

Test Aptima HPV (Panther System)

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

Informations générales	2
Usage prévu	2
Résumé et explication du test	2
Principes de la procédure	3
Résumé de la sécurité et des performances	4
Avertissements et précautions	4
Conditions de conservation et de manipulation des réactifs	7
Collecte et conservation des échantillons	8
Panther Système	10
Réactifs et matériels fournis	10
Matériel requis mais disponible séparément	11
Matériel optionnel	12
Procédure de test pour le Panther Système	12
Remarques concernant la procédure	15
Procédures de contrôle de qualité	16
Interprétation des tests	17
Limites	18
Résultats escomptés avec le Panther Système : prévalence des mRNA (Messenger RNA) des HPV haut risque	20
Performance du test sur Panther System	24
Bibliographie	54
Coordonnées et historique des révisions	56

Informations générales

Usage prévu

Le test Aptima HPV est un test d'amplification de cible utilisant des sondes d'acides nucléiques pour la détection qualitative *in vitro* de l'ARN messager (mRNA) viral E6/E7 de 14 types de papillomavirus humain (HPV) à haut risque (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Le test Aptima HPV ne fait pas la différence entre les 14 types à haut risque.

- Le Aptima HPV Assay est prévu pour le dépistage chez des patientes ayant des résultats de frottis cytologiques de type ASC-US (atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée) afin de déterminer si elles ont besoin d'une colposcopie. Les résultats de ce test ne sont pas destinés à empêcher les femmes de subir une colposcopie.
- Le test Aptima HPV peut être utilisé avec la cytologie cervicale pour un dépistage complémentaire (co-testing) afin d'évaluer la présence ou l'absence de types de HPV à haut risque. Ces informations, ainsi que l'évaluation par le médecin des antécédents cytologiques, des autres facteurs de risque et des directives professionnelles, peuvent être utilisées pour guider la prise en charge du patient.
- Le Aptima HPV Assay peut-être utilisé en dépistage primaire, avec ou sans cytologie cervicale, pour identifier les patientes ayant un risque de développer un cancer du col ou d'être atteinte d'une maladie de col de grade élevé. Ces informations associées à l'évaluation des antécédents de dépistage par le médecin, à d'autres facteurs de risques et aux consignes professionnelles, pourront être utilisées pour aider la prise en charge de la patiente.

Le test Aptima HPV sert à tester les types d'échantillons suivants sur le Panther System : échantillons cervicaux prélevés par un clinicien 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, ou échantillons vaginaux auto-prélevés dans le kit de prélèvement d'échantillons sur écouvillons Aptima Multitest.

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 l'ensemble des cancers du col de l'utérus.^{1, 2, 3} Le HPV est un virus à DNA (Acide désoxyribonucléique) couramment transmis par voie sexuelle, qui comporte plus de 100 génotypes.⁴

Le génome viral du HPV est un DNA (Acide désoxyribonucléique) 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 capside. Les gènes précoces régulent la réplication du virus HPV. Les gènes E6 et E7 des génotypes High-Risk HPV sont des oncogènes connus. Les protéines exprimées par le mRNA (Messenger RNA) 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.^{1, 4}

Quatorze génotypes de HPV sont considérés comme étant pathogènes ou à haut risque pour les maladies du col de l'utérus.⁵ 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.^{2, 6, 7} Les patientes avec une infection persistante par un de ces types ont un risque plus élevé de développement d'une dysplasie sévère ou de carcinome de l'utérus.^{5, 8}

Les infections au HPV sont très courantes et disparaissent en 6 à 12 mois chez la plupart des femmes.^{2, 9} La présence de l'acide nucléique du HPV ne signifie pas obligatoirement la présence d'une dysplasie cervicale ou d'un cancer du col utérin. Cependant, une approche efficace de détection des maladies du col de l'utérus consiste à cibler les éléments oncogènes du HPV qui favorisent une infection virale persistante et une transformation cellulaire.¹⁰

Performances cliniques du Aptima HPV Assay dans le dépistage primaire du cancer cervical

Les performances cliniques du test Aptima HPV, dans le cadre de dépistage primaire, ont été examinées dans plusieurs études par des experts indépendants. Vingt-cinq publications révisées par des pairs¹¹⁻³⁵ dans quinze études cliniques distinctes, décrivent les performances du test Aptima HPV en dépistage primaire, chez des femmes de onze pays différents (Chine, Canada, France, Mexique, Angleterre, Danemark, Pays-Bas, États-Unis, Allemagne, Suède et Thaïlande). Les données issues de ces études indiquent que le test Aptima HPV enregistre des performances cliniques similaires à d'autres tests HPV cliniquement validés dans le cadre de dépistage primaire pour le pré-cancer et le cancer cervicaux.

Principes de la procédure

Le HPV Aptima assay implique trois étapes principales, qui se déroulent dans un seul tube : capture de cible, amplification de la cible médiée par la transcription (Transcription-Mediated Amplification, TMA),⁴² et détection des produits d'amplification (amplicons) grâce au test de protection de l'hybridation (Hybridization Protection Assay, HPA).⁴³ Le test contient un contrôle interne (Internal Control, IC) permettant de vérifier la capture de l'acide nucléique, l'amplification et la détection et de repérer d'éventuelles erreurs de l'opérateur ou de l'appareil.

Les échantillons sont collectés ou transférés dans un tube contenant un 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 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 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-désoxythimidines 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 (Messenger RNA) 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 l'ARN polymérase T7. La transcriptase inverse sert à générer une copie d'ADN de la séquence de l'ARNm cible contenant une séquence promoteur de l'ARN polymérase T7. L'ARN polymérase produit de multiples copies d'amplicons ARN à partir de la matrice ADN.

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 (Acide ribonucléique):DNA (Acide désoxyribonucléique) marqués est mesurée, dans un luminomètre, sous la forme de signaux de photons nommés unités relatives de lumière (Relative Light Units, RLU). Les résultats finaux du test sont interprétés en s'appuyant sur le signal d'analyte divisé par le seuil (signal-to-cutoff, S/CO).

Un IC est ajouté à chaque réaction par le biais du réactif de capture de cible. Le IC vérifie les étapes de capture de cible, d'amplification et de détection du test. Le signal du IC de chaque réaction est différencié du signal du HPV grâce aux cinétiques différentielles de l'émission lumineuse produite par les sondes dotées de marqueurs différents.⁴⁴ L'amplicon spécifique du IC est détecté à l'aide d'une sonde à émission rapide de lumière (signal éclair). L'amplicon spécifique du HPV est détecté à l'aide de sondes dont les cinétiques d'émission de lumière sont relativement plus longues (signal brillant). Le double test cinétique (Dual Kinetic Assay, DKA) est une méthode utilisée pour différencier les signaux des marqueurs à signal éclair de ceux à signal brillant.⁴⁴

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 (IUD-ID de base). Pour trouver le SSP du test Aptima HPV, reportez-vous au « Basic Unique Device Identifier » (BUDI, identifiant de base unique du dispositif) : **54200455DIAGAPTHPVBR**.

Avertissements et précautions

- A. Pour diagnostic *in vitro*.
- B. Pour usage professionnel.
- C. Pour d'autres avertissements et précautions spécifiques, reportez-vous au *Manuel de l'opérateur du Panther/Panther Fusion System*.

Recommandations concernant les laboratoires

- D. N'utilisez que le matériel de laboratoire jetable fourni ou recommandé.
- E. Prenez les précautions de laboratoire habituelles. Il est interdit de manger, de boire ou de fumer dans les zones de travail signalées. Portez des gants jetables sans poudre, des lunettes de protection et des blouses de laboratoire pour manipuler les échantillons 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, diluez le produit répandu à l'eau avant de l'essuyer.
- G. Les plans de travail, les pipettes et les autres matériels doivent être régulièrement décontaminés avec une solution d'hypochlorite de sodium entre 2,5 % et 3,5 % (0,35 M à 0,5 M). Se référer à *Procédure de test pour le Panther Système* pour plus d'informations.
- H. Appliquez les bonnes pratiques des laboratoires de biologie moléculaire, y compris en matière de surveillance de l'environnement.

Recommandations concernant les échantillons

- I. Observez des conditions de température adéquates pendant le transport et la conservation des échantillons afin de préserver leur intégrité. La stabilité des échantillons dans des conditions de transport et de conservation autres que celles recommandées n'a pas été évaluée.
- J. Les dates de péremption figurant sur les kits et les tubes de collecte/transfert d'échantillon s'adressent au site de collecte/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.
- K. Respectez les précautions universelles et les protocoles de laboratoire établis pour la manipulation, l'élimination et la prévention de la contamination croisée en toute sécurité. Seul le personnel ayant reçu une formation adéquate pour manipuler les substances infectieuses doit être autorisé à manipuler les spécimens.
- L. Changez immédiatement de gants en cas de contact avec un échantillon. Pour éviter toute contamination croisée, jetez les matériaux usagés et évitez de passer au-dessus d'autres récipients.
- M. Si le bouchon d'un tube vient à être perforé, le liquide peut s'écouler sous certaines conditions. Suivez les instructions sous *Procédure de test pour le Panther Système* pour éviter ce problème.
- N. Les échantillons recueillis dans des kits de prélèvements et de transports des échantillons cervicaux (Cervical Specimen Collection and Transport, CSCT) et les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep doivent être rejetés si un dispositif de prélèvement est resté dans le tube d'échantillon.
- O. Les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath doivent être rejetés en cas d'absence de dispositif de prélèvement dans le flacon.
- P. Si le laboratoire reçoit un tube de transport du kit de prélèvement d'échantillons sur écouvillons Aptima Multitest sans écouvillon, avec deux écouvillons, un écouvillon de nettoyage, ou un écouvillon non fourni par Hologic, l'échantillon doit être rejeté.

Recommandations concernant les tests

- Q. Appliquez les précautions universelles.
- R. Conservez les réactifs aux températures indiquées. Les résultats du test peuvent être affectés par l'utilisation de réactifs mal conservés.
- S. Évitez de contaminer les réactifs par des microbes ou des ribonucléases.
- T. N'utilisez pas le kit de réactifs après sa date de péremption.
- U. Veuillez ne pas échanger, mélanger ou combiner les réactifs de test ou les calibrateurs issus de kits portant des numéros de lots différents.
- V. Les liquides pour tests Aptima et les réactifs de détection automatique Aptima ne font pas partie du lot de référence ; n'importe quel lot peut être utilisé.

- W. Il est nécessaire de mélanger soigneusement les réactifs du kit pour obtenir des résultats précis.
- X. Des embouts de pipette munies de filtres hydrophobes doivent être utilisées.
- Y. 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 la région, consulter la FDS spécifique à la région dans la Safety Data Sheet Library (Bibliothèque des fiches de données de sécurité) à l'adresse www.hologicsds.com. Pour plus d'informations sur les symboles, consulter la légende des symboles à l'adresse <https://www.hologic.com/package-inserts>.

Informations sur les dangers pour l'UE	
 	Réactif de sélection Acide borique 1 – 5 % Triton X-100 1 – 5 % Hydroxyde de sodium < 1 % — DANGER H315 - Provoque une irritation cutanée. H360FD - Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus. P264 - Se laver le visage, les mains et toute surface de peau exposée soigneusement après manipulation. P280 - Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. P302 + P352 - EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon. P332 + P313 - En cas d'irritation cutanée : consulter un médecin. P362 + P364 - Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation. P201 - Se procurer les instructions spéciales avant utilisation. P202 - Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité. P308 + P313 - EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée : consulter un médecin. P405 - Garder sous clef. P501 - Éliminer le contenu/réceptacle dans une usine d'élimination des déchets homologuée.
	Réactif de capture de cible HEPES 5 – 10 % EDTA 1 – 5 % Hydroxyde de lithium, monohydraté 1 – 5 % — — H412 - Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. P273 - Éviter le rejet dans l'environnement. P501 - Éliminer le contenu/réceptacle dans une usine d'élimination des déchets homologuée.
—	Réactif d'amplification HEPES 25 – 30 % — — H402 - Nocif pour les organismes aquatiques. H412 - Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. P273 - Éviter le rejet dans l'environnement. P501 - Éliminer le contenu/réceptacle dans une usine d'élimination des déchets homologuée.
—	Réactif enzymatique HEPES 1 – 5 % Triton X-100 1 – 5 % — — H412 - Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. P273 - Éviter le rejet dans l'environnement. P501 - Éliminer le contenu/réceptacle dans une usine d'élimination des déchets homologuée.

—	Réactif sonde SEL DE LAURYL SULFATE DE LITHIUM 35 – 40 % ACIDE SUCCINIQUE 10 – 15 % H412 - Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. P273 - Éviter le rejet dans l'environnement. P501 - Éliminer le contenu/récipient dans une usine d'élimination des déchets homologuée.
—	Solution de reconstitution enzymatique Glycérine 20 – 25 % Triton X-100 5 – 10 % HEPES 1 – 5 % H412 - Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. P273 - Éviter le rejet dans l'environnement. P501 - Éliminer le contenu/récipient dans une usine d'élimination des déchets homologuée.

Conditions de conservation et de manipulation des réactifs

Veuillez ne pas utiliser les réactifs au-delà de la date de péremption inscrite sur les flacons. Consultez les informations ci-dessous pour obtenir des instructions de conservation supplémentaires.

- A. Les réactifs suivants se conservent entre 2 °C et 8 °C (réfrigération) dès leur réception :
 - Réactif d'amplification HPV
 - Réactif enzymatique HPV
 - Réactif-sonde HPV
 - Réactif de contrôle interne HPV
 - Calibrateurs HPV positifs et calibrateurs HPV négatifs
- B. Les réactifs suivants se conservent entre 15 °C et 30 °C (à température ambiante) :
 - Solution de reconstitution de réactif d'amplification HPV
 - Solution de reconstitution de réactif enzymatique HPV
 - Solution de reconstitution de réactif-sonde HPV
 - Réactif de capture de cible HPV
 - Réactif de sélection HPV
- C. Après reconstitution, les réactifs suivants restent stables pendant 30 jours lorsqu'ils sont conservés entre 2 °C et 8 °C :
 - Réactif d'amplification HPV
 - Réactif enzymatique HPV
 - Réactif-sonde HPV
- D. Le réactif de capture de cible (working Target Capture Reagent, wTCR) est stable pendant 30 jours lorsqu'il est conservé entre 15 °C et 30 °C. Ne pas réfrigérer.
- E. Jetez tous les réactifs reconstitués et le wTCR non utilisés après 30 jours ou après la date de péremption du lot de référence, la première échéance prévalant.
- F. Les réactifs du test Aptima HPV sont stables pendant 72 heures cumulées quand ils sont conservés à bord du Panther System.

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

H. **Ne congelez pas les réactifs.**

Collecte et conservation des échantillons

Remarque : Manipulez chaque spécimen comme s'il était susceptible de contenir des agents potentiellement infectieux. Appliquez les précautions universelles.

