations non corrigées) à l'inclusion

Interprétation des résultats du test Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Rapport de vraisemblance (IC à 95 %)	Rapport de vraisemblance (IC à 95 %)
Positif HPV 16 et/ou 18/45	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Positif autre type HPV à HR	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
Négatif HPV à HR	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

IC = Intervalle de confiance, HR = Haut risque

\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

## Population NILM ≥ 30 ans : Performance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay après un suivi sur 3 ans

10 822 femmes âgées de 30 ans minimum étaient éligibles à la phase de suivi. Ces dernières présentaient des résultats cytologiques NILM et des résultats positifs au test Aptima HPV Assay ainsi que des résultats valides au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ou des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay sur le Panther System à l'inclusion. Parmi les femmes sans lésions ≥ CIN2, 67,0 % (7 235 sur 10 802) ont effectué une visite de suivi Pap à la première année, 60,3 % (6 505 sur 10 793) à la deuxième année, et 58,7 % (6 330 sur 10 786) à la troisième année. Au total, 58,8 % (6 366 sur 10 822) de ces femmes ont terminé l'étude (avec des lésions ≥ CIN2 à l'inclusion ou au cours du suivi), et/ou se sont présentées aux visites requises.

Parmi les 10 822 sujets, 490 femmes (4,5 %) ont présenté des résultats positifs au test Aptima HPV Assay à l'inclusion et des résultats valides au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Parmi ces 490 femmes, 247 (50,4 %) ont présenté, au bout de 3 ans, un statut pathologique positif ou négatif sur la base des résultats cytologiques ou de la colposcopie/biopsie. Vingt-cinq (25) femmes ont présenté des lésions ≥ CIN2, notamment 18 avec des lésions ≥ CIN3 ; 222 femmes ont présenté des résultats histologiques normaux/CIN1.

Parmi les 247 femmes évaluables ayant un statut pathologique à 3 ans et des résultats positifs au test Aptima HPV Assay, 47 (19,0 %) ont obtenu des résultats positifs au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ce qui indique la présence du HPV 16 et/ou du HPV 18/45 au-dessus du seuil clinique ; 200 (81,0 %) présentaient des résultats négatifs, ce qui indique la présence d'un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque au-dessus du seuil clinique.

Les 10 332 femmes restantes ont obtenu des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay à l'inclusion au cours de l'essai CLEAR. Parmi ces femmes, 57,6 % (5 946 sur 10 322) présentaient un statut pathologique au bout de 3 ans. Pour les besoins de l'analyse, les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Les résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay à l'inclusion et le statut pathologique à 3 ans évalué par le panel d'examen histologique consensuel (comprenant une évaluation à l'inclusion et de suivi) sont présentés dans le Tableau 15.

**Tableau 15:** Population NILM ≥ 30 ans : Classification des femmes éligibles à une phase de suivi d'après les résultats initiaux au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et au test Aptima HPV Assay, et le statut pathologique déterminé à l'inclusion et lors des phases de suivi

Aptima HPV Quant Dx Assay	Résultats du test AHPV-GT Assay	Interprétation	Statut pathologique à 3 ans (y compris l'évaluation initiale et de suivi)							
			Perdus de vue	Indéterminé*	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Positif	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16	25	2	16	0	1	5	1	50
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45	22	3	18	2	2	0	2	49
	Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	1	0	0	0	0	0	0	1
	Nég. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. autre type HPV à HR	168	22	178	8	4	10	0	390
<b>Total</b>			216	27	212	10	7	15	3	490
Négatif	Nég. HPV 16/18/45**	Nég. HPV à HR	4 150	236	5 879	46	16	5	0	10 332
<b>Total</b>			4 366	263	6 091	56	23	20	3 <sup>^</sup>	10 822

AHPV-GT = test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ; HR = Haut risque ; Nég. = Négatif ; Pos. = Positif

\*Femmes qui ont obtenu des résultats anormaux aux tests cytologiques pendant le suivi et qui n'ont pas obtenu de résultats ultérieurs au panel d'examen histologique consensuel, ou femmes dont les échantillons cytologiques étaient inadéquats au cours de la dernière visite

\*\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

<sup>^</sup>Trois femmes ont présenté un adénocarcinome in situ (AIS).

Les risques cumulés de maladie à 3 ans (lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3) reposent sur l'estimation de Kaplan-Meier (analyse de survie) et comprennent les maladies détectées à l'inclusion ou lors du suivi. Les femmes qui présentaient des signes de maladie (des résultats ASC-US ou des résultats cytologiques plus sévères) mais sans résultat du panel d'examen histologique consensuel ont été incluses dans l'analyse à l'aide d'une méthode d'imputation multiple afin de prédire le nombre de femmes malades qui aurait été identifié si les femmes avaient subi une colposcopie.

Les risques cumulés absolus de la maladie à 3 ans (lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3) d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sont présentés dans le Tableau 16. Les risques cumulés relatifs de la maladie à 3 ans d'après les résultats positifs et négatifs du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sont présentés dans le Tableau 17.

**Tableau 16:** Population NILM  $\geq$  30 ans : Risque\* cumulé absolu à 3 ans des lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay à l'inclusion

Résultats du test Aptima HPV Assay	Résultats du test AHPV-GT Assay	Interprétation	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Risque absolu (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	12,2 (4,7, 29,6)	5,4 (1,3, 21,1)
	Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	SO	SO
	Nég. HPV 16/18/45	Pos. autre type HPV à HR	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Pos. ou Nég.	Pos. HPV à HR	7,9 (5,4, 11,3)	5,4 (3,5, 8,5)
Négatif	Nég. HPV 16/18/45**	Nég. HPV à HR	0,3 (0,2, 0,5)	0,1 (0,0, 0,2)
Prévalence			0,7%	0,3%

AHPV-GT = test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ; HR = Haut risque ; SO = Sans objet ; Nég. = Négatif ; Pos. = Positif

\*Les risques cumulés à 3 ans, corrigés pour tenir compte des autres biais possibles, étaient similaires aux risques dans ce tableau. En raison des différences anticipées dans les risques à la première et deuxième année pour les deux groupes de femmes dans l'étude de suivi (celles ayant subi une colposcopie à l'inclusion et celles pour qui cela n'a pas été le cas), seul le risque cumulé à 3 ans pour les groupes combinés a été rapporté.

\*\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

**Tableau 17:** Population NILM  $\geq$  30 ans : Risque cumulé relatif\* à 3 ans des lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV Assay et du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay à l'inclusion

Interprétation du test Aptima Assay**	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 vs. Nég. HPV à HR	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 vs. Pos. autre type HPV à HR	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Pos. autre type HPV à HR vs. Nég. HPV à HR	17,6 (8,9, 34,9)	42,0 (14,2, 124,0)
Pos. HPV à HR vs. Nég. HPV à HR	24,3 (13,7, 43,2)	59,5 (22,0, 161,0)
Prévalence	0,7%	0,3%

IC = Intervalle de confiance ; HR = Haut risque ; Nég. = Négatif ; Pos. = Positif

\*Les risques cumulés à 3 ans, corrigés pour tenir compte des autres biais possibles, étaient similaires aux risques dans ce tableau. En raison des différences anticipées dans les risques à la première et deuxième année pour les deux groupes de femmes dans l'étude de suivi (celles ayant subi une colposcopie à l'inclusion et celles pour qui cela n'a pas été le cas), seul le risque cumulé à 3 ans pour les groupes combinés a été rapporté.

