

Test de géotypage Aptima HPV 16 18/45

Destiné à une utilisation diagnostique *in vitro*.

Uniquement pour l'exportation vers les É.-U.

| | |
|---|-----------|
| Informations générales – Tigris DTS System et Panther System | 2 |
| Usage prévu | 2 |
| Résumé et explication du test | 2 |
| Principes de la procédure | 3 |
| Mises en garde et précautions | 4 |
| Exigences relatives à la conservation et à la manipulation des réactifs | 6 |
| Prélèvement et conservation des spécimens | 7 |
| Procédures de contrôle de la qualité – Tigris DTS System et Panther System | 21 |
| Interprétation des tests – Tigris DTS System et Panther System | 23 |
| Limitations – Tigris DTS System et Panther System | 24 |
| Résultats attendus avec le Tigris DTS System : Prévalence de l'ARNm du VPH à haut risque | 26 |
| Performance du test de dépistage avec le Tigris DTS System | 27 |
| Résultats attendus avec le Panther System : Prévalence de l'ARNm du VPH à haut risque | 46 |
| Performances du test réalisé sur le Panther System | 47 |
| Bibliographie | 65 |

Tigris™ DTS™ System

| | |
|--|----------|
| Tigris DTS System | 9 |
| Réactifs et matériel fournis | 9 |
| Matériel requis mais disponible séparément | 10 |
| Procédure de tests pour le Tigris DTS System | 11 |
| Remarques concernant la procédure | 13 |

Panther™ System

| | |
|--|-----------|
| Panther System | 15 |
| Réactifs et matériel fournis | 15 |
| Matériel requis mais disponible séparément | 16 |
| Procédure de test pour le Panther System | 17 |
| Remarques concernant la procédure | 19 |

Informations générales – Tigris DTS System et Panther System

Usage prévu

Le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 est un test de diagnostic *in vitro* d'amplification des acides nucléiques pour la détection qualitative de l'ARN messager viral (ARNm) E6/E7 des types à haut risque 16, 18 et 45 du virus du papillome humain (« *Human Papillomavirus* ou « HPV ») dans les échantillons de femmes dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV. Le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 est capable de différencier le VPH 16 du VPH 18 et/ou du VPH 45, mais n'établit pas de distinction entre le VPH 18 et le VPH 45. Les spécimens cytologiques de frottis cervicaux dans les flacons ThinPrep™ contenant de la solution PreservCyt™ peuvent être testés avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45, ainsi que les échantillons cervicaux prélevés avec la trousse de prélèvement et de transport d'échantillons cervicaux d'Aptima. Le test de dépistage est utilisé avec le Tigris DTS System ou le Panther System.

L'utilisation du test est indiquée :

1. Chez les femmes âgées de 21 ans et plus avec des résultats de cytologie cervicale ayant identifié des cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US), le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 peut être utilisé pour tester des échantillons de femmes dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV afin d'évaluer la présence ou l'absence de géotypes du VPH 16, 18, et/ou 45 à haut risque. Cette information, conjointement à l'évaluation par le médecin des antécédents cytologiques, des autres facteurs de risque ainsi que les lignes directrices professionnelles en la matière, peuvent être utilisées pour guider les décisions pour la prise en charge des patientes. Les résultats de ce test ne visent pas à empêcher les femmes de procéder à une coloscopie.
2. Chez les femmes âgées de 30 ans et plus, le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 peut être utilisé pour tester des échantillons de femmes dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV. Les résultats du test de dépistage seront utilisés en association avec la cytologie cervicale afin d'évaluer la présence ou l'absence de géotypes du VPH 16, 18, et/ou 45 à haut risque. Cette information, conjointement à l'évaluation par le médecin des antécédents cytologiques, des autres facteurs de risque ainsi que les lignes directrices professionnelles en la matière, peuvent être utilisées pour guider les décisions pour la prise en charge des patientes.

Résumé et explication du test

Le cancer du col de l'utérus représente, à l'échelle mondiale, l'un des cancers féminins les plus fréquents. Le VPH est l'agent étiologique responsable de plus de 99 % de tous les cancers du col de l'utérus.^{1, 2, 3} Le VPH est un virus à ADN couramment transmis lors des rapports sexuels qui compte plus de 100 géotypes.⁴

Le génome viral du VPH est une molécule d'ADN (Acide désoxyribonucléique) circulaire à double brin dont la longueur se situe autour de 7 900 paires de bases. Le génome comporte huit cadres de lecture ouverts 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 virale du VPH. Les gènes E6 et E7 des géotypes de VPH à haut risque sont des oncogènes connus. Les protéines exprimées par l'ARNm (Messager 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.^{5,6}