A. Recueil et traitement des échantillons

Échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

1. Prélevez des échantillons cervicaux dans des flacons de frottis ThinPrep 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 processeur ThinPrep 2000, le processeur ThinPrep 5000, le processeur ThinPrep 5000 avec auto-chargeur ou le processeur ThinPrep Genesis, transférez 1 mL de l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep dans un tube de transfert d'échantillons Aptima, conformément à la notice du kit de transfert d'échantillons Aptima et de la solution de transfert Aptima.

Échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath

1. Prélevez un échantillon cytologique en milieu liquide SurePath conformément aux instructions d'utilisation du test de frottis SurePath et/ou du PrepStain System.
2. Transférer l'échantillon de cytologie en milieu liquide SurePath dans un tube de transfert d'échantillons Aptima, conformément à la notice du kit de transfert d'échantillons Aptima et de la solution de transfert Aptima.

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

1. Recueillez l'échantillon conformément aux instructions d'utilisation du kit CSCT Aptima.

Échantillons du kit de prélèvement d'échantillons sur écouvillons Aptima Multitest

1. Prélevez l'échantillon conformément au mode d'emploi du kit de prélèvement d'échantillons sur écouvillons Aptima Multitest.

B. Transport et conservation des échantillons avant la réalisation du test

Échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

1. Transportez les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep entre 2 °C et 30 °C.
2. Les échantillons doivent être transférés dans un tube de transfert d'échantillons Aptima dans les 105 jours suivant le recueil.
3. Avant le transfert, les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep doivent être conservés entre 2 °C et 30 °C, pendant 30 jours maximum à des températures supérieures à 8 °C.
4. Les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep transférés dans un tube de transfert d'échantillons 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 dilué dans le tube de transfert d'échantillons, à -20 °C, ou à des températures plus froides, pendant 24 mois maximum.

Échantillons de cytologie en milieu 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'échantillons Aptima dans les 7 jours suivant le recueil.
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'échantillons Aptima peuvent être conservés entre 2 °C et 25 °C pendant 7 jours maximum.

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 à -20 °C, ou plus froid, pendant 24 mois maximum.

Échantillons du kit de prélèvement d'échantillons sur écouvillons Aptima Multitest

1. Transport des échantillons
 - a. Transportez les échantillons entre 2 °C et 30 °C.
 - b. Les échantillons doivent parvenir au laboratoire dans les 5 jours suivant leur prélèvement.
2. Conservation des échantillons avant les tests
 - a. Option 1 : Les échantillons peuvent être conservés entre 2 °C et 8 °C pendant une durée maximale de 30 jours.
 - b. Option 2 : Les échantillons peuvent être conservés entre 15 °C et 30 °C pendant une durée maximale de 30 jours.

C. Échantillons de cytologie en milieu SurePath

Remarque : Les échantillons de cytologie en milieu SurePath doivent être traités avec la solution de transfert Aptima avant d'être testés à l'aide du kit Aptima HPV Assay.

1. Solution de transfert Aptima

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. Pour plus de détails, consulter la notice du kit de transfert d'échantillons Aptima et de la solution de transfert Aptima.

D. Conservation des échantillons après la réalisation du 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 pénétrables et placez de nouveaux bouchons non pénétrables 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'échantillon doivent être centrifugés pendant 5 minutes à 420 FCR (force centrifuge relative) pour faire descendre la totalité du liquide au fond du tube.

Remarque : Le transport des échantillons doit s'effectuer conformément aux réglementations nationale et internationale applicables en matière de transport.

Panther Système

Les réactifs du kit Aptima HPV Assay sont indiqués ci-dessous pour le système Panther.
Les symboles d'identification des réactifs sont également indiqués à côté du nom du réactif.

Réactifs et matériels fournis

Aptima HPV Assay, 250 tests, n° de référence 303093 (3 boîtes)

Aptima HPV Assay, 100 tests, n° réf. 302929 (3 boîtes)

Les calibrateurs sont vendus séparément. Consultez les numéros de référence spécifiques ci-dessous.

Boîte réfrigérée HPV Aptima (conserver entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
A	Réactif d'amplification HPV <i>Acides nucléiques non infectieux déshydratés dans une solution tamponnée contenant < 5 % de diluant.</i>	1 flacon
E	Réactif enzymatique HPV <i>Transcriptase inverse et polymérase du RNA (Acide ribonucléique) déshydratées dans une solution tamponnée HEPES contenant < 10 % de réactif diluant.</i>	1 flacon
P	Réactif-sonde HPV <i>Sondes DNA (Acide désoxyribonucléique) chimiluminescentes non infectieuses (< 500 ng/flacon) déshydratées dans une solution tamponnée de succinate contenant < 5 % de détergent.</i>	1 flacon
IC	Réactif de contrôle interne HPV <i>Transcrit de RNA (Acide ribonucléique) non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	1 flacon

Boîte à température ambiante HPV Aptima (Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C dès réception)

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

**Boîte de calibrateurs Aptima HPV (N° de réf. 302554)
(conserver entre 2 °C et 8 °C dès réception)**

Symbole	Composant	Quantité
PCAL	Calibrateur HPV positif <i>Transcrit in vitro de HPV 16 non infectieux à la concentration de 1000 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	5 flacons
NCAL	Calibrateur HPV négatif <i>Solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	5 flacons

Matériel requis mais disponible séparément

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

Matériel	N° de référence
Panther System	303095
Panther Fusion System	PRD-04172
Panther System Liquides et déchets en continu (Panther Plus)	PRD-06067
Kit pour séries Panther	303096
<i>Kit de liquides de test Aptima</i>	303014
<i>(Solution de lavage Aptima, tampon pour solution de désactivation Aptima et réactif huileux Aptima)</i>	
<i>Kit de détection automatique Aptima</i>	303013
<i>Unités multi-tube (MTU)</i>	104772-02
<i>Assortiment de sacs pour déchets Panther</i>	902731
<i>Couvre-déchets Panther</i>	504405
Embouts, 1 000 µL, avec filtre, conducteurs, détection 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'échantillons Aptima — imprimable	PRD-05110
Kit de collecte et de transport APTIMA pour échantillon cervical	302657
kit de prélèvement d'échantillons sur écouvillons Aptima Multitest	PRD-03546
Bouchons perçables Aptima	105668
Bouchons non pénétrables de remplacement	103036A
Bouchons de rechange pour kits de 250 tests :	—
<i>Solutions de reconstitution pour réactif d'amplification et réactif-sonde</i>	CL0041
<i>Solution de reconstitution pour réactif enzymatique</i>	501616
<i>TCR et réactif de sélection</i>	CL0040
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 jetables	—
Kit de solution de transfert Aptima (pour les échantillons SurePath uniquement)	303658

Matériel optionnel

Matériel	N° de réf.
Activateur d'eau de Javel pour nettoyage Hologic	302101
Bloc chauffant	—
Agitateur de tubes	—

Procédure de test pour le Panther Système

Remarque : Consultez le Manuel de l'opérateur du Panther/Panther Fusion System pour de plus amples informations sur la procédure.

A. Préparation de la zone de travail

1. Nettoyez les plans de travail sur lesquels les réactifs seront préparés. Essuyer les plans de travail avec une solution d'hypochlorite de sodium de 2,5 % à 3,5 % (0,35 M à 0,5 M). Laissez la solution d'hypochlorite de sodium en contact avec les surfaces pendant au moins 1 minute, puis rincez avec de l'eau désionisée. 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.
2. Nettoyer un plan de travail distinct sur lequel les échantillons seront préparés. Utilisez la procédure décrite ci-dessus (étape A.1).
3. Nettoyez toutes les pipettes. Utilisez la procédure de nettoyage décrite ci-dessus (étape A.1).

B. Préparation des réactifs d'un nouveau kit

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

1. Avant le test, les réactifs d'amplification, les réactifs enzymatiques et les réactifs-sonde doivent être reconstitués en combinant le contenu des flacons de réactif lyophilisé avec la solution de reconstitution appropriée.
 - a. Laissez les réactifs lyophilisés parvenir à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) avant de les utiliser.
 - b. Associez chaque solution de reconstitution à son réactif lyophilisé. Avant de fixer le collet de reconstitution, assurez-vous que les symboles des étiquettes de la solution de reconstitution et du réactif correspondent.
 - c. Vérifiez les numéros de lot sur la fiche des codes à barres du lot de référence pour vous assurer que les réactifs sont associés correctement. Étiquetez les bouchons des flacons de solution de reconstitution.
 - d. Ouvrir le flacon en verre de réactif lyophilisé et insérer fermement l'extrémité à encoche du collet de reconstitution dans l'ouverture du flacon en verre (Figure 1, Étape 1).
 - e. Ouvrez le flacon de solution de reconstitution correspondante et posez le bouchon sur un plan de travail propre et couvert.
 - f. Tout en tenant le flacon de solution au-dessus de la paillasse, insérez fermement l'autre extrémité du collet de reconstitution dans l'ouverture du flacon (Figure 1, Étape 2).
 - g. Retournez délicatement l'assemblage de flacons. Laissez la solution s'écouler depuis le flacon dans le flacon en verre (Figure 1, Étape 3).
 - h. Soulevez les flacons assemblés et faites-les tourner pour bien mélanger. Évitez de faire de la mousse pendant cette manipulation (Figure 1, Étape 4).

- i. Assurez-vous que le réactif lyophilisé se dissout complètement. Faites tourner les flacons une nouvelle fois, puis balancez délicatement d'avant en arrière la solution dans le flacon en verre pour la mélanger complètement.
- j. Vérifiez visuellement que le réactif est complètement dissous, sans poudre, grumeaux ni lignes ondulées.
- k. Inclinez lentement les flacons assemblés pour permettre à la totalité de la solution de s'écouler de nouveau dans le flacon de solution de reconstitution (Figure 1, Étape 5).
- l. Retirez le collet de reconstitution et le flacon en verre (Figure 1, Étape 6).
- m. Refermez le flacon en plastique avec le bouchon étiqueté correspondant au réactif ou avec un bouchon neuf. N'utilisez pas des bouchons différents. Notez les initiales de l'opérateur ainsi que la date de reconstitution sur l'étiquette (Figure 1, Étape 7).
- n. Jetez le flacon en verre et le collet de reconstitution (Figure 1, Étape 8).
- o. Mélangez bien chaque réactif en le retournant délicatement avant de le charger dans le Panther System.

Option : Un mélange supplémentaire des réactifs d'amplification, des réactifs enzymatiques et des réactifs-sonde est autorisé en plaçant des flacons en plastique rebouchés sur un agitateur de tubes réglé à une vitesse et une inclinaison modérées pendant au moins 5 minutes. Assurez-vous que les réactifs sont complètement mélangés.

Avertissement : Évitez de faire de la mousse en reconstituant les réactifs. La mousse interfère avec le détecteur de niveau du Panther Système.

Avertissement : Il est nécessaire de mélanger soigneusement les réactifs pour obtenir les résultats escomptés.

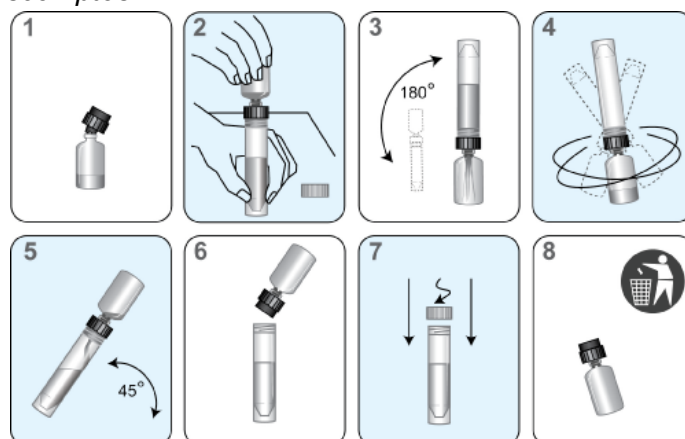


Figure 1. Procédure de reconstitution du Panther Système

2. Préparation du réactif de capture de cible (working Target Capture Reagent, 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 à 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. Évitez de faire de la 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 à 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 $\pm$ 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-sonde, enzymatique et d'amplification et précédemment reconstitués doivent parvenir à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) avant le début du test.

Option : Les flacons en plastique rebouchés des réactifs d'amplification, des réactifs enzymatiques et des réactifs-sonde reconstitués peuvent être placés sur un agitateur de tubes réglé à une vitesse et à une inclinaison modérées pendant au moins 25 minutes afin de garantir que les réactifs atteignent la température ambiante et sont complètement mélangés.

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 $\pm$ 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 doucement avant de le charger dans le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.
6. N'ajoutez pas davantage de réactif les aux flacons de réactif. Le Panther Système détecte et rejette les flacons dans lesquels plus de réactif a été ajouté.

D. Manipulation des échantillons

1. Pour chaque échantillon sur écouvillon prélevé avec le kit de prélèvement d'échantillons sur écouvillons Aptima Multitest, procédez comme suit :
 - a. Confirmez visuellement la présence d'un seul écouvillon rose Aptima Multitest dans le tube de prélèvement d'échantillons.
 - b. Chauffez les échantillons sur écouvillon Aptima Multitest à 90 °C pendant 75 minutes avant le test. Les échantillons doivent rester scellés pendant toute la durée de ce processus.

2. Laissez les échantillons (calibrateurs et prélèvements) parvenir à température ambiante avant de les traiter.
3. **Ne mélangez pas les échantillons au vortex.**
4. Vérifiez les tubes d'échantillons avant de les charger dans le portoir. Si un tube d'échantillon contient des bulles ou un volume inférieur à celui généralement observé, centrifugez-le pendant 5 minutes à 420 FCR pour vous assurez qu'il ne reste pas de liquide dans le bouchon.

Remarque : Le non-respect de l'Étape 4 peut entraîner un écoulement de liquide par le bouchon du tube à échantillon.

E. Préparation du système

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

Remarques concernant la procédure

A. Calibrateurs

1. Pour bien travailler avec le logiciel du Aptima HPV Assay sur le Panther Système, trois réplicats du calibrateur négatif et trois réplicats du calibrateur positif sont nécessaires. Un flacon de chaque calibrateur peut être chargé dans une quelconque position de portoir d'une quelconque rangée du compartiment des échantillons du Panther Système. Le pipetage des échantillons commence quand l'une des deux conditions suivantes est satisfaite :
 - a. Un calibrateur positif et un calibrateur négatif sont en cours de traitement par le système.
 - b. Des résultats valides pour les calibrateurs sont enregistrés dans le système.
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 résultats pour les calibrateurs ne sont pas valides
 - b. Le kit de réactifs du test associé est retiré du système.
 - c. Le kit de réactifs du test associé a dépassé ses limites de stabilité.
3. Toute tentative de pipeter plus de trois réplicats d'un tube de calibrateur peut entraîner des erreurs de traitement.

B. Température

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

C. Poudre de gant

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 sans poudre.