\*\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

La prévalence cumulée à 3 ans des lésions  $\geq$  CIN2 et  $\geq$  CIN3 chez les femmes présentant des résultats cytologiques NILM à l'inclusion était respectivement de 0,7 % et de 0,3 %. Le risque relatif de détection des lésions  $\geq$  CIN2 pour les femmes ayant obtenu des résultats positifs aux dépistages du HPV 16 et/ou 18/45, ou des résultats positifs aux dépistages des autres HPV à HR était de 2,9 (IC à 95 % : 1,4, 6,2), ce qui indique que les lésions  $\geq$  CIN2 ont été détectées chez les femmes ayant obtenu des résultats positifs aux dépistages du HPV 16 et/ou 18/45 selon une fréquence 2,9 fois supérieure par rapport aux femmes ayant obtenu des résultats positifs aux dépistages des autres HPV à HR. Le risque relatif des lésions  $\geq$  CIN3 était de 3,1 (IC à 95 % : 1,2, 7,9). Le risque relatif de détection des lésions  $\geq$  CIN2 pour les femmes ayant obtenu des résultats positifs aux dépistages des autres HPV à HR, par rapport aux résultats négatifs, était de 17,6 (IC à 95 % : 8,9, 34,9), ce qui indique que les lésions  $\geq$  CIN2 ont été détectées chez les femmes ayant obtenu des résultats positifs aux dépistages des autres HPV à HR selon une fréquence 17,6 fois supérieure par rapport aux femmes ayant obtenu des résultats négatifs aux dépistages d'autres HPV à HR. Le risque relatif des lésions  $\geq$  CIN3 était de 42,0 (IC à 95 % : 14,2, 124,0).

### Performance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath

Les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath ont été prélevés chez des femmes canadiennes qui ont été orientées vers un suivi en raison d'un ou plusieurs tests Pap anormaux, et d'une infection HPV, ou pour d'autres raisons. Une aliquote (0,5 ml) de chaque échantillon a été transférée dans un tube de transfert d'échantillons Aptima puis a été traitée à l'aide d'une solution de transfert Aptima. Un seul réplicat de chaque échantillon a été testé avec le test HPV Aptima (n = 500). Des échantillons positifs ont ensuite été testés avec le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Les résultats du test Aptima HPV Assay sont ainsi présentés dans le Tableau 18. Des résultats similaires sont présentés pour le test PCR HPV disponible sur le marché, qui différencie le HPV 16 et le HPV 18, mais pas le HPV 45, séparément des autres génotypes à haut risque. Le risque relatif de la maladie pour des résultats de génotypes positifs et négatifs est présenté dans le Tableau 19 pour le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et le test PCR HPV.

**Tableau 18:** Risque absolu des lésions  $\geq$  CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et du test PCR HPV disponible sur le marché

Résultat HPV à HR	Résultat de génotype	Interprétation	Risque absolu de lésions $\geq$ CIN3 avec Aptima (IC à 95 %)	Risque absolu de lésions $\geq$ CIN3 avec PCR HPV (IC à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45*	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45*	13,9 (10,8-17,0)	13,9 (11,4-16,4)
	Pos. HPV 16 et Nég. HPV 18/45*	Pos. HPV 16 uniquement	16,8 (12,4-21,3)	16,2 (12,8-19,5)
	Nég. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45*	Pos. HPV 18/45* uniquement	6,1 (2,0-12,9)	6,6 (2,1-13,9)
	Pos. HPV 16 et/ou Pos. HPV 18/45*	Pos. HPV 16 et HPV 18/45*	25,0 (2,9-59,8)	12,5 (1,3-34,5)
	Nég. HPV 16 et/ou Nég. HPV 18/45*	Pos. autre type HPV à HR	2,1 (1,4-2,8)	2,0 (1,4-2,7)
	Pos. ou Nég.	Pos. HPV à HR	11,5 (10,3-12,4)	10,7 (9,8-11,4)
Négatif**	Nég. HPV 16 et/ou Nég. HPV 18/45*	Nég. HPV à HR	1,1 (0,5-2,0)	0,6 (0,2-1,4)
Prévalence (%)			4,2%	4,6%

HR = Haut risque ; Pos. = Positif ; Nég. = Négatif

\*Le test PCR HPV différencie uniquement le HPV 16 et le HPV 18 des 12 autres génotypes à haut risque, y compris le HPV 45.

\*\*Les femmes présentant des résultats négatifs au test Aptima HPV Assay ont été considérées comme négatives au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour les besoins de l'analyse.

**Tableau 19:** Risque relatif des lésions  $\geq$  CIN3 d'après les résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et du test PCR HPV disponible sur le marché

Résultats du test Aptima Assay		Résultats de test PCR HPV	
Interprétation des tests	Risque relatif de lésions $\geq$ CIN3 (IC à 95 %)	Interprétation des tests	Risque relatif de lésions $\geq$ CIN3 (IC à 95 %)
Positif HPV 16 et/ou 18/45 vs. Négatif HPV à HR	12,6 (5,9-27,0)	Positif HPV 16 et/ou 18/45 vs. Négatif HPV à HR	23,3 (8,4-64,3)
Positif HPV 16 et/ou 18/45 vs. Positif autre type HPV à HR	3,0 (1,6-5,5)	Positif HPV 16 et/ou 18/45 vs. Positif autre type HPV à HR	3,1 (1,8-5,3)
Positif autre type HPV à HR vs. Négatif HPV à HR	4,2 (1,8-10,1)	Positif autre type HPV à HR vs. Négatif HPV à HR	7,6 (2,6-22,4)
Positif HPV à HR vs. Négatif HPV à HR	8,3 (4,0-17,3)	Positif HPV à HR vs. Négatif HPV à HR	14,4 (5,3-39,5)
Prévalence	4,2%	Prévalence	4,6%

### Performance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons de collecte et de transport pour échantillon cervical

Les échantillons CSCT ont été prélevés sur des femmes lors d'un dépistage de routine ou de visites de suivi, et ont ensuite fait l'objet d'un test Aptima HPV Assay. Les échantillons CSCT résiduels (n = 378), pour lesquels les résultats au test Aptima HPV Assay étaient positifs, ont été testés avec le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Tigris DTS System. Le génotype HPV de chaque échantillon a été établi à l'aide d'un test DNA de génotypage. Les échantillons, pour lesquels les résultats entre les tests de génotypage (test DNA et test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay) ne concordent pas, ont été testés à l'aide d'un test de séquençage PCR à transcriptase inverse validé afin de déterminer leur statut HPV 16, HPV 18 et HPV 45. La concordance clinique (positive ou négative) du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour la détection d'un HPV 16, 18 et 45 à haut risque a été déterminée. Les résultats sont présentés dans le Tableau 20.