Quatorze génotypes du VPH sont considérés comme pathogènes ou à haut risque en termes d'évolution d'une maladie cervicale.⁷ 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, 5, 8} Les femmes présentant une infection persistante par l'un de ces types ont un risque plus élevé de développer une dysplasie cervicale grave ou un carcinome du col de l'utérus.^{7,9}

Des études ont montré que différents types de VPH à haut risque confèrent différents niveaux de risque de développer une dysplasie sévère ou un carcinome cervical. À l'échelle mondiale, les VPH de types 16, 18 et 45 sont associés à environ 80 % de tous les cancers invasifs du col de l'utérus. Ces trois types sont présents dans 75 % de tous les carcinomes squameux, le type 16 seul étant présent dans plus de 60 % de tous les carcinomes squameux. Dans les adénocarcinomes, les VPH de types 16, 18 et 45 sont présents dans 80 à 94 % des cas, les types 18 et 45 représentant près de la moitié de ces infections.^{2, 10} La présence de VPH de type 18 au stade précoce du cancer du col de l'utérus a été rapportée comme étant associée à un pronostic défavorable.¹¹ Les VPH de types 18 et 45 sont sous-rapportés dans les lésions précancéreuses, qui peuvent être causées par la présence de lésions cachées du canal cervical inaccessibles lors de l'examen coloscopique.¹² Chez les femmes infectées par le VPH de types 16 et/ou 18, le risque cumulatif de développer une pathologie cervicale est 10 fois plus élevé que le risque de développer une pathologie attribuable à d'autres types à haut risque.^{13, 14, 15}

Principes de la procédure

Le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 se compose de trois étapes principales qui se déroulent dans un tube unique : capture de cible, amplification de la cible médiée par amplification médiée par la transcription (« TMA » ou « *Transcription-Mediated Amplification* »);¹⁶ et la détection des produits d'amplification (amplicons) par test de protection de l'hybridation (« HPA » ou « *Hybridization Protection Assay* »).¹⁷ Le test de dépistage intègre un témoin interne (TI) pour surveiller la capture, l'amplification et la détection des acides nucléiques, ainsi que les erreurs de l'opérateur ou de l'instrument.

Les échantillons sont prélevés ou transférés dans un tube contenant un support de transport de spécimens (« STM » ou « *Specimen Transport Medium* ») qui lyse les cellules, libère l'ARNm et l'empêche de se dégrader au cours de la conservation. Lorsque le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 est effectué, l'ARNm cible est isolé de l'échantillon au moyen d'oligomères de capture qui sont liés à des microparticules magnétiques. Les oligomères de capture contiennent des séquences qui permettent de compléter certaines régions spécifiques des molécules cibles d'ARNm du VPH ainsi qu'une chaîne de résidus de désoxyadénosine. Au cours de l'étape d'hybridation, les régions spécifiques de la séquence des oligomères de capture se lient à des régions spécifiques sur les molécules cibles d'ARNm du VPH. L'oligomère de capture:complexe cible est ensuite extrait de la solution en amenant la température du mélange réactionnel à la température ambiante. Cette baisse de température permet à l'hybridation de se produire entre la région désoxyadénosine de l'oligomère de capture et les molécules poly-désoxythimidines liées par covalence aux particules magnétiques. Les microparticules, y compris les molécules cibles de l'ARNm du VPH capturées auxquelles elles sont liées, sont attirées sur la paroi du tube réactionnel à l'aide d'aimants, puis le surnageant est aspiré. Les microparticules sont ensuite lavées afin d'éliminer la matrice résiduelle de l'échantillon qui peut contenir des inhibiteurs de l'amplification.

Une fois la capture de cible terminée, l'ARNm du VPH est amplifié au moyen de la TMA, qui est une méthode d'amplification des acides nucléiques basée sur la transcription qui utilise deux

enzymes : la transcriptase inverse MMLV et l'ARN polymérase T7. La transcriptase inverse est utilisée pour générer une copie d'ADN de la séquence d'ARNm cible qui renferme une séquence promotrice pour l'ARN polymérase de T7. L'ARN polymérase T7 produit plusieurs copies d'amplicons d'ARN à partir de la matrice d'ADN complémentaire.

La détection des amplicons s'effectue au moyen du test HPA avec des sondes d'acides nucléiques simple brin à marqueurs chimiluminescents qui sont complémentaires aux amplicons. Les sondes d'acides nucléiques marquées s'hybrident spécifiquement aux amplicons. 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-ADN marqués est mesurée à l'aide d'un luminomètre, sous la forme de signaux de photons appelés unités relatives de luminescence (« Relative Light Units » ou « RLU ») dans un luminomètre. Les résultats finaux du test de dépistage sont interprétés en s'appuyant sur le signal d'analyte divisé par le seuil (« Signal-to-Cutoff » ou « S/CO ») également appelé « Rapport échantillon/seuil ».