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 réplicat non valide du calibrateur négatif.
- Plus d'un réplicat non valide du calibrateur positif.

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 invalide doit être répétée.

B. Critères d'acceptation des calibrateurs

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

Calibrateur négatif	
Analyte	≥ 0 et $\leq 45\,000$ RLU
IC	$\geq 75\,000$ et $\leq 400\,000$ RLU
Calibrateur positif	
Analyte	$\geq 480\,000$ et $\leq 1\,850\,000$ RLU
IC	$\leq 450\,000$ RLU

C. Calcul du seuil IC

Le seuil IC est déterminé par le signal (éclair) du IC produit par les réplicats valides du calibrateur négatif.

$$\text{Seuil IC} = 0,5 \times [\text{moyenne RLU du IC des réplicats valides du calibrateur négatif}]$$

D. Calcul du seuil d'analyte

Le seuil d'analyte est déterminé par le signal d'analyte (signal brillant) produit par les réplicats valides du calibrateur négatif ainsi que le signal d'analyte produit par les réplicats valides du calibrateur positif

$$\text{Seuil d'analyte} = \frac{[\text{moyenne RLU de l'analyte des réplicats valides du calibrateur négatif}] + [0,09 \times \text{moyenne RLU de l'analyte des réplicats valides du calibrateur positif}]}{1}$$

E. Calcul du signal d'analyte/seuil (Analyte Signal to Cutoff, S/CO)

Le S/CO d'analyte est déterminé par les valeurs RLU de l'analyte de l'échantillon de test et le seuil d'analyte pour la série.

$$\text{S/CO d'analyte} = \frac{\text{Valeurs RLU de l'analyte de l'échantillon de test}}{\text{Seuil d'analyte}}$$

Interprétation des tests

Les résultats des tests sont automatiquement déterminés par le logiciel de test. Un résultat de test peut être négatif, positif ou non valide comme établi par le RLU IC et le S/CO pour l'analyte. Le premier résultat valide est celui qui doit être rapporté. Un résultat de test peut aussi ne pas être valide pour d'autres paramètres (forme anormale de la courbe cinétique) qui se situent en dehors des seuils normalement prévus. Si les résultats d'un test ne sont pas valides, le test doit être refait. Si le résultat n'est pas valide lors du nouveau test, un nouvel échantillon doit être prélevé.

Les échantillons du kit CSCT Aptima peuvent être dilués afin de maîtriser les substances inhibitrices susceptibles d'être présentes. Diluer 1 volume de l'échantillon non valide dans 8 volumes de milieu pour transport d'échantillon (il s'agit de la solution dans les tubes du kit CSCT) ; c'est-à-dire 560 µL d'échantillon dans un nouveau tube du kit CSCT, ce tube contenant 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 : Un volume minimum de 1,7 ml est nécessaire pour tester 1 aliquot de l'échantillon. Ne diluez pas 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.

Résultat du Aptima HPV Assay	Critères
Négatif	S/CO analyte < 0,50 IC ≥ seuil IC IC ≤ 2 000 000 RLU
Positif	S/CO analyte ≥ 0,50 IC ≤ 2 000 000 RLUw Analyte ≤ 13 000 000 RLU
Non valide	IC > 2 000 000 RLU ou S/CO d'analyte < 0,50 et IC < seuil IC ou Analyte > 13 000 000 RLU

Limites

- A. Les types d'échantillons autres que ceux identifiés dans l'usage prévu n'ont pas été évalués.
- B. La performance du Aptima HPV Assay n'a pas été évaluée chez les personnes vaccinées contre le HPV.
- C. Le Aptima HPV 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 positives 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 test ThinPrep Pap sont considérés comme inadéquats pour le Aptima HPV Assay.
- F. Les conséquences sur les résultats cytologiques d'un retrait de 1 ml d'échantillon cytologique en milieu liquide SurePath avant le traitement cytologique n'ont pas été évaluées.
- G. Les résultats de test peuvent être affectés par un recueil, une conservation ou un traitement incorrects des échantillons.
- H. 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.
- I. Un résultat négatif du Aptima HPV Assay n'exclut pas la possibilité d'anomalies cytologiques ou la présence, sous-jacente ou future, de CIN2, CIN3 ou d'un cancer.
- J. Les lubrifiants personnels contenant du Polyquaternium 15 peuvent interférer avec la performance du test s'ils sont présents à des concentrations supérieures à 0,025 % (v/v ou p/v) dans l'échantillon à tester.
- K. Les médicaments antifongiques contenant du tioconazole peuvent interférer avec la performance du test s'ils sont présents à des concentrations supérieures à 0,075 % (p/v) dans l'échantillon à tester.
- L. La crème solaire contenant de l'oxyde de zinc peut interférer avec les performances du test si elle est présente à des concentrations supérieures à 2,5 % (p/v) dans l'échantillon à tester.
- M. La crème hémorroïdaire contenant de l'oxyde de zinc, de l'oxyde de bismuth et du baume du Pérou peut interférer avec les performances du test lorsqu'elle est présente à des concentrations supérieures à 1 % (p/v) dans l'échantillon à tester.
- N. Les mucus peuvent interférer avec les performances du test s'ils sont présents à des concentrations supérieures à 2,5 % (p/v) dans l'échantillon à tester.
- O. Le Aptima HPV 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 (Messenger RNA) dans un échantillon.
- P. La détection du mRNA (Messenger RNA) du HPV à haut risque dépend du nombre de copies présentes dans l'échantillon et peut être affectée par les méthodes de recueil de l'échantillon, les facteurs liés au patient, le stade de l'infection et la présence de substances interférentes.

- Q. Une infection au 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.
- R. Les effets d'autres variables potentielles, telles que les décharges vaginales, l'utilisation de tampons, le douchage, etc., et les variables de recueil d'échantillons n'ont pas été évalués.
- S. L'emploi de ce produit doit être limité au personnel formé à l'utilisation du Aptima HPV Assay.
- T. Une contamination croisée des échantillons peut provoquer des résultats faussement positifs. Le taux de contamination de transfert du test Aptima HPV sur le Panther System a été estimé dans une étude non clinique à 0,7 %.
- U. L'interprétation des résultats du Aptima HPV Assay doit être effectuée en relation avec les autres données cliniques et de laboratoire dont dispose le clinicien.
- V. Des faux positifs peuvent survenir lors de ce test. Les transcrits *in vitro* des génotypes du HPV à faible risque 26, 67, 70 et 82 ont présenté une réactivité croisée avec le Aptima HPV Assay.
- W. Des différences de performance peuvent être observées entre les prélèvements vaginaux auto-collectés et les prélèvements cervicaux effectués par un clinicien. Les patientes présentant des résultats positifs à l'auto-prélèvement vaginal doivent être orientées vers un médecin pour un suivi.

Résultats escomptés avec le Panther Système : prévalence des mRNA (Messenger RNA) des HPV haut risque

La prévalence d'une infection par HPV à haut risque varie considérablement et est influencée par plusieurs facteurs, dont le plus important est l'âge.^{36,37} De nombreuses études ont analysé la prévalence du HPV telle que déterminée par la détection du DNA (Acide désoxyribonucléique) du HPV, néanmoins peu d'études indiquent la prévalence en fonction de la détection du mRNA (Messenger RNA) oncogène du HPV. Des femmes provenant de divers sites cliniques (n = 18), représentant une vaste distribution géographique et une population variée (10 États au sein des États-Unis) ont été incluses dans l'essai CLEAR, une étude clinique prospective. Tel que déterminée par le Aptima HPV Assay réalisé sur le Panther Système, la prévalence des échantillons positifs pour le mRNA (Messenger RNA) du HPV observée dans l'essai clinique a été classée de manière globale, par groupe d'âge et par site de test. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 1 pour les populations avec des atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) et NILM (négatives aux lésions intra-épithéliales ou malignes).

Tableau 1 : Prévalence des ARNm (ARN Messenger) du HPV à haut risque par groupe d'âge, par site de test et tous facteurs combinés

	Taux de positivité en % (x/n)	
	Population ASC-US (≥ 21 ans)	Population NILM (≥ 30 ans)
Tous	42,3 (404/956)	4,7 (512/10 860)
Groupe d'âge (en années)		
21 à 29	60,0 (251/418)	S.O.
30 à 39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
≥ 40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
Site de test		
1	41,5 (134/323)	3,7 (304/8286)
2	43,1 (137/318)	9,2 (118/1285)
3	42,2 (133/315)	7,0 (90/1289)

S.O. = sans objet

Conception de l'étude clinique portant sur le Aptima HPV Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Le Aptima HPV Assay sur le Panther System a été évalué à l'aide d'échantillons cytologiques résiduels d'orientation, prélevés sur des femmes consentantes, pendant l'étude clinique américaine prospective et multicentrique, connue sous le nom d'essai CLEAR.³⁸

Le test Aptima HPV a été lancé pour la première fois sur le système Tigris DTS en 2008. En 2011, les indications ont été élargies à l'utilisation du test Aptima HPV sur le Panther System. Le Panther System est une plateforme alternative, plus petite que le 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.

Essai CLEAR - Évaluation initiale

L'essai CLEAR a été mené pour déterminer la performance clinique du Aptima HPV Assay sur le Tigris DTS System afin de détecter des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2 ou des pathologies cervicales plus graves ($\geq$ CIN2). L'essai CLEAR comprenait une évaluation initiale et une évaluation de suivi sur 3 ans. Les femmes ont été inscrites à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM d'après les résultats cytologiques obtenus dans le cadre de dépistages de routine du cancer du col de l'utérus. La population de l'étude ASC-US comprenait des femmes de 21 ans et plus, présentant des résultats cytologiques d'ASC-US, et la population de l'étude NILM incluait des femmes de 30 ans ou plus, présentant des résultats cytologiques de NILM. L'étude NILM a été conçue pour appuyer la revendication de dépistage supplémentaire pour les femmes âgées de 30 ans et plus, car les femmes dans ce groupe d'âge avec des résultats cytologiques plus graves qu'un résultat d'ASC-US doivent subir une colposcopie indépendamment de leur état HPV.³⁹

Des femmes provenant de 18 sites cliniques, principalement des cliniques d'obstétrique/gynécologie, reflétant une vaste distribution géographique et une population variée, ont été inscrites. Les femmes éligibles ont été affectées à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM en fonction de leur échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep initial. Lors de l'évaluation initiale, les échantillons résiduels d'orientation, provenant de femmes dans les études ASC-US et NILM, ont d'abord été testés avec le Aptima HPV Assay sur le Tigris DTS System et avec un test HPV ADN disponible dans le commerce. Les échantillons ont ensuite été archivés et conservés à -70 °C jusqu'à ce qu'ils soient testés avec le Aptima HPV Assay sur le Panther Système.

Lors de l'évaluation initiale de l'essai CLEAR (phase initiale), toutes les femmes de l'étude ASC-US ont été orientées vers une colposcopie, indépendamment des résultats de leur test HPV. Une biopsie par curetage endocervical (CEC) et des biopsies cervicales à l'emporte-pièce (1 biopsie de chacun des 4 quadrants) ont été effectuées. Une biopsie à l'emporte-pièce a été menée (méthode dirigée ; 1 biopsie par lésion) à chaque fois qu'une lésion était visible et les quadrants exempts de lésion visible ont été biopsiés 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 sur le Tigris DTS System et/ou le test DNA HPV disponible dans le commerce, 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. Les femmes sélectionnées aléatoirement dont les résultats étaient négatifs pour les deux tests étaient

incluses pour effectuer une correction pour le biais de vérification avec des estimations des performances corrigées au moyen de plusieurs méthodes d'imputation. Une biopsie par CEC a été réalisée chez chacune des femmes ayant subi la colposcopie. Des biopsies à l'emporte-pièce ont été obtenues uniquement sur les lésions visibles (méthode dirigée ; 1 biopsie par lésion).

L'état 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. Aucun ne connaissait le statut cytologique ou les diagnostics histologiques réalisés par l'autre. Si les 3 pathologistes étaient en désaccord, ils devaient tous les trois examiner les lames sous un microscope à plusieurs têtes pour parvenir à un consensus. Les chercheurs, les cliniciens et les femmes n'ont pas eu connaissance des résultats du test HPV jusqu'à la réalisation de la colposcopie, afin d'éviter les biais.

Lors de l'évaluation initiale, la performance clinique du Aptima HPV Assay pour la détection des $\geq$ CIN2 et des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 3 ou pour des maladies cervicales plus graves ($\geq$ CIN3) a été évaluée par rapport au statut de la maladie cervicale. La performance clinique du test HPV ADN disponible dans le commerce a également été déterminée en vue d'une comparaison directe avec les résultats du Aptima HPV Assay.

Essai CLEAR - Évaluation de suivi

Les femmes dans l'étude NILM menée dans 14 sites cliniques pouvaient participer à la phase de suivi sur 3 ans de l'étude si : i) elles avaient une visite colposcopique lors de l'évaluation initiale et si elles ne présentaient pas de lésions $\geq$ CIN2, ou ii) si elles n'avaient pas de visite colposcopique lors de l'évaluation initiale. La phase de suivi de l'étude comprenait des visites annuelles. Lors de ces visites, chaque femme était soumise à un prélèvement cervical pour un examen cytologique. Certaines femmes étaient testées avec un test HPV disponible dans le commerce. Les femmes révélant des résultats cytologiques ASC-US ou plus graves pendant la période de suivi étaient orientées vers une colposcopie en suivant les mêmes procédures de biopsie et d'examen histologique que celle de l'évaluation initiale dans le cadre de l'étude NILM. Lors d'une visite de suivi, le statut de la maladie cervicale était jugé négatif en fonction de la cytologie NILM, ou pour les femmes aux résultats de tests cytologiques anormaux, en fonction des résultats normaux ou du panel d'examen histologique consensuel CIN1. On considérait les femmes avec des lésions $\geq$ CIN2 détectées pendant la période de suivi comme ayant terminé le suivi et n'avaient pas de visites après la détection de lésions $\geq$ CIN2. On considérait que les femmes sans lésions $\geq$ CIN2 détectées pendant la période de suivi mais participant à une visite d'étude au cours de l'année 1 de suivi et/ou l'année 2 de suivi et participant à une visite d'étude au cours de l'année 3 de suivi avaient terminé le suivi.

L'objectif de l'étude de suivi consistait à comparer le risque cumulé sur 3 ans des maladies cervicales chez les femmes avec des résultats d'Aptima HPV Assay positifs initiaux par rapport au risque cumulé sur 3 ans des maladies cervicales chez les femmes avec des résultats d'Aptima HPV Assay négatifs. Le statut de la maladie cervicale sur 3 ans était déterminé comme suit :

- Statut positif de la maladie cervicale ($\geq$ CIN2 et/ou $\geq$ CIN3) – Femmes avec des lésions $\geq$ CIN2 détectées lors de l'évaluation initiale ou lors du suivi.
- Statut négatif de la maladie cervicale ($<$ CIN2) – Femmes ayant terminé un suivi sans lésions $\geq$ CIN2 détectées et qui n'avaient pas de statut indéterminé de la maladie cervicale.