**Tableau 20:** Concordance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Tigris DTS System pour la détection des HPV 16, 18 et 45 à haut risque dans les échantillons CSCT.

		Méthode de référence				Total
		Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Nég. HPV 16, Nég. HPV 18/45	
Aptima HPV Test HPV 16 18/ 45 Genotype Assay	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	125	0	1	0	126
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	0	43	0	1	44
	Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	0	0	8	1	9
	Nég. HPV 16, Nég. HPV 18/45	1	1	0	197	199
	<b>Total</b>	126	44	9	199	378

Pos. = Positif, Nég. = Négatif

Concordance positive : 98,3 % (176/179) (IC à 95 % : 95,2, 99,4)

Concordance négative : 99,0 % (197/199) (IC à 95 % : 96,4, 99,7)

## Performance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons de collecte et de transport pour échantillon cervical

La performance du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a été évaluée au moyen d'échantillons CSCT prélevés sur des femmes orientées vers une visite de suivi en raison de résultats Pap anormaux. Les échantillons étaient à l'origine testés à l'aide du test Aptima HPV Assay (n = 651). Les échantillons pour lesquels les résultats étaient positifs au test Aptima HPV Assay (n°= 414) ont ensuite été testés au moyen du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Tigris DTS System et le Panther System.

La concordance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pour la détection des HPV 16, 18 et 45 à haut risque sur le Panther System a été établie par rapport aux résultats sur le Tigris DTS System en tant que méthode de référence. Les pourcentages de concordance négative et positive et les intervalles de confiance à 95 % associés ont été calculés. Les résultats sont présentés dans le Tableau 21.

**Tableau 21:** Concordance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System pour la détection des HPV 16, 18 et 45 à haut risque dans les échantillons CSCT.

		Résultats avec le Tigris DTS System uniquement				Total
		Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Nég. HPV 16, Nég. HPV 18/45	
Résultats avec le Panther System	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	194	0	1	3	198
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	0	34	0	0	34
	Pos. HPV 16, Pos. HPV 18/45	0	0	7	0	7
	Nég. HPV 16, Nég. HPV 18/45	1	1	0	173	175
	<b>Total</b>	195	35	8	176	414

Pos. = Positif, Nég. = Négatif

Concordance positive : 98,7 % (235/238) (IC à 95 % : 96,4, 99,6)

Concordance négative : 98,3 % (173/176) (IC à 95 % : 95,1, 99,4)

## Comparaison des résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System pour les échantillons cliniques ThinPrep avant et après cytologie

Une étude a été réalisée afin d'évaluer la concordance des résultats du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System dans des échantillons cervicaux testés avant et après le traitement cytologique sur le ThinPrep 5000 Processor.

Les échantillons proviennent de femmes chez qui des échantillons cervicaux ont été prélevés puis immergés dans des flacons ThinPrep Pap Test dans le cadre de la norme de soins liée au dépistage du cancer du col de l'utérus.

Pour chaque sujet, deux aliquotes de 1 ml de l'échantillon cervical conservé dans le flacon ThinPrep Pap Test ont fait l'objet d'un transfert manuel dans le tube de transfert d'échantillons Aptima (échantillons A et B avant cytologie). Après les avoir traités au moyen du processeur ThinPrep 5000,

1 ml de l'échantillon résiduel ThinPrep a été transféré dans un tube de transfert d'échantillons Aptima (échantillon C après cytologie).

Un total de 214 échantillons pour lesquels les résultats au test Aptima HPV Assay étaient positifs ont été évalués à l'aide du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. La fréquence du HPV 16 et/ou HPV 18/45 détectés par le test est indiquée dans le Tableau 22 pour la population totale, dans le Tableau 23 pour la population NILM ( $\geq 30$  ans), et dans le Tableau 24 pour la population ASC-US ( $\geq 21$  ans). Seuls les échantillons présentant des résultats positifs au test Aptima HPV Assay pour les échantillons A ou B et des résultats positifs pour l'échantillon C ont été inclus dans l'analyse.

**Tableau 22:** Population totale<sup>1</sup> : fréquence de géotypes HPV 16 et/ou HPV 18/45 détectés par le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay dans les échantillons avant et après cytologie

		Échantillons A et B avant cytologie			
		Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. autre type HPV de HR <sup>3</sup> , Nég. HPV 16/18/45	Indéterminé <sup>4</sup>
Échantillon C après cytologie <sup>2</sup>	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	18	0	0	2
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	0	9	2	4
	Pos. HPV 16 et Pos. HPV 18/45	0	0	0	1
	Pos. autre type HPV de HR <sup>3</sup> , Nég. HPV 16/18/45	0	0	175	3

HR = Haut risque ; Nég. = Négatif ; Pos. = Positif.

<sup>1</sup> La population totale inclut les femmes présentant >ASC-US, NILM, ASC-US.

<sup>2</sup> Tous les échantillons présentent un ensemble complet de résultats pour un prélèvement sur le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.

<sup>3</sup> Génotypes 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et/ou 68 du HPV.

<sup>4</sup> Inclut des échantillons dans lesquels au moins un échantillon avant cytologie (A ou B) est négatif au dépistage du HPV 16 et/ou HPV 18/45.

**Tableau 23:** Population NILM  $\geq 30$  ans : fréquence de géotypes HPV 16 et/ou HPV 18/45 détectés par le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay dans les échantillons avant et après cytologie

		Échantillons A et B avant cytologie			
		Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. autre type HPV de HR <sup>2</sup> , Nég. HPV 16/18/45	Indéterminé <sup>3</sup>
Échantillon C après cytologie <sup>1</sup>	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	5	0	0	2
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	0	1	0	1
	Pos. autre type HPV de HR <sup>2</sup> , Nég. HPV 16/18/45	0	0	71	2

HR = Haut risque ; Nég. = Négatif ; Pos. = Positif.

<sup>1</sup> Tous les échantillons présentent un ensemble complet de résultats pour un prélèvement sur le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.

<sup>2</sup> Génotypes 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et/ou 68 du HPV.

<sup>3</sup> Inclut des échantillons dans lesquels au moins un échantillon avant cytologie (A ou B) est négatif au dépistage du HPV 16 et/ou HPV 18/45.