Un témoin interne (TI) est ajouté à chaque réaction par le biais du réactif de capture de cibles. Le TI surveille les étapes de capture de cibles, d'amplification et de détection du test de dépistage. Le test à double cinétique (« *Dual Kinetic Assay* » ou « *DKA* ») est la méthode utilisée pour différencier les signaux du VPH du signal de TI.¹⁸ Le TI et l'amplicon du VPH 16 sont détectés par des sondes à émission lumineuse rapide (signal éclair). Le signal de TI dans chaque réaction est différencié de celui du VPH 16 par la magnitude de l'émission lumineuse. Les amplicons spécifiques du VPH 18 et 45 sont détectés à l'aide de sondes dont les cinétiques d'émission de lumière sont relativement plus lentes (signal brillant).

Mises en garde et précautions

- A. Destiné à une utilisation diagnostique *in vitro*.
- B. Pour des mises en garde et des précautions additionnelles spécifiques concernant les instruments, veuillez vous reporter au *Manuel de l'opérateur du Tigris DTS System* ou au *Manuel de l'opérateur du Panther System*.

Recommandations concernant les laboratoires

- C. N'utilisez que le matériel de laboratoire jetable fourni ou recommandé.
- D. Prenez les précautions de laboratoire habituelles. Ne mangez pas, ne buvez pas ou ne fumez pas dans les zones de travail désignées. Portez des gants jetables sans poudre, des lunettes de protection et des blouses de laboratoire pour manipuler les spécimens et les réactifs de la trousse. Lavez-vous bien les mains après avoir manipulé les spécimens et les réactifs de la trousse.
- E. **Mise en garde : 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 touchée à l'eau. En cas de déversement de ce liquide, diluez le produit répandu avec de l'eau avant de l'essuyer.
- F. Les plans de travail, les pipettes et les autres équipements devront être régulièrement décontaminés avec une solution d'hypochlorite de sodium dosée à 2,5 % à 3,5 % (0,35 M à 0,5 M). Pour de plus amples informations, reportez-vous à la section « *Procédure de tests pour le Tigris DTS System* » ou à la section *Procédure de test pour le Panther System*.

Recommandations concernant les échantillons

- G. Maintenez des conditions de température appropriées pendant le transport du spécimen afin de garantir son intégrité. La stabilité des spécimens dans des conditions de transport autres que celles recommandées n'a pas été évaluée.
- H. Les dates de péremption figurant sur les tubes et les trousse de prélèvement/transfert de spécimens concernent le site de transfert et non l'établissement effectuant les tests. Les spécimens prélevés/transférés à tout moment avant ces dates de péremption sont valables pour les tests, à condition qu'ils aient été transportés et conservés conformément à la notice d'accompagnement appropriée, même si ces dates de péremption sont dépassées.
- I. Les spécimens pourraient être infectieux. Respectez les précautions universelles lors de la réalisation de ce test. Le directeur du laboratoire devra établir des méthodes de manipulation et d'élimination appropriées. Seul le personnel adéquatement formé à la manipulation des matières infectieuses devrait être autorisé à effectuer cette procédure diagnostique
- J. Évitez toute contamination croisée lors des étapes de manipulation des spécimens. Veillez à éviter tout contact entre les récipients d'échantillons et à ne pas passer au-dessus d'un récipient ouvert en jetant le matériel usagé. Changez de gants en cas de contact avec un spécimen.
- K. Le liquide peut s'écouler des bouchons des tubes au moment du perçage dans certaines conditions. Pour de plus amples informations, reportez-vous à la section « *Procédure de tests pour le Tigris DTS System* » ou à la section *Procédure de test pour le Panther System*.
- L. Les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep et la trousse de prélèvement et de transport de spécimens cervicaux (Trousse CSCT) devront être rejetés si un dispositif de prélèvement a été laissé dans le tube d'échantillon.