- Statut indéterminé de la maladie cervicale – Femmes avec des résultats de tests cytologiques anormaux pendant le suivi et n'ayant donc pas de résultat du panel d'examen histologique consensuel, ou femmes avec une cytologie inappropriée lors de leur dernière visite.
- Pertes en cours de suivi – Femmes qui n'avaient pas terminé le suivi et qui n'avaient pas de statut indéterminé de la maladie cervicale.

Les performances cliniques du Aptima HPV Assay sur le Panther System pour détecter $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 étaient évaluées par rapport au statut de la maladie cervicale sur 3 ans.

Performance du test sur Panther System

Population ASC-US ≥ 21 ans : performance clinique du Aptima HPV Assay

Au total, 1252 femmes âgées de 21 ans ou plus, avec des résultats cytologiques d'ASC-US ont été incluses dans l'étude ASC-US ; parmi celles-ci, 294 ont été retirées de l'étude. Les 958 femmes restantes étaient éligibles pour être testées avec le Panther Système. Les échantillons de deux femmes ont été perdus et 19 présentaient un diagnostic pathologique indéterminé ; elles ont toutes été exclues de l'analyse. Les 937 femmes évaluables restantes avaient 21 ans et plus et des résultats cytologiques d'ASC-US ainsi que des résultats avec le Aptima HPV Assay sur le Panther Système et un statut pathologique concluant. Quatre-vingt-onze (91) femmes présentaient des lésions ≥ CIN2 et quarante-et-une (41) des lésions ≥ CIN3. La prévalence des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 chez les femmes évaluables avec un résultat cytologique d'ASC-US s'élevait respectivement à 9,7 % et 4,4 %. Les résultats du Aptima HPV Assay par rapport aux diagnostics du panel d'examen histologique consensuel sont indiqués dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Population ASC-US ≥ 21 ans : résultats du Aptima HPV Assay par rapport au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel

Résultat du Aptima HPV Assay*	Test HPV ADN	Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel						Total
		Indéterminé**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	
Positif	Positif	6	178	110	40	32	1	367
Positif	Négatif	0	5	2	0	2	0	9
Positif	Aucun résultat***	0	15	11	0	2	0	28
Négatif	Positif	0	39	15	3	3	0	60
Négatif	Négatif	10	372	53	7	1	0	443
Négatif	Aucun résultat***	3	39	7	0	0	0	49
Total		19	648	198	50	40	1****	956

*Tous les échantillons disposaient de résultats finaux valides (lors du test initial ou après résolution des résultats initiaux non valides par la procédure).

**19 sujets se sont rendus à la consultation de colposcopie mais le diagnostic n'a pas pu être déterminé pour les raisons suivantes : < 5 échantillons de biopsie ont tous révélé des résultats histologiques normaux/CIN1 (n = 15), aucune biopsie n'a été prélevée (n = 3) et les lames de biopsie ont été perdues (n = 1).

***77 femmes disposant de résultats avec le Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultat de test DNA HPV, principalement en raison d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

****Un sujet présentait un adénocarcinome in situ (AIS).

Les estimations de performance clinique du Aptima HPV Assay, notamment la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN), dans la détection des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après l'évaluation de toutes les biopsies et incluant les biopsies dirigées uniquement, sont indiquées dans le Tableau 3 ainsi que les estimations pour le test HPV ADN disponible dans le commerce.

Tableau 3 : Population ASC-US ≥ 21 ans : performances du Aptima HPV Assay et d'un test HPV ADN pour la détection des lésions ≥CIN2 et ≥CIN3

		Aptima HPV Assay N = 937		Test HPV ADN N = 863*	
Performances		Estimation	(IC à 95 %)	Estimation	(IC à 95 %)
≥ CIN2	Toutes les biopsies				
	Sensibilité (%)	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)
	Spécificité (%)	62,1 (525/846)	(58,7, 65,3)	55,8 (432/774)	(52,3, 59,3)
	VPP (%)	19,3 (77/398)	(17,3, 21,2)	18,8 (79/421)	(17,0, 20,4)
	VPN (%)	97,4 (525/539)	(96,0, 98,5)	97,7 (432/442)	(96,2, 98,8)
	Prévalence (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
	Biopsies dirigées**				
	Sensibilité (%)	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)
	Spécificité (%)	60,8 (531/874)	(57,5, 63,9)	54,5 (437/802)	(51,0, 57,9)
	VPP (%)	13,6 (54/397)	(12,0, 15,0)	13,1 (55/420)	(11,7, 14,2)
	VPN (%)	98,9 (531/537)	(97,8, 99,6)	99,1 (437/441)	(97,9, 99,7)
	Prévalence (%)	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)	
≥ CIN3	Toutes les biopsies				
	Sensibilité (%)	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
	Spécificité (%)	59,7 (535/896)	(56,5, 62,9)	53,3 (439/824)	(49,9, 56,7)
	VPP (%)	9,3 (37/398)	(8,0, 10,3)	8,6 (36/421)	(7,4, 9,4)
	VPN (%)	99,3 (535/539)	(98,3, 99,8)	99,3 (439/442)	(98,3, 99,8)
	Prévalence (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	
	Biopsies dirigées**				
	Sensibilité (%)	93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)
	Spécificité (%)	59,1 (535/906)	(55,8, 62,2)	52,8 (440/834)	(49,4, 56,1)
	VPP (%)	6,8 (27/398)	(5,7, 7,5)	6,4 (27/421)	(5,5, 7,0)
	VPN (%)	99,6 (535/537)	(98,8, 100)	99,8 (440/441)	(98,9, 100)
	Prévalence (%)	3,1 (29/935)		3,2 (28/862)	

*74 femmes avec des résultats issus du Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultat de test HPV ADN, en raison principalement du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

**Le résultat histologique consensuel est issu uniquement des résultats de biopsies dirigées. Les femmes sans biopsies dirigées correspondent à celles avec une colposcopie normale et sont incluses dans ces analyses en tant que sujets sains (< CIN2 ou < CIN3 selon les cas). Un consensus n'a pas toujours été obtenu lorsque seules les biopsies dirigées étaient incluses.

Lors de l'évaluation de toutes les biopsies, les estimations de la sensibilité clinique du Aptima HPV Assay et du test DNA HPV disponible dans le commerce dans la détection des lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3, quand les deux résultats étaient disponibles, étaient similaires (les différences des estimations de sensibilité n'étaient pas statistiquement significatives). Pour les lésions $\geq$ CIN2 la différence de sensibilité était de -4,5 % (IC à 95 % : -12,2 % ; 2,5 %). Les estimations de spécificité clinique du Aptima HPV Assay dans la détection des lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 étaient supérieures à celles du test HPV ADN disponible dans le commerce (les différences des estimations de spécificité étaient statistiquement significatives). Pour les lésions $\geq$ CIN2 la différence de spécificité était de 6,1 % (IC à 95 % : 4,2 % ; 8,2 %). Les VPN étaient similaires mais pour la détection des lésions $\geq$ CIN2, la VPP pour le Aptima HPV Assay était légèrement supérieur à celui du test HPV ADN disponible dans le commerce (19,3 % contre 18,8 %).

Parmi les 91 cas de lésions $\geq$ CIN2, 60 (65,9 %) ont été identifiés dans le cadre de biopsies dirigées et 31 (34,1%) ont été identifiés à partir de biopsies aléatoires et/ou par CEC (c.-à-d. par biopsie non dirigée). Ces constatations sont comparables aux résultats des études publiées, dans lesquels environ 25 % à 40 % des cas de lésions $\geq$ CIN2 ont été identifiés uniquement à partir d'échantillons de biopsie aléatoires et/ou par CEC.^{40,41} En utilisant uniquement les biopsies dirigées pour déterminer le statut pathologique (en presumant que les femmes sans biopsie dirigée avaient des résultats histologiques normaux car aucune lésion visible n'était présente), la prévalence des lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 dans l'étude était respectivement de 6,4 % et 3,1 %. Les estimations de sensibilité clinique dans la détection des lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 étaient plus élevées pour les deux tests en utilisant uniquement les biopsies dirigées par rapport aux estimations calculées en utilisant toutes les biopsies. Pour les deux tests, la spécificité clinique utilisant uniquement les biopsies dirigées était similaire à la spécificité obtenue en incluant toutes les biopsies. Par conséquent, lorsque seules les biopsies dirigées sont utilisées, la spécificité du Aptima HPV Assay est significativement supérieure à celle du test HPV ADN disponible dans le commerce.

Les estimations de performance clinique du Aptima HPV Assay et du test HPV ADN disponible dans le commerce sont indiquées par groupe d'âge dans le Tableau 4 et le Tableau 5 (lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 respectivement, basé sur l'évaluation de toutes les biopsies).

Tableau 4 : Population ASC-US ≥ 21 ans : performances de l'Aptima HPV Assay et d'un test DNA HPV pour la détection des lésions $\geq$ CIN2 par groupe d'âge

		Aptima HPV Assay N = 937		Test HPV ADN N = 863*	
Performances		Estimation	(IC à 95 %)	Estimation	(IC à 95 %)
21 à 29 ans		N = 415		N = 389	
	Sensibilité (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Spécificité (%)	44,9 (159/354)	(39,8, 50,1)	35,5 (117/330)	(30,5, 40,8)
	VPP (%)	21,7 (54/249)	(19,3, 23,9)	20,8 (56/269)	(19,0, 22,5)
	VPN (%)	95,8 (159/166)	(92,3, 98,1)	97,5 (117/120)	(93,6, 99,4)
	Prévalence (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30 à 39 ans		N = 261		N = 238	
	Sensibilité (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Spécificité (%)	66,4 (160/241)	(60,2, 72,1)	61,9 (135/218)	(55,3, 68,1)
	VPP (%)	17,3 (17/98)	(13,1, 21,1)	16,2 (16/99)	(11,8, 19,8)
	VPN (%)	98,2 (160/163)	(95,7, 99,6)	97,1 (135/139)	(94,1, 99,1)
	Prévalence (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
≥ 40 ans		N = 261		N = 236	
	Sensibilité (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Spécificité (%)	82,1 (206/251)	(76,9, 86,3)	79,6 (180/226)	(73,9, 84,4)
	VPP (%)	11,8 (6/51)	(5,6, 17,7)	13,2 (7/53)	(6,9, 18,7)
	VPN (%)	98,1 (206/210)	(96,6, 99,4)	98,4 (180/183)	(96,6, 99,6)
	Prévalence (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

*74 femmes avec des résultats issus du Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultat de test DNA HPV, en raison principalement du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Tableau 5 : Population ASC-US ≥ 21 ans : performances du Aptima HPV Assay et d'un test HPV ADN pour la détection des lésions $\geq$ CIN3 par groupe d'âge

	Performances	Aptima HPV Assay N = 937		Test HPV ADN N = 863*	
		Estimation	(IC à 95 %)	Estimation	(IC à 95 %)
21 à 29 ans		N = 415		N = 389	
	Sensibilité (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Spécificité (%)	42,5 (165/388)	(37,7, 47,5)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	VPP (%)	10,4 (26/249)	(9,0, 11,5)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	VPN (%)	99,4 (165/166)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Prévalence (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30 à 39 ans		N = 261		N = 238	
	Sensibilité (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Spécificité (%)	64,3 (162/252)	(58,2, 69,9)	59,8 (137/229)	(53,4, 66,0)
	VPP (%)	8,2 (8/98)	(5,0, 10,1)	7,1 (7/99)	(4,0, 9,2)
	VPN (%)	99,4 (162/163)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
	Prévalence (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥ 40 ans		N = 261		N = 236	
	Sensibilité (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Spécificité (%)	81,3 (208/256)	(76,0, 85,6)	78,8 (182/231)	(73,1, 83,6)
	VPP (%)	5,9 (3/51)	(1,6, 9,7)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	VPN (%)	99,0 (208/210)	(98,0, 99,9)	99,5 (182/183)	(98,2, 100)
	Prévalence (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

*74 femmes avec des résultats issus du Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultat de test HPV ADN, en raison principalement du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Le risque absolu de maladie (lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3, fondé sur l'évaluation de toutes les biopsies) d'après les résultats du Aptima HPV Assay, et le risque relatif de maladie pour les résultats positifs et négatifs du Aptima HPV Assay, sont indiqués dans le Tableau 6 ainsi que les estimations pour le test DNA HPV disponible dans le commerce. Le risque relatif de lésion $\geq$ CIN2 était de 7,4 (IC à 95 % : 4,3 ; 13,0), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le Aptima HPV Assay avait 7,4 fois plus de risques d'avoir une lésion $\geq$ CIN2 qu'une femme dont le résultat Aptima HPV Assay était négatif. Le risque relatif de lésion $\geq$ CIN3 était de 12,5 (IC à 95 % : 4,5 ; 34,9).