**Tableau 24:** Population ASC-US ≥ 21 ans : fréquence de géotypes HPV 16 et/ou HPV 18/45 détectés par le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay dans les échantillons avant et après cytologie

		Échantillons A et B avant cytologie			
		Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	Pos. autre type HPV de HR <sup>2</sup> , Nég. HPV 16/18/45	Indéterminé <sup>3</sup>
Échantillon C après cytologie <sup>1</sup>	Pos. HPV 16, Nég. HPV 18/45	3	0	0	0
	Nég. HPV 16, Pos. HPV 18/45	0	3	1	1
	Pos. autre type HPV de HR <sup>2</sup> , Nég. HPV 16/18/45	0	0	48	0

HR = Haut risque ; Nég. = Négatif ; Pos. = Positif.

<sup>1</sup> Tous les échantillons présentent un ensemble complet de résultats pour un prélèvement sur le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.

<sup>2</sup> Génotypes 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et/ou 68 du HPV.

<sup>3</sup> Inclut des échantillons dans lesquels au moins un échantillon avant cytologie (A ou B) est négatif au dépistage du HPV 16 et/ou HPV 18/45.

## Sensibilité analytique

Le seuil de détection (SD) du seuil clinique est une concentration qui est positive (au-dessus du seuil clinique) 95 % du temps. Le SD du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a été déterminé en testant des échantillons cytologiques individuels ou de groupe négatifs cliniques en milieu liquide ThinPrep auxquels on a ajouté diverses concentrations de transcrits in vitro ou de cellules de culture infectées par le HPV (SiHa, HeLa et MS751 ; ATCC, Manassas, Virginia). En ce qui concerne les panels de transcrits in vitro, 60 répliquats de chaque taux de copie ont été testés avec chacun des deux lots de réactifs pour un total de 120 répliquats. En ce qui concerne les panels de lignées cellulaires, 30 répliquats de chaque taux de copie ont été testés avec chacun des deux lots de réactifs pour un total de 60 répliquats. Le test s'est déroulé sur huit jours, avec trois séries minimums réalisées chaque jour et cinq répliquats d'un génotype donné testés dans chaque série. Le seuil de détection à 95 % (Tableau 25) a été calculé par une analyse de régression Probit des résultats de positivité pour chaque panel de dilution.

**Tableau 25:** Seuil de détection du seuil clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Cible	Seuil de détection* (IC à 95 %)
HPV 16	23,7 (19,1, 30,9)
HPV 18	26,1 (21,2, 33,9)
HPV 45	34,5 (28,5, 43,6)
SiHa	0,4 (0,3, 0,7)
HeLa	0,7 (0,4, 1,4)
MS751	0,2 (0,1, 0,3)

\*copies par réaction pour les transcrits in vitro et cellules par réaction pour les lignées cellulaires

## Précision du test

La précision du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a été évaluée dans deux études avec le même panel de 24 échantillons. L'étude 1 a été menée sur 3 sites de test externes afin de déterminer la reproductibilité du test. L'étude 2 a été menée en interne afin de déterminer la précision intra-laboratoire. Le panel comprenait 17 échantillons positifs au HPV 16 et/ou 18/45, avec des concentrations égales ou supérieures au seuil de détection du test (positivité attendue :  $\geq 95\%$ ), 3 échantillons positifs au HPV 16 et/ou 18/45, avec des concentrations inférieures au seuil de détection du test (positivité attendue :  $> 0\%$  à  $< 25\%$ ), et 4 échantillons négatifs au HPV. Les échantillons du panel positifs au HPV 16 et/ou 18/45 ont été préparés en ajoutant des transcrits in vitro ou des cellules de culture infectées par HPV (SiHa, HeLa et MS751 ; ATCC, Manassas, Virginia) à des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep résiduels, ou en diluant des échantillons cliniques de HPV 16, 18 et/ou 45 dans des groupes d'échantillons cytologiques résiduels en milieu liquide ThinPrep dilués dans du STM. Les échantillons du panel négatifs au HPV ont été préparés avec des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep ou avec une solution PreservCyt diluée dans du STM.

Dans l'étude 1, 2 opérateurs présents sur chacun des 3 sites de test (1 appareil par site) ont réalisé 2 listes de travail pour le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay par jour, pendant 3 jours. Les tests ont été effectués au moyen de 2 lots de réactifs. Chaque liste de travail contenait 3 réplicats de chacun des échantillons du panel de reproductibilité. Cent huit (108) tubes d'échantillon individuels ont été testés pour chaque échantillon du panel (3 sites x 1 appareil x 2 opérateurs x 2 lots x 3 jours x 3 réplicats). Dans l'étude 2, le test a été mené en interne pendant 13 jours, avec un total de 162 réactions testées pour chaque échantillon du panel (1 site x 3 appareils x 3 opérateurs x 3 lots x 2 listes de travail x 3 réplicats).

Les échantillons du panel sont décrits dans le Tableau 26a et le Tableau 26b, avec un résumé de la concordance indiquant les résultats prévus respectivement pour le HPV 16 et le HPV 18/45. Le Tableau 27 présente les valeurs S/CO d'analyte pour le HPV 16 et le HPV 18/45 aux 2,5<sup>e</sup>, 50<sup>e</sup> et 97,5<sup>e</sup> percentiles de la répartition du S/CO. La variabilité du S/CO d'analyte pour le HPV 16 est présentée dans le Tableau 28 dans le cadre de l'étude 1, et dans le Tableau 29 dans le cadre de l'étude 2 en ce qui concerne les échantillons du panel dont les résultats attendus sont positifs au HPV 16. La variabilité du S/CO d'analyte pour le HPV 18/45 est présentée dans le Tableau 30 dans le cadre de l'étude 1, et dans le Tableau 31 dans le cadre de l'étude 2 en ce qui concerne les échantillons du panel dont les résultats attendus sont positifs au HPV 18/45.

**Tableau 26a:** Précision du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay de l'étude 1 et 2 : description du panel et pourcentage de concordance par rapport aux résultats escomptés pour le HPV 16

Description du panel (Copies ou cellules/réactions)	HPV 16 Résultat attendu	Pourcentage de concordance (IC de 95 %)	
		Étude 1 (3 sites de test)	Étude 2 (1 site de test)
HPV 16 IVT (240 copies) Hautement positif	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 copies) Hautement positif	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 copies) Hautement positif	Négatif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Échantillon clinique 1 du HPV 16 Hautement positif	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 du HPV 18/45 Hautement positif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Cellules SiHa (4 cellules) — Hautement positif et cellules HeLa (0,7 cellules) — Faiblement positif	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

Tableau 26a: Précision du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay de l'étude 1 et 2 : description du panel et pourcentage de concordance par rapport aux résultats escomptés pour le HPV 16 (suite)

Description du panel (Copies ou cellules/réactions)	HPV 16 Résultat attendu	Pourcentage de concordance (IC de 95 %)	
		Étude 1 (3 sites de test)	Étude 2 (1 site de test)
Cellules SiHa (0,4 cellules) — Faiblement positif et cellules HeLa (7 cellules) — Hautement positif	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Cellules SiHa (0,4 cellules) Faiblement positif	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Cellules HeLa (0,7 cellules) Faiblement positif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules MS751 (0,2 cellules) Faiblement positif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
HPV 16 IVT (24 copies) Faiblement positif	Positif	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 copies) Faiblement positif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 copies) Faiblement positif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 du HPV 16 Faiblement positif	Positif	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
Échantillon clinique 3 du HPV 16 Faiblement positif	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Échantillon clinique 2 du HPV 18/45 Faiblement positif	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 3 du HPV 18/45 Faiblement positif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (0,001 cellules) Hautement négatif	Négatif	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
Cellules HeLa (0,001 cellules) Hautement négatif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules MS751 (0,006 cellules) Hautement négatif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 négatif au HPV	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 négatif au HPV	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon 1 négatif au HPV préparé avec PreservCyt	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon 2 négatif au HPV préparé avec PreservCyt	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

IC = intervalle de confiance

**Remarque :** Le pourcentage de concordance a pu être affecté par des variations lors de l'ajout de substances, la dilution et/ou l'aliquotage.