Recommandations concernant les tests

- M. Conservez les réactifs aux températures indiquées. Les performances du test de dépistage pourraient être affectées par l'utilisation de réactifs mal conservés.
- N. Évitez la contamination des réactifs par des microbes et des ribonucléases.
- O. N'utilisez pas la trousse après sa date de péremption.
- P. Veuillez ne pas échanger, mélanger ou combiner les réactifs de test de dépistage ou les étalons issus de trousse portant des numéros de lots différents.
- Q. Les liquides de test de dépistage Aptima, les réactifs Aptima Auto Detect et le conservateur de liquide système Aptima (Tigris DTS System uniquement) ne font pas partie du lot de référence; n'importe quel lot peut être utilisé
- R. Un mélange adéquat des réactifs de test de dépistage est nécessaire pour obtenir des résultats de test de dépistage précis.
- S. Des embouts de pipette munis de filtres hydrophobes devront être utilisés.
- T. Des symboles de risque et de sécurité figurent sur certains réactifs présents dans cette trousse.

Remarque : Consultez la bibliothèque de fiches santé-sécurité pour connaître les renseignements concernant les dangers sur le site www.hologicds.com.



Réactif de sélection

ACIDE BORIQUE À 1–5 %

MISE EN GARDE

H315 – Provoque une irritation cutanée

H319 – Provoque une sévère irritation des yeux

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

P305 + P351 + P338 – EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer

P337 + P313 – Si l'irritation oculaire persiste : consulter un médecin

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 – Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation

Exigences relatives à la conservation et à la manipulation des réactifs

Veillez 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 sont conservés entre 2 °C et 8 °C (réfrigérés) dès leur réception :

Réactif d'amplification du VPH 16 18/45

Réactif enzymatique du VPH 16 18/45

Réactif-sonde du VPH 16 18/45

Réactif de témoin interne du VPH 16 18/45

Étalons positifs du VPH 16 18/45 et négatifs du VPH 16 18/45

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

Solution de reconstitution de l'amplification du VPH 16 18/45

Solution de reconstitution enzymatique du VPH 16 18/45

Solution de reconstitution de sonde du VPH 16 18/45

Réactif de capture de cible du VPH 16 18/45

Réactif de sélection du VPH 16 18/45

Solution de lavage

Réactif huileux

Tampon pour le liquide de désactivation

Détection automatique du réactif 1

Détection automatique du réactif 2

Conservateur de liquide du système Aptima (Tigris DTS System uniquement)

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

Réactif d'amplification du VPH 16 18/45

Réactif enzymatique du VPH 16 18/45

Réactif-sonde du VPH 16 18/45

- D. Le réactif de capture de cible actif (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 inutilisés et le réactif wTCR après 30 jours ou après la date de préemption du lot principal, selon la première éventualité.
- F. Les réactifs du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sont stables pendant un total de 48 heures lorsqu'ils sont stockés à bord du Tigris DTS System.
- G. Les réactifs du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sont stables pendant un total de 72 heures lorsqu'ils sont stockés à bord du Panther System.
- H. Le réactif-sonde et le réactif-sonde reconstitué sont photosensibles. Conservez les réactifs à l'abri de la lumière.
- I. Ne congelez pas les réactifs.

Prélèvement et conservation des spécimens

A. Prélèvement et traitement des spécimens

Spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

1. À l'aide de dispositifs de prélèvement de type balai ou brosse cytologique/spatule, recueillez les spécimens cervicaux dans des flacons pour test de frottis cervico-vaginal ThinPrep Pap contenant de la solution PreservCyt, conformément aux instructions du fabricant.
2. Avant ou après le traitement cytologique avec le ThinPrep 2000 System, le ThinPrep 5000 Processor ou le ThinPrep 5000 Processor avec l'Autoloader, transférez 1 ml du spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep dans un tube de transfert de spécimens Aptima, conformément aux instruction figurant dans la notice de la trousse de transfert de spécimens Aptima.

Trousse de prélèvement et de transport de spécimens cervicaux d'Aptima

Prélevez le spécimen conformément aux instructions d'utilisation de la trousse Aptima CSCT.

B. Transport et conservation avant le test :

Spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

1. Transportez les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep entre 2 °C et 30 °C.
2. Les spécimens devront être transférés dans un tube de transfert de spécimens Aptima dans les 105 jours suivant le prélèvement.
3. Avant le transfert, les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep devront être conservés entre 2 °C et 30 °C, pendant 30 jours maximum à des températures supérieures à 8 °C.
4. Les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep transférés dans un tube de transfert de spécimens Aptima pourront être conservés entre 2 °C et 30 °C pendant 60 jours maximum.
5. Si une durée de conservation supérieure est nécessaire, le spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep, ou le spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep dilué dans le tube de transfert de spécimens, peut être conservé à une température de -20 °C à -70 °C, pendant 24 mois maximum.

Trousse de prélèvement et de transport de spécimens cervicaux d'Aptima

1. Transportez et conservez les spécimens entre 2 °C et 30 °C pendant 60 jours maximum.
2. Si une durée de conservation supérieure est nécessaire, les spécimens de la trousse de transport pourront être conservés entre -20 °C et -70 °C pendant 24 mois maximum.