Tableau 6 : Population NILM $\geq$ 30 ans : risques absolu et relatif de lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 d'après les résultats de l'Aptima HPV Assay et d'un test DNA HPV

		Aptima HPV Assay N = 937		Test DNA HPV N = 863*	
Résultat du test		Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
≥ CIN2	Positif	19,3 (77/398) (17,3, 21,2)	7,4 (4,3, 13,0)	18,8 (79/421) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Négatif	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Prévalence (%)		9,7 (91/937)		10,3 (89/863)
≥ CIN3	Positif	9,3 (37/398) (8,0, 10,3)	12,5 (4,5, 34,9)	8,6 (36/421) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Négatif	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Prévalence (%)		4,4 (41/937)		4,5 (39/863)

*74 femmes avec des résultats issus du Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultat de test DNA HPV, en raison principalement du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Les estimations de risque absolu et relatif de maladie (lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3, fondées sur l'évaluation de toutes les biopsies), d'après le Aptima HPV Assay et le test HPV ADN disponible dans le commerce, sont indiquées par groupe d'âge dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Population NILM $\geq$ 30 ans : risques absolu et relatif de lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV Assay et d'un test HPV ADN par groupe d'âge

		Aptima HPV Assay N = 937		Test HPV ADN N = 863*	
Âge	Résultat du test	Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
		N = 415		N = 389	
21 à 29 ans	Positif	21,7 (54/249) (19,3, 23,9)	5,1 (2,4, 11,0)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
	Négatif	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
	Prévalence (%)		9,7 (61/415)		15,2 (59/389)
		N = 261		N = 238	
≥ CIN2 30 à 39 ans	Positif	17,3 (17/98) (13,1, 21,1)	9,4 (2,8, 31,3)	16,2 (16/99) (11,8, 19,8)	5,6 (1,9, 16,3)
	Négatif	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
	Prévalence (%)		7,7 (20/261)		8,4 (20/238)
		N = 261		N = 236	
≥ 40 ans	Positif	11,8 (6/51) (5,6, 17,7)	6,2 (1,8, 21,1)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,1)
	Négatif	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
	Prévalence (%)		3,8 (10/261)		4,2 (10/236)
		N = 415		N = 389	
21 à 29 ans	Positif	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Non calculable
	Négatif	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
	Prévalence (%)		6,5 (27/415)		6,4 (25/389)
		N = 261		N = 238	
≥ CIN3 30 à 39 ans	Positif	8,2 (8/98) (5,0, 10,1)	13,3 (1,7, 105)	7,1 (7/99) (4,0, 9,2)	4,9 (1,0, 23,2)
	Négatif	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
	Prévalence (%)		3,4 (9/261)		3,8 (9/238)
		N = 261		N = 236	
≥ 40 ans	Positif	5,9 (3/51) (1,6, 9,7)	6,2 (1,1, 36,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,8 (1,6, 121)
	Négatif	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
	Prévalence (%)		1,9 (5/261)		2,1 (5/236)

*74 femmes avec des résultats issus du Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultat de test HPV ADN, en raison principalement du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Population NILM $\geq$ 30 ans : performances cliniques du Aptima HPV Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep lors de l'évaluation initiale

Au total, 11 644 femmes avec des résultats cytologiques de NILM ont été incluses dans l'étude NILM ; parmi celles-ci, 773 ont été retirées de l'étude. Les 10 871 femmes restantes étaient éligibles pour être testées avec le Panther Système. Onze femmes avaient des échantillons manquants et étaient exclues de l'évaluation initiale de l'Aptima HPV Assay sur le Panther System. Les 10 860 femmes évaluables restantes avaient 30 ans et plus et des résultats cytologiques de NILM ainsi que des résultats avec le Aptima HPV Assay sur le Panther Système. Sur les 512 femmes dont les résultats étaient positifs avec le Aptima HPV Assay sur le Panther Système, 284 ont subi une colposcopie. Sur les 10 348 femmes dont les résultats étaient négatifs avec le Aptima HPV Assay, 580 ont subi une colposcopie. Vingt (20) femmes présentaient des lésions $\geq$ CIN2 et onze (11) des lésions $\geq$ CIN3 ; 798 femmes présentaient une histologie normale/CIN1 ; 46 femmes avaient un statut pathologique indéterminé. Les résultats du Aptima HPV Assay par rapport au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel sont indiqués dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Population NILM $\geq$ 30 ans : résultats du Aptima HPV Assay et d'un test HPV ADN par rapport au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel lors de l'évaluation initiale

Résultat du Aptima HPV Assay*	Test HPV ADN	Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel						Total
		Indéterminé**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	
Positif	Positif	11	211	12	4	7	2	247
Positif	Négatif	2	19	0	0	0	1	22
Positif	Aucun résultat***	2	12	1	0	0	0	15
Négatif	Positif	10	170	7	2	1	0	190
Négatif	Négatif	20	353	9	2	0	0	384
Négatif	Aucun résultat***	1	4	0	1	0	0	6
Total		46	769	29	9	8	3****	864

*Tous les échantillons disposaient de résultats finaux valides (lors du test initial ou après résolution des résultats initiaux non valides par la procédure).

**46 sujets se sont rendus à la consultation de colposcopie mais le diagnostic n'a pas pu être déterminé pour les raisons suivantes : échantillons de biopsie déterminés comme étant inadéquats (n = 29), aucune biopsie prélevée (n = 15) et lames de biopsie perdues (n = 2).

***21 femmes avec des résultats issus du Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultat de test HPV ADN, en raison principalement du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

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

Au total, 10 042 femmes présentaient un statut pathologique non vérifié (incluant les statuts indéterminés) (Tableau 9). La proportion de femmes avec un statut pathologique non vérifié était élevée dans ce groupe (96,6 %), puisque seules les femmes sélectionnées aléatoirement disposant de résultats négatifs avec le Aptima HPV Assay réalisé sur le Tigris DTS System et avec le test DNA HPV disponible dans le commerce étaient orientées vers une colposcopie. Pour corriger ce biais de vérification, une méthode d'imputation multiple a été utilisée pour estimer le nombre de femmes atteintes de lésions qui auraient été identifiées si toutes les femmes avaient subi une colposcopie. Les estimations de performance corrigées pour tenir compte du biais de vérification et les estimations de performance non corrigées basées sur les 818 femmes disposant d'un statut pathologique vérifié sont présentées.

Tableau 9 : Population NLIM ≥ 30 ans : classification des femmes NLIM évaluables d'après les résultats du Aptima HPV Assay et du test HPV ADN, le statut pathologique (≥ CIN2 et ≥ CIN3) et le statut de vérification de la maladie

Résultat du Aptima HPV Assay*		Test HPV ADN	Total femmes	Statut pathologique vérifié : ≥ CIN2		Statut pathologique vérifié : ≥ CIN3		Statut pathologique non vérifié
Panther Système	Tigris DTS System			Femmes atteintes (≥ CIN2)	Femmes non atteintes (lésions < CIN2)	Femmes atteintes (lésions ≥ CIN3)	Femmes non atteintes (lésions < CIN3)	Femmes avec un statut pathologique inconnu (% inconnu)
Positif	Positif	Positif	313	13	189	9	193	111 (35,5 %)
Positif	Positif	Négatif	37	1	18	1	18	18 (48,6 %)
Positif	Positif	Aucun résultat**	22	0	13	0	13	9 (40,9 %)
Positif	Négatif	Positif	70	0	34	0	34	36 (51,4 %)
Positif	Négatif	Négatif	60	0	1	0	1	59 (98,3 %)
Positif	Négatif	Aucun résultat**	10	0	0	0	0	10 (100 %)
Négatif	Positif	Positif	46	0	33	0	33	13 (28,3 %)
Négatif	Positif	Négatif	113	1	41	0	42	71 (62,8 %)
Négatif	Positif	Aucun résultat**	8	0	4	0	4	4 (50,0 %)
Négatif	Négatif	Positif	236	3	144	1	146	89 (37,7 %)
Négatif	Négatif	Négatif	9354	1	321	0	322	9032 (96,6 %)
Négatif	Négatif	Aucun résultat**	591	1	0	0	1	590 (99,8 %)
Total			10 860	20	798	11	807	10 042 (92,5 %)

*Tous les échantillons disposaient de résultats finaux (lors du test initial ou après résolution des résultats initiaux non valides par la procédure).

**631 femmes avec des résultats issus du Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultat de test DNA HPV, en raison principalement du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

La prévalence corrigée de lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 chez les femmes avec des résultats cytologiques NILM était respectivement de 0,9 % et 0,4 %. Les estimations corrigées du risque absolu et relatif pour la détection des lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 sont indiquées dans le Tableau 10. Le risque relatif corrigé de lésions $\geq$ CIN2 était de 7,5 (IC à 95 % : 2,1 ; 26,3), indiquant qu'une femme avec des résultats positifs avec le Aptima HPV Assay a 7,5 fois plus de risques de développer des lésions $\geq$ CIN2 qu'une femme dont les résultats du Aptima HPV Assay sont négatifs. Le risque relatif corrigé de lésions $\geq$ CIN3 était de 24,9 (IC à 95 % : 2,0 ; 307,0). Les estimations non corrigées de risque absolu et relatif pour la détection des lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 sont indiquées de manière globale dans le Tableau 11 et par groupe d'âge dans le Tableau 12.

Tableau 10 : Population NLIM $\geq$ 30 ans : risques absolu et relatif de lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV Assay et d'un test HPV ADN (estimations corrigées pour tenir compte du biais de vérification) lors de l'évaluation initiale

	Résultat du test	Aptima HPV Assay		Test HPV ADN	
		Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
≥ CIN2	Positif	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Négatif	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Prévalence (%)		0,9	0,9	
≥ CIN3	Positif	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Négatif	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Prévalence (%)		0,4	0,4	

Tableau 11 : Population NLIM $\geq$ 30 ans : risques absolu et relatif de lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV Assay et d'un test HPV ADN (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

		Aptima HPV Assay N = 818		Test HPV ADN N = 800*	
Résultat du test		Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
≥ CIN2	Positif	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	4,8 (1,9, 12,3)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Négatif	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Prévalence (%)		2,4 (20/818)		2,4 (19/800)
≥ CIN3	Positif	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	20,4 (2,6, 159)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Négatif	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Prévalence (%)		1,3 (11/818)		1,4 (11/800)

*18 femmes avec des résultats issus du Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultat de test DNA HPV, en raison principalement du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Tableau 12 : Population NLIM ≥ 30 ans : risques absolu et relatif de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats de l'Aptima HPV Assay et d'un test DNA HPV par groupe d'âge (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

		Aptima HPV Assay N = 818		Test DNA HPV N = 800*		
Âge	Résultat du test	Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque absolu (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	
≥ CIN2		N = 383		N = 376		
	30 à 39 ans	Positif	4,6 (7/153) (2,5, 5,9)	5,3 (1,1, 25,0)	3,3 (7/215) (1,8, 4,1)	2,6 (0,6, 12,4)
		Négatif	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Prévalence (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
			N = 435		N = 424	
≥ 40 ans	Positif	6,0 (7/116) (3,2, 8,5)	4,8 (1,4, 16,1)	4,5 (9/201) (2,9, 5,3)	10,0 (1,3, 78,1)	
	Négatif	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)		0,4 (1/223) (0,0, 1,8)		
	Prévalence (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)		
≥ CIN3		N = 383		N = 376		
	30 à 39 ans	Positif	3,3 (5/153) (1,6, 4,1)	7,5 (0,9, 63,7)	2,3 (5/215) (1,1, 2,9)	3,7 (0,4, 31,7)
		Négatif	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)		0,6 (1/161) (0,0, 2,2)	
		Prévalence (%)	1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
			N = 435		N = 424	
≥ 40 ans	Positif	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Non calculable	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Non calculable	
	Négatif	0,0 (0/319) (0,0, 0,8)		0,0 (0/223) (0,0, 1,1)		
	Prévalence (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)		

*18 femmes avec des résultats issus du Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultat de test HPV ADN, en raison principalement du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

Les estimations corrigées de performance clinique du Aptima HPV Assay, incluant la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN, dans la détection des lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 sont indiquées dans le Tableau 13 ainsi que les estimations du test HPV ADN disponible dans le commerce. Les estimations non corrigées de performance clinique sont indiquées dans le Tableau 14. Le Aptima HPV Assay et le test HPV ADN disponible dans le commerce ont montré une sensibilité similaire ; en revanche, la spécificité était nettement plus élevée pour le Aptima HPV Assay (les IC à 95 % ne se chevauchent pas). Les estimations du coefficient de prévision du Aptima HPV Assay étaient cliniquement pertinentes et similaires aux estimations du test HPV ADN disponible dans le commerce. Les VPN étaient similaires mais pour la détection des lésions $\geq$ CIN2, la VPP pour le Aptima HPV Assay était légèrement supérieur à celui du test HPV ADN disponible dans le commerce (4,5 % contre 3,7 %).

Tableau 13 : Population NLIM $\geq$ 30 ans : performances cliniques du Aptima HPV Assay et d'un test HPV ADN pour la détection des lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 (estimations corrigées pour tenir compte du biais de vérification) lors de l'évaluation initiale

	Performances	Aptima HPV Assay		Test HPV ADN	
		Estimation	(IC à 95 %)	Estimation	(IC à 95 %)
$\geq$ CIN2	Sensibilité (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Spécificité (%)	95,5	(95,1, 95,9)	93,7	(93,2, 94,2)
	VPP (%)	4,5	(2,7, 7,4)	3,7	(2,3, 6,1)
	VPN (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Prévalence (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
$\geq$ CIN3	Sensibilité (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Spécificité (%)	95,4	(95,0, 95,8)	93,6	(93,1, 94,1)
	VPP (%)	3,0	(1,6, 5,5)	2,3	(1,3, 4,1)
	VPN (%)	99,9	(98,3, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Prévalence (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

Tableau 14 : Population NLIM ≥ 30 ans : performances cliniques du Aptima HPV Assay et d'un test HPV ADN pour la détection des lésions $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

	Performances	Aptima HPV Assay N = 818		Test HPV ADN N = 800*	
		Estimation	(IC à 95 %)	Estimation	(IC à 95 %)
$\geq$ CIN2	Sensibilité (%)	70,0 (14/20)	(48,1, 85,5)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Spécificité (%)	68,0 (543/798)	(64,7, 71,2)	48,8 (381/781)	(45,3, 52,3)
	VPP (%)	5,2 (14/269)	(3,5, 6,6)	3,8 (16/416)	(2,9, 4,5)
	VPN (%)	98,9 (543/549)	(98,1, 99,5)	99,2 (381/384)	(98,1, 99,8)
	Prévalence (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
$\geq$ CIN3	Sensibilité (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Spécificité (%)	67,9 (548/807)	(64,6, 71,0)	48,5 (383/789)	(45,1, 52,0)
	VPP (%)	3,7 (10/269)	(2,5, 4,3)	2,4 (10/416)	(1,6, 2,7)
	VPN (%)	99,8 (548/549)	(99,2, 100)	99,7 (383/384)	(98,9, 100)
	Prévalence (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

*18 femmes avec des résultats issus du Aptima HPV Assay n'avaient pas de résultat de test HPV ADN, en raison principalement du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.

La comparaison directe entre le Aptima HPV Assay sur le Panther System et le test HPV ADN disponible dans le commerce démontre une sensibilité similaire et une amélioration statistiquement significative de la spécificité du Aptima HPV Assay par rapport au test HPV ADN disponible dans le commerce dans la détection des lésions $\geq$ CIN2, comme l'indiquent les ratios des taux de vrais positifs et de faux positifs (Tableau 15 et Tableau 16).

Tableau 15 : Population NILM $\geq$ 30 ans : ratio des taux de vrais positifs (Aptima HPV Assay/test HPV ADN) chez les femmes avec des lésions $\geq$ CIN2 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

		Test HPV ADN		Total
		Positif	Négatif	
Aptima HPV Assay	Positif	13	1	14 (73,7 %)
	Négatif	3	2	5
	Total	16 (84,2 %)	3	19
Ratio des taux de vrais positifs = 0,88 (14/16) (IC à 95 % : 0,65 ; 1,10)				

Tableau 16 : Population NILM $\geq$ 30 ans : ratio des taux de vrais positifs (Aptima HPV Assay/test DNA HPV) chez les femmes avec des lésions $<$ CIN2 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

		Test HPV ADN		Total
		Positif	Négatif	
Aptima HPV Assay	Positif	223	19	242 (31,0 %)
	Négatif	177	362	539
	Total	400 (51,2 %)	381	781
Ratio des taux de faux positifs = 0,61 (242/400) (IC à 95 % : 0,55 ; 0,66)				

Population NILM $\geq$ 30 ans : Performances cliniques du Aptima HPV Assay sur le Panther System après 3 ans de suivi

La phase de suivi comptait 10 843 femmes admissibles, âgées de 30 ans minimum, avec des résultats cytologiques NILM et des résultats valides de l'Aptima HPV Assay sur le Panther System lors de l'évaluation initiale. Parmi les femmes sans lésions $\geq$ CIN2, 67,0 % (7 247/10 823) ont eu une visite Pap de suivi l'année 1, 60,3 % (6 517/10 814) l'année 2 et 58,7 % (6 339/10 807) l'année 3. En tout, 58,8 % (6 375/10 843) des femmes ont terminé l'étude (avec des lésions $\geq$ CIN2 lors de l'évaluation initiale ou lors du suivi, et/ou participé aux visites obligatoires).