Tableau 26b: Précision du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay de l'étude 1 et 2 : description du panel et pourcentage de concordance par rapport aux résultats escomptés pour le HPV 18/45

Description du panel (Copies ou cellules/réactions)	Pourcentage de concordance (IC de 95 %)		
	Résultat escompté pour le HPV 18/45	Étude 1 (3 sites de test)	Étude 2 (1 site de test)
HPV 16 IVT (240 copies) Hautement positif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 copies) Hautement positif	Positif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 copies) Hautement positif	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 du HPV 16 Hautement positif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 du HPV 18/45 Hautement positif	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Cellules SiHa (4 cellules) — Hautement positif et cellules HeLa (0,7 cellules) — Faiblement positif	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (0,4 cellules) — Faiblement positif et cellules HeLa (7 cellules) — Hautement positif	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (0,4 cellules) Faiblement positif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Cellules HeLa (0,7 cellules) Faiblement positif	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules MS751 (0,2 cellules) Faiblement positif	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 copies) Faiblement positif	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 copies) Faiblement positif	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 copies) Faiblement positif	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Échantillon clinique 2 du HPV 16 Faiblement positif	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 3 du HPV 16 Faiblement positif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 du HPV 18/45 Faiblement positif	Positif	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
Échantillon clinique 3 du HPV 18/45 Faiblement positif	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Cellules SiHa (0,001 cellules) Hautement négatif	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Cellules HeLa (0,001 cellules) Hautement négatif	Négatif	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Cellules MS751 (0,006 cellules) Hautement négatif	Négatif	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
Échantillon clinique 1 négatif au HPV	Négatif	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 négatif au HPV	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon 1 négatif au HPV préparé avec PreservCyt	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon 2 négatif au HPV préparé avec PreservCyt	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

IC = intervalle de confiance

*Remarque : Le pourcentage de concordance a pu être affecté par des variations lors de l'ajout de substances, la dilution et/ou l'aliquotage.*

**Tableau 27:** Précision du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay de l'étude 1 et 2 : répartition par percentile des valeurs S/CO d'analyte pour le HPV 16 et le HPV 18/45

Description du panel (Copies ou cellules/réactions)	Percentile du S/CO d'analyte pour le HPV 16						Percentile du S/CO d'analyte pour le HPV 18/45					
	Étude 1 (3 sites de test)			Étude 2 (1 site de test)			Étude 1 (3 sites de test)			Étude 2 (1 site de test)		
	2,5°	50°	97,5°	2,5°	50°	97,5°	2,5°	50°	97,5°	2,5°	50°	97,5°
HPV 16 IVT (240 copies) Hautement positif	2,86	3,26	3,53	2,92	3,30	3,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18 IVT (260 copies) Hautement positif	0,00	0,30	0,59	0,13	0,34	0,51	5,22	5,66	8,86	5,24	5,53	6,17
HPV 45 IVT (350 copies) Hautement positif	0,00	0,22	0,43	0,08	0,24	0,41	4,37	4,92	8,78	4,40	5,05	5,99
Échantillon clinique 1 du HPV 16 Hautement positif	2,49	3,12	3,34	2,67	3,10	3,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Échantillon clinique 1 du HPV 18/45 Hautement positif	0,00	0,30	0,56	0,15	0,33	0,50	4,95	6,67	8,95	4,49	6,22	8,27
Cellules SiHa (4 cellules) — Hautement positif et cellules HeLa (0,7 cellules) — Faiblement positif	2,48	3,26	3,60	2,83	3,29	3,62	3,76	4,64	6,16	4,12	4,58	5,28
Cellules SiHa (0,4 cellules) — Faiblement positif et cellules HeLa (7 cellules) — Hautement positif	1,14	2,77	3,40	1,25	2,95	3,47	4,01	4,87	6,73	4,36	4,70	5,34
Cellules SiHa (0,4 cellules) Faiblement positif	1,60	2,81	3,24	1,13	2,70	3,26	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00
Cellules HeLa (0,7 cellules) Faiblement positif	0,00	0,31	0,56	0,17	0,33	0,52	3,63	5,11	7,17	4,15	5,15	5,66
Cellules MS751 (0,2 cellules) Faiblement positif	0,00	0,26	0,41	0,12	0,28	0,38	1,33	4,23	6,28	0,34	3,34	5,38
HPV 16 IVT (24 copies) Faiblement positif	1,56	3,16	3,43	0,99	3,16	3,57	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18 IVT (26 copies) Faiblement positif	0,00	0,30	0,52	0,14	0,30	0,51	4,76	5,48	8,01	4,47	5,42	5,86
HPV 45 IVT (35 copies) Faiblement positif	0,00	0,24	0,43	0,12	0,24	0,39	1,57	4,81	8,91	2,04	4,80	5,85
Échantillon clinique 2 du HPV 16 Faiblement positif	1,37	2,95	3,51	1,25	2,90	3,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Échantillon clinique 3 du HPV 16 Faiblement positif	1,80	2,96	3,58	1,15	2,84	3,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Échantillon clinique 2 du HPV 18/45 Faiblement positif	0,03	0,28	0,46	0,16	0,33	0,46	2,50	4,20	7,04	0,69	3,60	4,85
Échantillon clinique 3 du HPV 18/45 Faiblement positif	0,00	0,32	0,54	0,14	0,32	0,48	2,37	4,83	8,07	1,68	4,08	7,21
Cellules SiHa (0,001 cellules) Hautement négatif	0,28	0,32	1,12	0,28	0,31	0,43	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,02
Cellules HeLa (0,001 cellules) Hautement négatif	0,28	0,33	0,43	0,29	0,32	0,36	0,00	0,00	1,28	0,00	0,00	0,87
Cellules MS751 (0,006 cellules) Hautement négatif	0,17	0,32	0,35	0,27	0,32	0,36	0,00	0,01	4,32	0,00	0,01	2,03
Échantillon clinique 1 négatif au HPV	0,24	0,32	0,35	0,28	0,31	0,35	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,02
Échantillon clinique 2 négatif au HPV	0,27	0,32	0,35	0,29	0,32	0,34	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,03
Échantillon 1 négatif au HPV préparé avec PreservCyt	0,27	0,33	0,37	0,30	0,33	0,36	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02
Échantillon 2 négatif au HPV préparé avec PreservCyt	0,29	0,33	0,37	0,30	0,33	0,35	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01

**Tableau 28:** Précision du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay de l'étude 1 : variabilité du signal de l'analyte HPV 16 pour les échantillons du panel ayant des résultats escomptés positifs au HPV 16

Description du panel (Copies ou cellules/ réactions)	N	S/CO moyen	Entre Plateformes		Entre les opérateurs		Entre les lots		Entre les listes de travail		Dans les listes de travail		Total	
			ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
HPV 16 IVT (240 copies) Hautement positif	108	3,23	0,06	2,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,09	2,9	0,14	4,2	0,18	5,5
Échantillon clinique 1 positif au HPV 16	108	3,07	0,07	2,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	3,6	0,16	5,2	0,21	6,8
Cellules SiHa (4 cellules) — Hautement positif et cellules HeLa (0,7 cellules) — Faiblement positif	108	3,22	0,10	3,2	0,02	0,6	0,00	0,0	0,08	2,4	0,21	6,5	0,25	7,6
Cellules SiHa (0,4 cellules) — Faiblement positif et cellules HeLa (7 cellules) — Hautement positif	108	2,63	0,05	1,8	0,00	0,0	0,00	0,0	< 0,01	0,0	0,58	22,3	0,59	22,3
Cellules SiHa (0,4 cellules) Faiblement positif	108	2,65	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	4,6	0,00	0,0	0,44	16,6	0,46	17,3
HPV 16 IVT (24 copies) Faiblement positif	107*	3,01	0,06	2,1	0,05	1,5	0,05	1,6	0,00	0,0	0,44	14,6	0,45	14,9
Échantillon clinique 2 du HPV 16 Faiblement positif	107*	2,88	0,08	2,8	0,00	0,0	0,08	2,9	0,17	5,9	0,39	13,7	0,44	15,4
Échantillon clinique 3 du HPV 16 Faiblement positif	108	2,89	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,14	4,8	0,39	13,5	0,41	14,4

CV = coefficient de variation ; ET = écart-type

\*Deux échantillons ont obtenu des résultats invalides au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et n'ont pas été inclus dans les analyses.

*Remarque : La variabilité de certains facteurs peut être numériquement négative. Cela peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très faible. Dans ces cas, les valeurs ET et CV sont indiquées comme nulle.*

**Tableau 29:** Précision du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay de l'étude 2 : variabilité du signal d'analyste du HPV 16 pour les échantillons du panel ayant des résultats escomptés positifs au HPV 16

Description du panel (Copies ou cellules/ réactions)	N	S/CO moyen	Entre les instruments		Entre les opérateurs		Entre les lots		Entre les listes de travail		Dans les listes de travail		Total	
			ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
HPV 16 IVT (240 copies) Hautelement positif	162	3,28	0,05	1,5	0,02	0,5	0,12	3,8	0,17	5,3	0,13	3,8	0,25	7,7
Échantillon clinique 1 du HPV 16 Hautelement positif	162	3,08	0,04	1,2	0,00	0,0	0,08	2,6	0,07	2,3	0,19	6,2	0,22	7,2
Cellules SiHa (4 cellules) — Hautelement positif et cellules HeLa (0,7 cellules) — Faiblement positif	162	3,27	0,05	1,6	0,00	0,0	0,05	1,4	0,13	4,0	0,18	5,5	0,23	7,2
Cellules SiHa (0,4 cellules) — Faiblement positif et cellules HeLa (7 cellules) — Hautelement positif	162	2,78	0,08	2,8	0,04	1,3	0,28	10,2	0,20	7,1	0,53	18,9	0,64	22,8
Cellules SiHa (0,4 cellules) Faiblement positif	162	2,54	0,16	6,2	0,05	2,0	0,29	11,4	0,25	9,9	0,47	18,6	0,63	24,8
HPV 16 IVT (24 copies) Faiblement positif	162	3,04	0,03	1,0	0,05	1,5	0,20	6,5	0,34	11,3	0,36	11,8	0,54	17,7
Échantillon clinique 2 du HPV 16 Faiblement positif	162	2,77	0,08	2,9	0,00	0,0	0,23	8,3	0,21	7,5	0,37	13,3	0,49	17,7
Échantillon clinique 3 du HPV 16 Faiblement positif	162	2,67	0,03	1,1	0,04	1,6	0,22	8,1	0,25	9,2	0,49	18,2	0,59	22,0

CV = coefficient de variation ; ET = écart-type

**Remarque :** La variabilité de certains facteurs peut être numériquement négative. Cela peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très faible. Dans ces cas, les valeurs ET et CV sont indiquées comme nulle.

**Tableau 30:** Précision du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay de l'étude 1 : variabilité du signal de l'analyte HPV 18/45 pour les échantillons du panel ayant des résultats escomptés positifs au HPV 18/45

Description du panel (Copies ou cellules/ réactions)	N	S/CO moyen	Entre Plateformes		Entre les opérateurs		Entre les lots		Entre les listes de travail		Dans les listes de travail		Total	
			ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
HPV 18 IVT (260 copies) Hautement positif	107*	5,88	0,33	5,5	0,52	8,9	0,00	0,0	0,43	7,4	0,17	2,8	0,77	13,1
HPV 45 IVT (350 copies) Hautement positif	108	5,12	0,43	8,4	0,47	9,2	0,31	6,1	0,58	11,3	0,18	3,6	0,93	18,2
Échantillon clinique 1 du HPV 18/45 Hautement positif	108	6,71	0,66	9,8	0,58	8,7	0,50	7,5	0,42	6,2	0,94	14,0	1,44	21,5
Cellules SiHa (4 cellules) — Hautement positif et cellules HeLa (0,7 cellules) — Faiblement positif	108	4,69	0,22	4,7	0,10	2,1	0,08	1,7	0,10	2,2	0,54	11,4	0,60	12,8
Cellules SiHa (0,4 cellules) — Faiblement positif et cellules HeLa (7 cellules) — Hautement positif	108	4,94	0,28	5,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	7,7	0,42	8,4	0,63	12,7
Cellules HeLa (0,7 cellules) Faiblement positif	108	5,17	0,38	7,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,40	7,6	0,56	10,8	0,78	15,1
Cellules MS751 (0,2 cellules) Faiblement positif	108	4,00	0,62	15,4	0,00	0,0	0,38	9,5	0,47	11,8	0,94	23,5	1,28	31,9
HPV 18 IVT (26 copies) Faiblement positif	108	5,52	0,21	3,8	0,15	2,7	0,00	0,0	0,37	6,7	0,60	10,9	0,75	13,7
HPV 45 IVT (35 copies) Faiblement positif	108	4,71	0,34	7,1	0,41	8,6	0,15	3,1	0,69	14,6	0,88	18,6	1,24	26,3
Échantillon clinique 2 du HPV 18/45 Faiblement positif	107*	4,29	0,17	4,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	8,9	1,05	24,6	1,13	26,5
Échantillon clinique 3 du HPV 18/45 Faiblement positif	108	5,12	0,38	7,5	0,00	0,0	0,38	7,4	0,00	0,0	1,37	26,8	1,47	28,8

CV = coefficient de variation ; ET = écart-type

\*Deux échantillons ont obtenu des résultats invalides au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et n'ont pas été inclus dans les analyses.