Sur les 10 843 femmes évaluables, 511 (4,7 %) avaient des résultats positifs au Aptima HPV Assay sur le Panther System, lors de l'évaluation initiale. Parmi ces 511 femmes, 255 (49,9 %) avaient un statut pathologique positif ou négatif sur 3 ans d'après les résultats cytologiques ou de colposcopie/biopsie. Les 10 332 femmes restantes avaient des résultats négatifs de au Aptima HPV Assay sur le Panther System, lors de l'évaluation initiale. Parmi ces 10 332 femmes, 5 946 (57,5 %) avaient un statut pathologique positif ou négatif sur 3

ans. Sur les 6 201 femmes au statut pathologique sur 3 ans, 47 femmes avaient des lésions $\geq$ CIN2, dont 23 avec des lésions $\geq$ CIN3, 6 154 femmes avaient des résultats normaux/CIN1 d'après le panel d'examen histologique consensuel. Le Tableau 17 affiche les résultats initiaux du Aptima HPV Assay sur le Panther System et le test HPV ADN disponible dans le commerce, ainsi que le statut de la maladie sur 3 ans (comprenant l'évaluation initiale et de suivi) d'après le panel d'examen histologique consensuel.

Tableau 17 : NILM Population $\geq$ 30 ans : Classification des femmes admissibles à la phase de suivi d'après les résultats de période initiale au Aptima HPV Assay, les résultats de période initiale au test HPV DNA, et le statut de la maladie ($\geq$ CIN2, $\geq$ CIN3, Non vérifié) déterminé lors des phases initiales et de suivi

Résultat au Aptima HPV Assay	Test HPV ADN	Ensemble des femmes	Statut vérifié de maladie : $\geq$ CIN2		Statut vérifié de maladie : $\geq$ CIN3		Statut non vérifié de maladie	
			Femmes atteintes ($\geq$ CIN2)	Femmes non atteintes ($<$ CIN2)	Femmes atteintes ($\geq$ CIN3)	Femmes non atteintes ($<$ CIN3)	Perdues au suivi	Indéterminé*
Positif	Positif	382	23	171	16	178	167	21
Positif	Négatif	97	1	48	1	48	44	4
Positif	Pas de résultat**	32	2	10	1	11	17	3
Négatif	Positif	281	5	129	2	132	130	17
Négatif	Négatif	9452	15	5476	3	5488	3756	205
Négatif	Pas de résultat**	599	1	320	0	321	264	14
Total		10843	47	6154	23	6178	4378	264

*Les femmes qui avaient des résultats de test cytologiques anormaux lors de la période de suivi et qui n'avaient pas de résultat suivant du Panel d'examen histologique consensuel et les femmes avec une cytologie inadéquate à leur dernière visite, 174 femmes avec un statut de malade indéterminé ont terminé la phase de suivi selon le protocole.

**631 femmes avec les résultats de l'Aptima HPV Assay n'ont pas eu de résultats de test HPV DNA principalement en raison du volume insuffisant d'échantillons cytologiques.

Les résultats de risque de maladie cumulatif sur 3 ans ($\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3) se fondent sur l'estimation Kaplan-Meier (analyse de table de survie) et comprennent une maladie détectée lors de l'évaluation initiale ou de la phase de suivi. Les femmes qui présentaient des indications de maladie (ASC-US ou résultats cytologiques plus sévères) mais sans panel d'examen histologique consensuel ont été incluses dans l'analyse en utilisant une méthode d'imputation multiple pour prédire le nombre de femmes souffrant de la maladie qui auraient été identifiées si elles avaient subi une colposcopie.

Les estimations des risques absolu et relatif cumulatifs sur trois ans pour la détection des $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 sont présentées dans le Tableau 18.

Tableau 18 : NILM Population ≥ 30 ans : risques absolu et relatif cumulatifs sur 3 ans* de $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 pour les résultats du Aptima HPV Assay et du test HPV ADN lors de l'évaluation initiale

		Aptima HPV Assay		Test HPV ADN	
	Résultat à l'essai	Risque absolu (95% CI)	Risque relatif (95% CI)	Risque absolu (95% CI)	Risque relatif (95% CI)
≥CIN2	Positif	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Négatif	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Prévalence (%)		0,68	0,68	
≥CIN3	Positif	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21.09, 154.62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Négatif	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0.03, 0.22)	
	Prévalence (%)		0,34	0,35	

*Les risques cumulatifs sur 3 ans ajustés pour d'autres biais possibles étaient semblables aux risques dans ce tableau. En raison des différences anticipées des risques au cours de l'année 1 et de l'année 2 pour les deux groupes de femmes dans l'étude de suivi (celles avec une colposcopie lors de l'évaluation initiale et celles sans colposcopie lors de l'évaluation initiale), seul le risque cumulatif sur 3 ans pour les groupes combinés a été reporté.

La prévalence cumulée sur 3 ans de $\geq$ CIN2 et $\geq$ CIN3 chez les femmes avec des résultats cytologiques NILM lors de l'évaluation initiale a été de 0,68 % et de 0,34 %, respectivement. Le risque relatif de $\geq$ CIN2 était de 24,45 (95 % CI : 13,85, 43,15), ce qui indique qu'une femme dont le résultat au Aptima HPV Assay était positif sur le Panther System a 24,45 fois plus de risques d'avoir des lésions $\geq$ CIN2 qu'une femme dont le résultat était négatif. Le risque relatif de $\geq$ CIN3 était de 57,11 (95 % CI : 21,09, 154,62).

Performance clinique du Aptima HPV Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath

Des échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath ont été recueillis auprès de femmes canadiennes (n = 1350) lors d'une consultation de suivi en raison d'un ou plusieurs frottis anormaux, d'une infection HPV ou d'autres raisons. Un aliquote (0,5 ml) de chaque échantillon a été transféré dans un tube de transfert d'échantillons Aptima puis a été traité par de la solution de transfert Aptima. Un seul réplicat de chaque échantillon a été testé avec le Aptima HPV Assay. Un aliquote distinct (1 ml) de chaque échantillon a été prélevé pour être évalué avec un test PCR HPV disponible dans le commerce. La sensibilité clinique de détection de la maladie, définie par un résultat histologique $\geq$ CIN3, a été calculée pour le Aptima HPV Assay et pour le test PCR HPV, comme indiqué dans le Tableau 19, avec les coefficients de prévision positif et négatif.

Tableau 19 : Performances du Aptima HPV Assay et d'un test PCR HPV pour la détection de lésions $\geq$ CIN3

Performances	Aptima HPV Assay N = 1326		Test PCR HPV N = 1351	
	Estimation	(IC à 95 %)	Estimation	(IC à 95 %)
Sensibilité (%)	89,6 (69/77)	(80,8 - 94,6)	94,8 (73/77)	(87,4 - 98,0)
Spécificité (%)	57,3 (716/1249)	(54,6 - 60,0)	52,0 (663/1274)	(49,3 - 54,8)
VPP (%)	11,5 (69/602)	(10,3 - 12,4)	10,7 (73/684)	(9,8 - 11,4)
VPN (%)	98,9 (716/724)	(98,0 - 99,5)	99,4 (663/667)	(98,6 - 99,8)
Prévalence (%)	5,8 (77/1326)		5,7 (77/1351)	

Performance du test Aptima HPV avec les échantillons prélevés avec le kit de collecte et de transport pour échantillon cervical

Des échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep et des échantillons de kit CSCT Aptima recueillis ont été appariés et recueillis sur 735 sujets. Un millilitre (1,0 mL) de chaque échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep a été dilué dans 2,9 mL de milieu pour transport d'échantillon Aptima et un seul réplicat a été testé avec le test Aptima HPV sur le Tigris DTS System. Un seul réplicat de chaque échantillon CSCT a été également testé avec le test Aptima HPV. Le pourcentage de concordance du test Aptima HPV entre les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep et les échantillons CSCT a été déterminé et les résultats sont indiqués au Tableau 20.

Le pourcentage de concordance positive était de 95,9 % (IC à 95 % : 92,6 - 97,8) ; le pourcentage de concordance négative était de 95,5 % (IC à 95 % : 93,3 - 97,0) ; et le pourcentage de concordance globale était de 95,6 % (IC à 95 % : 93,9 - 96,9). On a pu observer une corrélation étroite entre les échantillons en milieu liquide et ceux du kit de transport (kappa = 0,90).

Tableau 20 : Concordance globale des résultats du test Aptima HPV obtenus avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep et ceux du kit de collecte et de transport pour échantillon cervical testé sur le Tigris DTS System

		Échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep		Total
		Positif	Négatif	
Échantillon du kit CSCT Aptima	Positif	234	22	256
	Négatif	10	469	479
	Total	244	491	735

Concordance des résultats positifs = 95,9 % (92,6 - 97,8)

Concordance des résultats négatifs = 95,5 % (93,3 - 97,0)

Concordance globale des résultats = 95,6 % (93,9 - 96,9)

Coefficient Kappa = 0,90

Des échantillons cliniques positifs pour HPV à haut risque et négatifs pour HPV à haut risque prélevés avec le kit CSCT Aptima dans des populations testées dans le cadre du dépistage (consultation de routine) et d'une orientation (consultation pour colposcopie) ont été testés avec le Aptima HPV Assay sur le Panther Système et le Tigris DTS System en utilisant deux lots de réactifs. La concordance entre le Panther Système et le Tigris DTS System pour les échantillons prélevés avec le kit CSCT est indiquée dans le Tableau 21.

Pour les échantillons prélevés avec le kit CSCT, la concordance globale entre le Panther Système et le Tigris DTS System était > 98 %, comme indiqué dans le Tableau 21. Parmi les 632 échantillons cliniques analysés, 69 étaient des lésions $\geq$ CIN2 et 38 étaient des lésions $\geq$ CIN3. La sensibilité du Aptima HPV Assay pour la détection des lésions $\geq$ CIN2 était de 97,1 % (IC à 95 % : 90,0 % , 99,2 %) avec le Panther Système et de 98,6 % (IC à 95 % : 92,2 % , 99,7 %) avec le Tigris DTS System. La sensibilité du test pour la détection des lésions $\geq$ CIN3 était de 100 % (IC : 90,8 % , 100 %) aussi bien avec le Panther Système qu'avec le Tigris DTS System.

Tableau 21 : Concordance des résultats du Aptima HPV Assay obtenus avec des échantillons prélevés avec le kit CSCT Aptima analysés sur le Tigris DTS System et le Panther Système

		Tigris DTS System		Total
		Positif	Négatif	
Panther Système	Positif	490	3	493
	Négatif	9	130	139
	Total	499	133	632

Concordance globale = 98,1 % (IC 96,7 , 98,9)

Concordance positive = 98,2 % (IC 96,6 , 99,0)

Concordance négative = 97,7 % (IC 93,6 , 99,2)

Performances cliniques du test Aptima HPV avec prélèvement d'échantillons sur écouvillons Aptima Multitest

Les performances cliniques des prélèvements vaginaux effectués avec le kit de prélèvement d'échantillons sur écouvillons Aptima Multitest ont été démontrées dans une étude menée auprès de femmes âgées de 24 à 64 ans en Angleterre.⁴⁵ Les femmes admissibles (qui répondaient aux critères d'inclusion et présentaient des résultats de test HPV valides prélevés par un clinicien et auto-prélevés) comprenaient celles qui ont été orientées vers une colposcopie pour des investigations complémentaires après un résultat positif ou inadéquat au test HPV recueilli par un clinicien lors d'un dépistage primaire ou d'un rappel précoce au plus tard 8 semaines (≤ 56 jours) avant la colposcopie ($n=78$), et celles âgées de 24 à 64 ans et qui devaient passer ou étaient en retard pour un dépistage de routine du cancer du col de l'utérus ($n=903$).

Un échantillon auto-prélevé et un échantillon prélevé par un clinicien ont été recueillis auprès de chaque participant à l'étude. Les prélèvements vaginaux recueillis à l'aide du kit de prélèvement d'échantillons sur écouvillons Aptima Multitest ont été préchauffés à 90 °C pendant 75 minutes et laissés à refroidir avant d'être traités sur le Panther System.

La sensibilité relative conditionnelle pour les échantillons auto-prélevés a été définie comme la proportion de cas CIN2+ détectés grâce à un échantillon positif prélevé par un clinicien qui a également donné un résultat positif au test HPV sur un échantillon auto-prélevé obtenu lors d'une colposcopie de routine.

Pour la spécificité relative conditionnelle chez les femmes sans CIN2+, le nombre de femmes ayant obtenu un résultat négatif au test d'échantillon auto-prélevé lors d'un dépistage de routine dans le cadre du dépistage primaire a été comparé au nombre de femmes ayant obtenu un résultat négatif au test sur l'échantillon apparié prélevé par un clinicien.

La sensibilité relative conditionnelle estimée pour la néoplasie intraépithéliale cervicale de haut grade (CIN2+) était de 0,92 (0,86-0,96) et pour CIN3+ était de 1 (0,92-1,00). L'estimation de la spécificité relative pour CIN2+ était de 0,87 (0,85-0,89).

Limite de détection (LoD) dans les prélèvements cervicaux au seuil clinique

Le seuil de détection (SD) du seuil clinique est une concentration de RNA (Acide ribonucléique) du HPV qui donne un résultat positif (supérieur au seuil clinique) 95 % du temps. La LoD du test Aptima HPV a été déterminée en testant des panels de dilution de transcrits in vitro (in vitro transcript, IVT) des 14 génotypes à haut risque et de 4 lignées cellulaires infectées par le HPV : SiHa, HeLa, MS751 et ME180 (ATCC, Manassas, Virginie, États-Unis). Pour les panels d'IVT, le milieu pour transport d'échantillon a été supplémenté avec l'IVT à différentes concentrations, puis dilué avec des échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep individuellement négatifs, avant de procéder aux tests. Pour les panels de cellules infectées par le HPV, des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatifs pour le HPV ont été supplémentés avec des cellules infectées par le HPV à différentes concentrations, puis dilués avec du milieu pour transport d'échantillons, avant de procéder aux tests. Trente réplicats de chaque taux de copie ont été testés avec chacun des deux lots de réactifs pour un total de 60 réplicats. Les tests ont été exécutés sur une période de 17 jours, avec 1 à 12 séries réalisées par jour, chaque série comprenant le test de 5 réplicats d'un génotype et d'une concentration donnés. Le seuil de détection de 95 % a été calculé par une analyse de régression Probit des résultats de positivité pour chaque panel de dilution.