**Remarque :** La variabilité de certains facteurs peut être numériquement négative. Cela peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très faible. Dans ces cas, les valeurs ET et CV sont indiquées comme nulle.

**Tableau 31:** Précision du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay de l'étude 2 : variabilité du signal de l'analyte HPV 18/45 pour les échantillons du panel ayant des résultats escomptés positifs au HPV 18/45

Description du panel (Copies ou cellules/réactions)	N	S/CO moyen	Entre les instruments		Entre les opérateurs		Entre les lots		Entre les listes de travail		Dans les listes de travail		Total	
			ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
HPV 18 IVT (260 copies) Hautement positif	162	5,56	0,08	1,5	0,06	1,1	0,05	0,9	0,13	2,4	0,14	2,6	0,23	4,1
HPV 45 IVT (350 copies) Hautement positif	162	5,09	0,16	3,1	0,00	0,0	0,54	10,6	0,46	9,1	0,12	2,3	0,74	14,5
Échantillon clinique 1 du HPV 18/45 Hautement positif	161*	6,22	0,10	1,7	0,00	0,0	0,26	4,2	0,00	0,0	1,06	17,1	1,10	17,7
Cellules SiHa (4 cellules) — Hautement positif et cellules HeLa (0,7 cellules) — Faiblement positif	162	4,59	0,00	0,0	0,07	1,5	0,07	1,4	0,20	4,3	0,23	5,0	0,32	6,9
Cellules SiHa (0,4 cellules) — Faiblement positif et cellules HeLa (7 cellules) — Hautement positif	162	4,78	0,00	0,0	0,08	1,7	0,00	0,0	0,30	6,3	0,24	5,0	0,39	8,2
Cellules HeLa (0,7 cellules) Faiblement positif	162	5,08	0,08	1,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,0	0,31	6,1	0,35	7,0
Cellules MS751 (0,2 cellules) Faiblement positif	159*	3,19	0,18	5,7	0,36	11,2	0,71	22,4	0,15	4,7	1,36	42,6	1,59	50,0
HPV 18 IVT (26 copies) Faiblement positif	162	5,38	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,23	4,4	0,25	4,7	0,35	6,4
HPV 45 IVT (35 copies) Faiblement positif	162	4,79	0,31	6,4	0,11	2,3	0,55	11,4	0,62	13,0	0,50	10,5	1,02	21,4
Échantillon clinique 2 du HPV 18/45 Faiblement positif	162	3,21	0,00	0,0	0,02	0,8	0,36	11,1	0,00	0,0	1,14	35,5	1,20	37,2
Échantillon clinique 3 du HPV 18/45 Faiblement positif	162	4,09	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,6	1,33	32,6	1,34	32,8

CV = coefficient de variation ; ET = écart-type

\*Deux échantillons ont obtenu des résultats invalides au test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et n'ont pas été inclus dans les analyses.

**Remarque :** La variabilité de certains facteurs peut être numériquement négative. Cela peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très faible. Dans ces cas, les valeurs ET et CV sont indiquées comme nulle.

## Réactivité croisée

**Remarque:** Les tests avec des organismes présentant potentiellement des réactions croisées pour le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ont été effectués à l'aide du Tigris DTS System. Le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a été d'abord lancé sur le Tigris DTS System en 2012. En 2013, les indications ont été élargies à l'utilisation du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System. Le Panther System constitue une plateforme d'appareils plus petits alternative au Tigris DTS System. Les deux systèmes sont conçus pour automatiser complètement les tests de détection de l'acide nucléique amplifiés lors de tests de diagnostic. Certains tests de performance d'analyse réalisés sur le Tigris DTS System ont été mis à profit pour soutenir les performances d'analyse sur le Panther System.

La spécificité analytique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a été évaluée avec des groupes d'échantillons cytologiques résiduels en milieu liquide ThinPrep dilués à 1:2,9 dans le STM (comparables aux échantillons transférés dans des tubes de transfert Aptima), auxquels ont été ajoutées des cultures de bactéries, de levures ou de champignons microscopiques, ou des transcrits in vitro de HPV non ciblés. Les organismes et les concentrations testées pour lesquels aucune réactivité croisée n'a été observée sont identifiés dans le Tableau 32. Les critères de l'étude pour évaluer l'effet de la présence de microorganismes sur la spécificité du test se sont appuyés sur le taux de positivité.

**Tableau 32:** Panel de spécificité analytique : organismes et concentration ne présentant pas de réactivité croisée

Organisme	Test Concentration testée ne présentant pas de réactivité croisée	Organisme	Test Concentration testée ne présentant pas de réactivité croisée
<b>Bactéries</b>			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 <sup>5</sup> UFI/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Prevotella bivia</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL		
<b>Génotypes de HPV à haut risque non ciblés*</b>			
HPV 31	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 56	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
HPV 33	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 58	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
HPV 35	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 59	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml

Tableau 32: Panel de spécificité analytique : organismes et concentration ne présentant pas de réactivité croisée (suite)

Organisme	Test Concentration testée ne présentant pas de réactivité croisée	Organisme	Test Concentration testée ne présentant pas de réactivité croisée
HPV 39	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 66	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
HPV 51	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 68	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
HPV 52	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml		
<b>Levures/protozoaires</b>			
<i>Candida albicans</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1 x 10 <sup>5</sup> cellules/ml
<b>Virus</b>			
Adénovirus	5,25 x 10 <sup>7</sup> UFP/ml	VIH-1	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
Cytomégalovirus	1,58 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	Virus de l'herpès simplex 1	3,39 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
Virus Epstein-Barr	1,59 x 10 <sup>5</sup> TD <sub>50</sub> /ml	Virus de l'herpès simplex 2	2,29 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
<b>Autres génotypes de HPV non ciblés*</b>			
HPV 6	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 53	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
HPV 11	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 67	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
HPV 26	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 69	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
HPV 30	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 70	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
HPV 34	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 73	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
HPV 42	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 82	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
HPV 43	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml	HPV 85	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml
HPV 44	2,5 x 10 <sup>6</sup> copies/ml		

UFC = unité formatrice de colonie, UFP = unité formatrice de plaque, TD<sub>50</sub> = Dose de transformation 50, TCID<sub>50</sub> = dose infectant 50 % des cultures de tissus

\*Transcrit in vitro testé.