Les résultats de l'analyse Probit dans le Tableau 22 indiquent que les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 et 68 de HPV avaient des seuils de détection de 95 % inférieurs à 100 copies/réaction et que les types 52, 58 et 66 avaient des seuils de détection de 95 % entre 100 et 500 copies/réaction. Les seuils de détection de 95 % des quatre lignées cellulaires testées étaient inférieurs à 1 cellule/réaction.

Tableau 22 : Limite de détection pour les échantillons cervicaux prélevés par un clinicien au seuil clinique

Cible	Seuil de détection* (IC à 95 %)
HPV 16	49,4 (37,1-73,0)
HPV 18	44,0 (34,4-62,1)
HPV 31	32,5 (23,2-52,1)
HPV 33	67,5 (48,8-106,2)
HPV 35	32,7 (23,6-51,4)
HPV 39	20,9 (16,3-29,5)
HPV 45	37,1 (27,9-54,7)
HPV 51	51,1 (36,3-83,9)
HPV 52	410,2 (310,7-595,1)
HPV 56	59,4 (46,7-81,5)
HPV 58	124,1 (90,7-190,1)
HPV 59	81,1 (61,9-116,6)
HPV 66	118,5 (83,2-202,0)
HPV 68	22,4 (17,1-32,4)
SiHa	0,25 (0,19-0,36)
HeLa	0,11 (0,09-0,14)
ME180	0,10 (0,08-0,16)
MS751	0,17 (0,14-0,25)

*Copies par réaction pour les IVT et de cellules par réaction pour les lignées cellulaires

Limite de détection (LoD) dans les prélèvements vaginaux au seuil clinique

La LoD du test Aptima HPV a été déterminée en testant des panels de dilution d'IVT des 14 génotypes à haut risque et de 4 lignées cellulaires infectées par le HPV (SiHa, HeLa, ME180 et MS751) dans la matrice d'échantillons vaginaux auto-collectés négatifs pour le HPV. Chaque regroupement négatif de matrice d'échantillon d'écouvillon vaginal a été enrichi avec des concentrations cibles inférieures, égales et supérieures à la LoD. Vingt réplicats de chaque concentration ont été testés avec chacun des 2 lots de réactifs en utilisant 2 systèmes Panther/Panther Fusion. La LoD au seuil clinique a été définie comme la concentration d'ARN du HPV qui donne un résultat positif dans au moins 95 % des cas.

Tableau 23 liste les valeurs de LoD établies à partir du lot de réactifs produisant la LoD la plus conservatrice (la plus élevée) avec un intervalle de confiance bilatéral de 95 %. Les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 66 et 68 de HPV avaient des seuils de détection de 95 % inférieurs à 100 copies/réaction ; les types 52, 56, 58 et 59 de HPV avaient des seuils de détection de 95 % compris entre 100 et 600 copies/réaction. Les 4 lignées cellulaires ont un seuil de détection de 95 % à 1 cellule ou moins par réaction.

Tableau 23 : Limite de détection dans les prélèvements vaginaux auto-collectés au seuil clinique

Cible	Limite de détection*	IC à 95 %
HPV 16	50	76,4 % - 99,1 %
HPV 18	75	83,9 % - 100 %
HPV 31	30	76,4 % - 99,1 %
HPV 33	30	76,4 % - 99,1 %
HPV 35	5	76,4 % - 99,1 %
HPV 39	5	83,9 % - 100 %
HPV 45	30	76,4 % - 99,1 %
HPV 51	30	76,4 % - 99,1 %
HPV 52	600	76,4 % - 99,1 %
HPV 56	100	83,9 % - 100 %
HPV 58	100	83,9 % - 100 %
HPV 59	100	76,4 % - 99,1 %
HPV 66	50	76,4 % - 99,1 %
HPV 68	10	76,4 % - 99,1 %
SiHa	1	83,9 % - 100 %
HeLa	0.2	76,4 % - 99,1 %
ME180	0.03	83,9 % - 100 %
MS751	0.1	76,4 % - 99,1 %

*Copies par réaction pour les IVT et de cellules par réaction pour les lignées cellulaires

Précision du test

La précision du Aptima HPV Assay a été évaluée dans deux études en utilisant le même panel de 20 échantillons. L'étude 1 a été menée sur 3 sites de test (2 sites externes et 1 site interne) et l'étude 2 a été menée en interne. Le panel comprenait 13 échantillons positifs au HPV avec des concentrations égales ou supérieures au seuil de détection du test (positivité attendue : $\geq 95\%$), 3 échantillons positifs au HPV 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 ont été préparés en ajoutant des transcrits in vitro (in vitro transcript, IVT) de RNA (Acide ribonucléique) à de la Solution PreservCyt diluée avec du milieu de transport d'échantillons (specimen transport medium, STM) ou des cultures cellulaires infectées par le HPV (SiHa, HeLa et MS751 ; ATCC, Manassas, Virginia, États-Unis) à des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatifs dilués avec du STM. Les échantillons du panel négatifs au HPV ont été préparés avec de la Solution PreservCyt ou des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatifs dilués avec du STM.

Dans l'étude 1, 2 opérateurs sur chacun des 3 sites de test (1 appareil par site) ont réalisé 2 listes de travail du Aptima HPV Assay par jour (1 avec chaque lot de réactif), pendant 3 jours. Chaque liste de travail contenait 3 réplicats de chacun des échantillons du panel de reproductibilité. Cent huit (108) tubes individuels d'échantillon ont été testés pour chaque échantillon du panel (3 sites x 1 appareil x 2 opérateurs x 2 lots x 3 listes de travail 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 au Tableau 24a (échantillons du panel avec résultats positifs prévus) et au Tableau 24b (échantillons du panel avec résultats négatifs prévus), accompagnés d'un résumé de la concordance avec les résultats prévus et les valeurs de S/CO d'analyte au 2,5e, 50e et 97,5e percentiles de la distribution du S/CO. La variabilité du S/CO d'analyte pour les échantillons du panel avec des résultats positifs prévus est indiquée au Tableau 25 pour l'étude 1 et au Tableau 26 pour l'étude 2.

Tableau 24a : Études 1 et 2 de précision du Aptima HPV assay : description du panel, concordance positive et distribution des percentiles des valeurs du S/CO d'analyte pour les échantillons du panel avec des résultats positifs prévus

Description du panel (Copies ou cellules/réactions)	Étude 1 (3 sites de test)				Étude 2 (1 site de test)			
	% de concordance positive (IC à 95 %)	S/CO d'analyte Percentile			% de concordance positive (IC à 95 %)	S/CO d'analyte Percentile		
		2,5 ^e	50 ^e	97,5 ^e		2,5 ^e	50 ^e	97,5 ^e
Échantillon clinique 1 fortement positif au HPV	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
Échantillon clinique 2 fortement positif au HPV	100 (107/107) (96,5, 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7, 100)	25,00	28,61	33,99
IVT de HPV 16 (1 830 copies)	100 (107/107) (96,5, 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1, 100)	10,40	11,07	11,75
IVT de HPV 18 (1 550 copies)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
Échantillon clinique 1 faiblement positif au HPV	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	0,00	9,93	11,03	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)	0,00	9,53	10,95
Échantillon clinique 2 faiblement positif au HPV	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	0,00	7,30	16,63	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)	0,00	7,56	19,67
Échantillon clinique 3 faiblement positif au HPV	100 (108/108) (96,6, 100)	2,80	10,19	17,08	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)	1,14	9,53	15,38
Échantillon clinique 4 faiblement positif au HPV	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	0,00	4,48	11,16	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)	0,00	4,66	12,00
IVT de HPV 16 (183 copies)	100 (102/102) (96,4, 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7, 100)	10,24	11,05	11,85
IVT de HPV 18 (155 copies)	100 (108/108) (96,6, 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6, 100)	7,82	11,59	13,84
Cellules MS751 (0,63 cellule)	100 (108/108) (96,6, 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7, 100)	5,61	10,14	12,26
Cellules HeLa (0,35 cellule)	100 (108/108) (96,6, 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7, 100)	3,24	7,88	12,58
Cellules SiHa (0,90 cellule)*	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	0,00	9,80	11,04	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)	0,00	9,19	10,94

IVT = transcrit in vitro

*Concordance positive prévue en % ~95 % ; valeur observée inférieure éventuellement en raison de la variabilité de fabrication de l'échantillon du panel.

Tableau 24b : Études 1 et 2 de précision du Aptima HPV Assay : description du panel, concordance négative et distribution des percentiles des valeurs du S/CO d'analyte pour les échantillons du panel avec des résultats négatifs prévus

Description du panel (Copies ou cellules/réactions)	Étude 1 (3 sites de test)				Étude 2 (1 site de test)			
	% de concordance négative (IC à 95 %)	S/CO d'analyte Percentile			% de concordance négative (IC à 95 %)	S/CO d'analyte Percentile		
		2,5°	50°	97,5°		2,5°	50°	97,5°
Cellules MS751 (0,005 cellule)	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	0,00	0,00	4,37	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	0,00	0,00	2,25
Cellules SiHa (0,008 cellule)	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,53	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)	0,00	0,00	7,56
Cellules HeLa (0,02 cellule)	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	0,00	0,00	3,95	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)	0,00	0,12	6,35
Échantillon clinique 1 négatif au HPV	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,33	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,07
Échantillon clinique 2 négatif au HPV	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,21	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,05
Solution PreservCyt 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,15	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,06
Solution PreservCyt 2	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,22	100 (161/161) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,09

Tableau 25 : Étude 1 de précision du Aptima HPV Assay : variabilité du signal pour les échantillons du panel avec résultats positifs prévus

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	n	S/CO moyen	Inter-appareil		Inter- opérateur		Inter-lot		Inter-liste de travail		Intra-liste de travail		Total	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Échantillon clinique 1 fortement positif au HPV	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
Échantillon clinique 2 fortement positif au HPV	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
IVT de HPV 16 (1830 copies)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
IVT de HPV 18 (1550 copies)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
Échantillon clinique 1 faiblement positif au HPV	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
Échantillon clinique 2 faiblement positif au HPV	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
Échantillon clinique 3 faiblement positif au HPV	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
Échantillon clinique 4 faiblement positif au HPV	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
IVT de HPV 16 (183 copies)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
IVT de HPV 18 (155 copies)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
Cellules MS751 (0,63 cellule)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
Cellules HeLa (0,35 cellule)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
Cellules SiHa (0,90 cellule)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

CV = coefficient de variation ; IVT = transcrit in vitro ; ET = écart-type

*Douze échantillons ont produit des résultats non valides avec le Aptima HPV Assay (1 pour l'échantillon clinique 1 fortement positif à HPV, 1 pour l'échantillon clinique 2 fortement positif à HPV, 1 pour l'IVT de HPV 16 (1830 copies), 1 pour l'IVT de HPV 18 (1550 copies), 1 pour l'échantillon clinique 1 faiblement positif à HPV, 6 pour l'IVT de HPV 16 (183 copies) et 1 pour les cellules SiHa [0,90 cellule]).

Remarque : La variabilité due à certains facteurs peut être négative numériquement. Cela peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très petite. Dans ces cas, l'écart-type (SD) et le CV sont indiqués comme 0.

Tableau 26 : Étude 2 de précision du Aptima HPV Assay : variabilité du signal pour les échantillons du panel avec résultats positifs prévus

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	n	S/CO moyen	Inter-appareil		Inter- opérateur		Inter-lot		Inter-liste de travail		Intra-liste de travail		Total	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Échantillon clinique 1 fortement positif au HPV	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
Échantillon clinique 2 fortement positif au HPV	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
IVT de HPV 16 (1830 copies)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
IVT de HPV 18 (1550 copies)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
Échantillon clinique 1 faiblement positif au HPV	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
Échantillon clinique 2 faiblement positif au HPV	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
Échantillon clinique 3 faiblement positif au HPV	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
Échantillon clinique 4 faiblement positif au HPV	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
IVT de HPV 16 (183 copies)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
IVT de HPV 18 (155 copies)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
Cellules MS751 (0,63 cellule)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
Cellules HeLa (0,35 cellule)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
Cellules SiHa (0,90 cellule)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

CV = coefficient de variation ; IVT = transcrit in vitro ; ET = écart-type

*Six échantillons ont produit des résultats non valides avec le Aptima HPV Assay (1 pour l'échantillon clinique 1 fortement positif au HPV, 1 pour l'IVT de HPV 16 (1830 copies), 1 pour l'échantillon clinique 3 faiblement positif au HPV, 3 pour l'IVT de HPV 18 (155 copies)).

Remarque : La variabilité due à certains facteurs peut être négative numériquement. Cela peut se produire si la variabilité due à ces facteurs est très petite. Dans ces cas, l'écart-type (SD) et le CV sont indiqués comme 0.

Réactivité croisée

Remarque : Les tests avec des organismes présentant potentiellement des réactions croisées pour le test Aptima HPV ont été effectués à l'aide du Tigris DTS System. Le test Aptima HPV a été lancé pour la première fois sur le Tigris DTS System en 2008. En 2011, les indications ont été élargies à l'utilisation du test Aptima HPV 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 a été évaluée avec le milieu PreservCyt dilué à 1:2,9 dans le STM, auquel ont été ajoutées des cultures de bactéries, de levures ou de champignons microscopiques, ainsi que des cultures de virus ou des transcrits *in vitro* de Low-Risk HPV. Les organismes et les concentrations du test sont indiqués au Tableau 27. 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. Une réactivité croisée a été observée avec les génotypes du Low-Risk HPV 26, 67, 70 et 82 ; en revanche aucune réactivité croisée n'a été observée avec les autres organismes testés.