\*\*Bien qu'aucune réactivité croisée n'ait été observée avec la *Trichomonas vaginalis*, des interférences ont été notées (voir ci-dessous).

La sensibilité analytique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay en présence de microorganismes a été évaluée avec le même panel que celui décrit dans le Tableau 32, auquel a également été ajoutée une faible concentration de cellules SiHa et HeLa, toutes infectées par HPV (respectivement 1,6 cellule par réaction et 0,3 cellule par réaction). Les critères de l'étude pour évaluer l'effet de la présence de microorganismes sur la sensibilité du test se sont appuyés sur le taux de positivité. La présence de microorganismes n'a pas interféré avec le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, à l'exception de *Trichomonas vaginalis* (TV). Des interférences ont été observées avec la TV lorsque cette dernière est présente à des concentrations supérieures à 3 x 10<sup>4</sup> cellules/ml.

## Interférence

**Remarque:** Les tests avec des substances potentiellement interférentes pour le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ont été effectués à l'aide du Tigris DTS System. Le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a été d'abord lancé sur le Tigris DTS System en 2012. En 2013, les indications ont été élargies à l'utilisation du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sur le Panther System. Le Panther System constitue une plateforme d'appareils plus petits alternative au Tigris DTS System. Les deux systèmes sont conçus pour automatiser complètement les tests de détection de l'acide nucléique amplifiés lors de tests de diagnostic. Certains tests de performance d'analyse réalisés sur le Tigris DTS System ont été mis à profit pour soutenir les performances d'analyse sur le Panther System.

Les substances décrites dans le Tableau 33 ont été individuellement ajoutées à des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep dilués à 1:2,9 dans du STM, aux concentrations spécifiées dans le tableau. Toutes les substances ont été testées avec le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay en la présence ou l'absence de cellules de culture infectées par HPV (SiHa, 1,6 cellule/réaction et HeLa, 0,3 cellule/réaction). Des interférences ont été observées avec les substances suivantes lorsqu'elles sont présentes à des concentrations supérieures à celles spécifiées : lubrifiants vaginaux (contenant du Polyquaternium 15) à 1 % p/v, crème antifongique (contenant du tioconazole) à 0,03 % p/v, mucus à 0,3 % p/v, hormones intravaginales (contenant de la progestérone) à 1 % p/v.

**Tableau 33:** Substances testées pour évaluer d'éventuelles interférences avec le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Catégorie de produit	Type ou marque de produit	Concentration maximale testée et qui n'a pas interféré avec la performance du test*
Lubrifiant vaginal	Liquide sensation naturelle KY	10% v/v
	Liquide lubrifiant personnel up & up (marque Target)	
	Astroglide**	1% p/v
Spermicide/gelée contraceptive	Mousse contraceptive vaginale (MCV)	10% p/v
	Gel contraceptif vaginal Conceptrol Options	
Crèmes antifongiques	up & up (marque Target) miconazole 3	10% p/v
	Pack combiné Monistat 3	
	up & up (marque Target) Tioconazole 1	0,03% p/v
Nettoyant intime	Summer's Eve Douche	10% v/v
	up & up (marque Target) nettoyant intime féminin	
Spray intime féminin	Spray déodorant féminin Summer's Eve	10% p/v
	FDS Feminine Deodorant Spray	
Mucus	Mucine porcine	0,3% p/v
Hormones intravaginales	Crème vaginale Estrace (oestrogène)	10% p/v
	Crème Crinone (progestérone)	1% p/v
Sang total***	sang total	5 % v/v
Leucocytes	leucocytes	1 x 10 <sup>7</sup> cellules/ml
Solution de lavage à l'acide acétique glacial <sup>^</sup>	Acide acétique glacial + solution CytoLyt	2,6% v/v

\*concentration dans l'échantillon de test ; échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep diluée à 1:2,9 dans du STM (comparable à un échantillon transféré dans un tube de transfert Aptima)

\*\*Lubrifiants personnels contenant du Polyquaternium 15.

\*\*\*Le sang total a interféré avec le test à une concentration de test de 10 % v/v

<sup>^</sup>La solution de lavage à l'acide acétique glacial a été préparée en mélangeant 1 volume d'acide acétique glacial avec 9 volumes de solution CytoLyt, tel qu'indiqué dans le ThinPrep Systems Operator's Manual (manuel de l'opérateur ThinPrep Systems).

## Bibliographie

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **Monsonego J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. 108(6):945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 189:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90(12):5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. 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*. 325(7364): 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 16(1):1-17.
7. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** 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.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol*. 73(1): 65-70.
9. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. 64(3):211-5.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet*. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute*. 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res*. 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst*. 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. [http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical\\_update\\_20090408.pdf](http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf). Accessed March 22, 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. 35:8429-8438.

## Coordonnées et historique des révisions



Hologic, Inc.  
10210 Genetic Center Drive  
San Diego, CA 92121 USA



Adresse du sponsor australien :  
Hologic (Australie et Nouvelle-Zélande) Pty Ltd  
Macquarie Park NSW 2113



**Hologic BV**  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

Pour l'adresse e-mail et le numéro de téléphone de l'assistance technique et du service client spécifiques au pays, rendez-vous sur [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Ce produit est destiné à être utilisé uniquement pour des diagnostics *in vitro* humains.

Dans l'Union européenne, tout incident grave survenu en lien avec le dispositif doit être signalé au fabricant et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep et Tigris sont des marques commerciales et/ou des marques commerciales déposées de Hologic, Inc. et/ou de ses filiales aux États-Unis et/ou dans d'autres pays.

SUREPATH et PREPSTAIN sont des marques déposées de TriPath Imaging, Inc.

Toutes les autres marques commerciales qui peuvent apparaître dans cette notice sont des marques commerciales de leurs détenteurs respectifs.

Ce produit peut faire l'objet d'un ou plusieurs brevets américains décrits à l'adresse [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

© 2007-2022 Hologic, Inc. Tous droits réservés.  
AW-22203-901 Rév. 001  
2022-09

Historique des révisions	Date	Description
AW-22203 Rév. 001	Septembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>Création du mode d'emploi des tests Aptima HPV-GT, AW-22203 Rév. 001 basé sur AW-11504 Rév. 010 aux fins de conformité réglementaire avec l'IVDR.</li> <li>Mise à jour des informations sur les dangers pour l'UE</li> <li>Mise à jour des sections relatives aux informations générales sur l'usage prévu, les avertissements et précautions, les conditions de conservation et de manipulation des réactifs, les procédures de contrôle de qualité, le prélèvement et la conservation des échantillons, les réactifs et matériels fournis, le matériel requis mais disponible séparément, et les performances du test avec le Panther System.</li> <li>Mise à jour des tableaux 18 et 19 concernant la performance clinique du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath.</li> <li>Mise à jour des coordonnées, notamment : Rep. CE, marquage CE, rep. australien et service technique.</li> </ul>