Tableau 27 : Panel de spécificité analytique : organismes et concentration ne présentant pas de réactivité croisée

Organisme	Concentration de test ne présentant pas de réactivité croisée	Organisme	Concentration de test ne présentant pas de réactivité croisée
Bactérie			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Lactobacillus mucosae</i> *	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Leptotrichia buccalis</i> *	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	5x10 ⁷ CFU/mL	<i>Micrococcus luteus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Bacillus cereus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2x10 ⁷ CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5x10 ⁷ CFU/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Bifidobacterium breve</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	5x10 ⁷ CFU/mL
<i>Bifidobacterium longum</i> *	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Campylobacter fetus-fetus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae et Chlamydia trachomatis</i>	2,5x10 ⁷ CFU/mL 2,3x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
<i>Campylobacter jejuni</i> *	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3,2x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	6x10 ⁷ CFU/mL	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Clostridium perfringens</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Prevotella bivia</i> *	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Eggerthella lenta</i> *	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Providencia stuartii</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Ruminococcus productus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Finegoldia magna</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Serratia marcescens</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Sneathia amnii</i> *	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL

Tableau 27 : Panel de spécificité analytique : organismes et concentration ne présentant pas de réactivité croisée (*suite*)

Organisme	Concentration de test ne présentant pas de réactivité croisée	Organisme	Concentration de test ne présentant pas de réactivité croisée
<i>Lactobacillus gasseri</i> *	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Ureaplasma parvum</i> *	1x10 ⁶ génomique copies/mL
<i>Lactobacillus iners</i> *	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL		
Levures/protozoaires			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Pichia fermentans</i> *	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i> *	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Trichomonas tenax</i> *	1x10 ⁶ cellules/mL**
<i>Pentatrichomonas hominis</i> *	1x10 ⁶ cellules/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 ⁷ cellules/mL
Virus			
Adénovirus 2	1x10 ⁷ vp/mL	Virus de l'herpès simplex 1	2,5x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adénovirus 40*	1x10 ⁵ copies génomiques/mL	Virus de l'herpès simplex 2	5x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Cytomégalovirus	5,6x10 ² TCID ₅₀ /mL	HIV-1	1,0x10 ⁶ copies/mL
Virus Epstein-Barr	4,3x10 ⁶ vp/mL	SV40	1,2 x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Génotypes du HPV non ciblés			
HPV 6	2,5x10 ⁶ copies/mL	HPV 61	2,5x10 ⁶ copies/mL
HPV 11	2,5x10 ⁶ copies/mL	HPV 67	1 copie/mL
HPV 26	2,5 copies/mL	HPV 69	2,5x10 ⁶ copies/mL
HPV 30	2,5x10 ⁶ copies/mL	HPV 70	1 copie/mL
HPV 34	2,5x10 ⁶ copies/mL	HPV 71	2,5x10 ⁶ copies/mL
HPV 42	2,5x10 ⁶ copies/mL	HPV 73	2,5x10 ⁶ copies/mL
HPV 43	2,5x10 ⁶ copies/mL	HPV 81	2,5x10 ⁶ copies/mL
HPV 44	2,5x10 ⁶ copies/mL	HPV 82	1 copie/mL
HPV 53	2,5x10 ⁶ copies/mL	HPV 85	2,5x10 ⁶ copies/mL
HPV 54	2,5x10 ⁶ copies/mL		

vp = particules virales ; UFC = unité formant colonie ; TCID₅₀ = dose infectant 50 % des cultures tissulaires

Remarque : Les caractères en gras indiquent les génotypes du HPV pour lesquels une réactivité croisée (> 5 % de positivité) a été observée lors de tests avec des concentrations plus élevées que celles inscrites dans le tableau.

*D'autres organismes ont été évalués pour la réactivité croisée et l'interférence microbienne pour les échantillons vaginaux auto-prélevés. Un panel composé de 15 organismes a été testé en STM en l'absence ou en présence de cellules SiHa à 3X la LoD. Aucune réactivité croisée ou interférence microbienne n'a été observée pour l'un des organismes aux concentrations indiquées.

**Aucune réactivité croisée n'a été observée pour *Trichomonas tenax*. Bien que la détection à 100 % du virus HPV (cellules SiHa à 3X LoD) ait été constatée en présence de *Trichomonas tenax*, une réduction des valeurs S/CO a été observée, qui s'est rétablie lors d'un nouveau test à 1x10⁶ cellules/mL.

La sensibilité analytique du test Aptima HPV en présence de microorganismes a été évaluée avec le même panel que celui décrit au Tableau 27, auquel a également été ajouté une faible concentration de cellules SiHa infectées par HPV (1 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. Aucun des autres organismes testés n'a affecté la sensibilité du test Aptima HPV.

Interférence

Remarque : Les tests avec des substances potentiellement interférentes pour le test Aptima HPV ont été effectués à l'aide du Tigris DTS System. Le test Aptima HPV a été lancé pour la première fois sur le système Tigris DTS en 2008. En 2011, les indications ont été élargies à l'utilisation du test Aptima HPV sur le Panther System. Le Panther System constitue une plateforme d'appareils plus petits en comparaison avec le 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 au Tableau 28 ont été individuellement ajoutées à la solution PreservCyt à 1 % et à 10 % v/v ou p/v, diluées avec du STM puis testées avec le test Aptima HPV. Toutes les substances ont été testées en la présence ou l'absence de cellules de culture infectées par HPV (SiHa, 3 cellules/réaction). Des interférences ont été observées avec deux des sept lubrifiants contenant du Polyquaternium 15 et l'un des cinq médicaments antifongique contenant du tioconazole. Il n'a été relevé aucune interférence avec les autres substances testées.

Tableau 28 : Substances testées pour évaluer d'éventuelles interférences avec le test Aptima HPV

Catégorie de produit	Type ou marque de produit	Concentration maximale* ayant été testée sans interférer avec la performance du test
Lubrifiant	Brume sensuelle KY	10 % v/v
	Gelée chauffante KY	10 % p/v
	Liquide chauffant KY	10 % v/v
	Lubrifiant personnel de marque CVS	10 % p/v
	Lubrifiant personnel et lotion chauffante pour massage de marque choisie	10 % v/v
	Lubrifiant personnel Astroglide**	0,3 % p/v (échantillon de test à 0,075 % p/v)
	Liquide lubrifiant de marque Target**	0,1 % v/v (échantillon de test à 0,025 % p/v)
Spermicide	Formule originale contraceptive vaginale Gynol II	10 % p/v
	Formule extra puissante contraceptive vaginale Gynol II	10 % p/v
	Mousse contraceptive vaginale Delfen	10 % p/v
	Contraceptif vaginal Encare	10 % p/v
	Contraceptif vaginal Conceptrol	10 % p/v
Médicament antifongique/ antiprurigineux	Vagisil puissance maximale	10 % p/v
	Calmant Monistat	10 % p/v
	Pack combiné Monistat 3	10 % p/v
	Tioconazole 1 de marque Target	0,3 % p/v (échantillon de test à 0,075 % p/v)
	Miconazole 3 de marque Target	10 % p/v
Gel antibiotique[†]	Gel de métronidazole	123 µg/mL
Crème antivirale[†]	Crème Zovirax (acyclovir)	66 µg/mL
	Crème Abreva contre l'herpès labial	5 % p/v
Crème hémorroïdaire[†]	Crème Anusol pour hémorroïdes ^{††}	1 % p/v

Tableau 28 : Substances testées pour évaluer d'éventuelles interférences avec le test Aptima HPV (suite)

Catégorie de produit	Type ou marque de produit	Concentration maximale* ayant été testée sans interférer avec la performance du test
	Crème Preparation H pour hémorroïdes	5 % p/v
Crème stéroïde[†]	Crème anti-démangeaisons Cortizone-10 Force maximale	5 % p/v
Nettoyant intime[†]	Solution antiseptique de préparation à la povidone iodée Dynarex	5 % v/v
	Nettoyant intime Summer's Eve, vinaigre et eau extra nettoyants	5 % v/v
	Nettoyant intime anti-odeurs Summer's Eve	5 % p/v
Gel intime[†]	Gel nettoyant Summer's Eve	5 % v/v
	Vagisil Dry Wash	5 % v/v
Gel anti-odeurs[†]	Gel anti-odeurs RepHresh	5 % v/v
Désinfectant pour les mains[†]	Désinfectant pour les mains Germ-X	5 % p/v
Savon pour les mains[†]	Savon liquide antibactérien Dial pour les mains	5 % p/v
	Savon pour les mains Method Gel	5 % p/v
Lotion[†]	Lotion pour le corps NIVEA	5 % p/v
	Lotion hydratante CeraVe	5 % p/v
Crème solaire[†]	Lotion solaire Neutrogena	5 % p/v
	Lotion solaire hydratante NIVEA	5 % p/v
	Lotion solaire minérale Coppertone Sport ^{††}	2,5 % p/v
Acide acétique glacial	EMD M/N AX0073-11	10 % v/v
Sang total	Sang total	10 % v/v
Mucus[†]	Mucine porcine ^{††}	2,5 % p/v
Hormones intravaginales[†]	Estradiol (œstrogène)	7,5 pg/mL
	Progestérone	0,18 mg/mL
Liquide séminal[†]	Liquide séminal	5 % v/v
Leucocytes[†]	Leucocytes	1x10 ⁶ cellules/mL

*Concentration dans l'échantillon de solution PreservCyt ; la concentration de l'échantillon test est égale à 1/4 de la concentration en raison du transfert de l'échantillon de solution PreservCyt dans un tube de transfert contenant du STM.

**Lubrifiants personnels contenant du Polyquaternium 15.

[†]D'autres substances ont été évaluées afin de déterminer si elles pouvaient interférer avec les échantillons vaginaux auto-prélevés. Un panel composé de 15 substances a été testé en STM en l'absence ou en présence de cellules SiHa à 3X la LoD.

^{††}Des interférences ont été observées avec les substances suivantes lorsqu'elles sont présentes à des concentrations supérieures à celles spécifiées : crème hémorroïdaire (contenant de l'oxyde de zinc, de l'oxyde de bismuth et du baume du Pérou) à 1 % p/v, crème solaire (contenant de l'oxyde de zinc) à 2,5 % p/v, et mucus à 2,5 % p/v.

Bibliographie

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo 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., Pauli, 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., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford.** 2010. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, n/a. 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. **Baseman J.G., and L.A. Koutsky.** 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. **32 Suppl 1**:S16-24.
10. **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.
11. **Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al.** Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010; 20(8):1411-4.
12. **Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al.** Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(2):557-64.
13. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al.** Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer Journal international du cancer*. 2011;129:691-701.
14. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS.** Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic Oncology*. 2012;125:175-80.
15. **Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al.** Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(3):513-8.
16. **Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al.** Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*. 2013;108:908-13.
17. **Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C, Lynge E.** Prevalence of human papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *The Journal of Molecular Diagnostics*:2013;15(5):670-7.
18. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lynge E.** A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer*. 2015;51:1456-66.
19. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E.** Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PLoS One*. 2016 Jan 20;11(1):e0147326.
20. **Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, Lynge E, Rygaard C, Bonde J.** Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer*. 2016;16:510.
21. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E.** Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;54(11):2669-2675.
22. **Rebolj M, Njor S, Lynge E, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Bonde J.** Referral population studies underestimate differences between human papillomavirus assays in primary cervical screening. *Cytopathology*. 2017;28(5):419-428.
23. **Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al.** The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(11):3653-7.
24. **Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlaberg R.** High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *Journal of Virological Methods*. 2015;221:95-9.
25. **Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al.** Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53:2509-16.

26. **Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al.** Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(1):e01177-18.
27. **Maggino T, Sciarrone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M, et al.** Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *British Journal of Cancer* volume 115, pages 525-532(2016).
28. **Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al.** Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPVmRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *International Journal of Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):3114-3123.
29. **Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, et al.** Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture® 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *Journal of clinical virology* 2017;87:23-29.
30. **Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al.** Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *Journal of Clinical Virology*. 2018;108:32-37.
31. **Huijsmans CJ, Geurts-Giele WR, Leeijen C, Hazenberg HL, van Beek J, de Wild C, et al.** HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer*. 2016;16(1):922.
32. **Loonen AJM, Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, van der Linden JC, van den Brule, AJC.** Performance analysis of high-throughput HPV testing on three automated workflows. *APMIS* 2020; 128: 497- 505.
33. **Lindroth Y, Borgfeldt C, Thorn G, Bodelsson G, Forslund O.** Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Preventative Medicine*. 2019;124:61-66.
34. **Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J.** HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *International Journal of Cancer*. 2019 Mar 1;144(5):1073-1081.
35. **Sangrajrang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwonge R, Imsamran W, Ploysawang P, Basu P.** Human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA primary cervical cancer screening: Evaluation and triaging options for HPV-positive women. *Journal of Medical Screening*. 2019 Dec;26(4):212-218.
36. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med*. **148**:493.
37. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. *The Lancet*. **366**, 991.
38. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** 2013. Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **208(2)**:144-145.
39. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D.** 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. 2007. *Am J Obstet Gynecol* **197** (4); 346-355.
40. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. 2004. *Am J Obstet Gynecol*. **191**:430-434.
41. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. 2006. *J Low Genit Tract Dis*. **10(1)**:5-9.
42. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
43. **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.
44. **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.
45. **Mathews, C. S., Sargent, A., Cuschieri, K., Rebolj, M., Brentnall, A. R., Mackie, A., Mills, C., Martinelli, C., Wright, A. M., Hunt, K., Bird, A., Patel, H., Smith, D., Johnson, T., Ellis, K., Hunt, M., & Denton, K.** 2025. HPVValidate-human papillomavirus testing with DNA and mRNA assays on self-collected samples in cervical screening: comparison of test characteristics on three self-sampling devices. *British journal of cancer*, 133(5), 665–673.

Coordonnées et historique des révisions



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor
Hologic (Australia & New
Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

Pour obtenir l'adresse e-mail et le numéro de téléphone du service technique et du service client spécifiques à chaque pays, consultez le site Web www.hologic.com/support.

Les incidents graves survenus en relation avec l'appareil dans l'Union européenne doivent être signalés au fabricant et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient sont établis.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris et les logos associés sont des marques commerciales ou des marques 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 BD.

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

Ce produit peut être couvert par un ou plusieurs brevets américains identifiés sur le site www.hologic.com/patents.

©2016–2026 Hologic, Inc. Tous droits réservés.

AW-22202-901 Rév. 003

2026-04

Historique des révisions	Date	Description
AW-22202-901 Rév. 001	Mars 2023	- Création du mode d'emploi du test Aptima™ HPV (Panther™ System) AW-22202 Rév. 001 basé sur AW-14517 Rév. 007 pour la conformité réglementaire avec l'IVDR. - Mise à jour de l'usage prévu en supprimant la référence à l'utilisation sur le Tigris DTS System. - Ajout du Résumé de la sécurité et des performances. - Mise à jour des informations sur les dangers pour l'UE. - Mise à jour des sections Avertissements et précautions, Conditions de stockage et de manipulation des réactifs, Collecte et stockage des échantillons, Réactifs et matériels fournis, Matériels requis mais disponibles séparément, Procédure de test du Panther System, Limites, Tableaux de précision des essais, Réactivité croisée, Interférence, et Bibliographie. - Mise à jour des coordonnées, notamment : informations sur le représentant CE, le marquage CE, le représentant australien et l'assistance technique. - Diverses mises à jour de style et de mise en forme.
AW-22202-901 Rév. 002	Août 2024	Mise à jour des performances cliniques du tableau des échantillons SurePath.

Historique des révisions	Date	Description
AW-22202-901 Rév. 003	Avril 2026	• Informations complémentaires relatives à la sécurité, telles que les bonnes pratiques et les précautions universelles. • Tableau SDS mis à jour • Instructions mises à jour pour la préparation des réactifs d'un nouveau kit • Mise à jour de la section Limites • Ajout de la section Performances clinique du test Aptima HPV avec prélèvement d'échantillons sur écouvillons Aptima Multitest • Tableau des interférences entre substances et des organismes/concentrations mis à jour • Suppression des sections pré- et post-cytologie du processeur ThingPrep • Mise à jour des informations bibliographiques