C. Conservation des échantillons après les tests

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

Remarque : *L'expédition des spécimens devra s'effectuer conformément aux réglementations locales, nationales et internationales applicables en matière de transport*

Tigris DTS System

Réactifs et matériel fournis

Trousse pour tests de géotypage Aptima HPV 16 18/45, 100 tests Cat. n° 303234 (3 boîtes)

Les étalons peuvent être achetés séparément. Voir les références de catalogue individuels des boîtes ci-dessous.

Boîte réfrigérée pour test de géotypage Aptima HPV 16 18/45
(entreposer entre 2 °C et 8 °C dès réception)

| Symbole | Composant | Quantité |
|-----------|--|----------|
| A | Réactif d'amplification du VPH 16 18/45 <i>Acides nucléiques déshydratés non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de diluant.</i> | 1 flacon |
| E | Réactif enzymatique du VPH 16 18/45 <i>Transcriptase inverse et ARN polymérase déshydratées dans une solution tamponnée de HEPES contenant < 10 % de diluant.</i> | 1 flacon |
| P | Réactif-sonde du VPH 16 18/45 <i>Sondes ADN chimiluminescentes non infectieuses (< 500 ng/ flacon) séchées dans une solution tampon de succinate contenant < 5 % de détergent.</i> | 1 flacon |
| TI | Réactif de témoin interne du VPH 16 18/45 <i>Transcription d'ARN non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i> | 1 flacon |

Boîte à température ambiante pour test de géotypage Aptima HPV 16 18/45
(entreposer entre 15 °C et 30 °C dès réception)

| Symbole | Composant | Quantité |
|------------|--|----------|
| AR | Solution de reconstitution de l'amplification du VPH 16 18/45 <i>Solution aqueuse contenant des conservateurs.</i> | 1 flacon |
| ER | Solution de reconstitution enzymatique du VPH 16 18/45 <i>Solution tamponnée HEPES contenant un surfactant et du glycérol.</i> | 1 flacon |
| PR | Solution de reconstitution de sonde du VPH 16 18/45 <i>Solution tamponnée de succinate contenant < 5 % de détergent.</i> | 1 flacon |
| S | Réactif de sélection du VPH 16 18/45 <i>Solution tamponnée de borate à 600 mM contenant un surfactant.</i> | 1 flacon |
| RCC | Réactif de capture de cible du VPH 16 18/45 <i>Acide nucléique non infectieux dans une solution tamponnée contenant une phase solide (< 0,5 mg/ml).</i> | 1 flacon |
| | Collets de reconstitution | 3 |
| | Fiche des codes-barres du lot de référence | 1 fiche |

Boîte d'étalons pour test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 (Cat. n° 303235)
(entreposer entre 2 °C et 8 °C dès réception)

| Symbole | Composant | Quantité |
|---------|---|-----------|
| PCAL1 | Étalon positif 1 du VPH 16 18/45 <i>Transcription in vitro du VPH 18 non infectieux à 750 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i> | 5 flacons |
| PCAL2 | Étalon positif 2 du VPH 16 18/45 <i>Transcription in vitro du VPH 16 non infectieux à 1000 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i> | 5 flacons |
| NCAL | Étalon négatif du VPH 16 18/45 <i>Solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i> | 5 flacons |

Matériel requis mais disponible séparément

Remarque: les numéros de catalogue du matériel disponible chez Hologic sont répertoriés, sauf indication contraire.

| | <u>N° de cat.</u> |
|--|-------------------|
| Tigris DTS System | 105118 |
| Trousse d'exécution du Tigris DTS System | 301191 |
| Unités dotées de plusieurs tubes (« Multi-tube Units » ou « MTU ») | 104772-02 |
| Sacs pour embouts usagés d'unités dotées de plusieurs tubes (MTU) | 900907 |
| Défecteurs de déchets pour unités dotées de plusieurs tubes (MTU) | 900931 |
| Couvre-déchets pour unités dotées de plusieurs tubes (MTU) | 105523 |
| Trousse de liquides pour le test de dépistage Aptima | 302382 |
| (Solution de lavage Aptima, tampon Aptima pour le liquide de désactivation et le réactif huileux Aptima) | |
| Trousse de détection automatique « Auto Detect » Aptima | 301048 |
| Trousse de conservateur de liquide système Aptima | 302380 |
| Embouts, 1 000 µl conductifs, détecteur de liquide | 10612513 (Tecan) |
| Trousse de transfert de spécimens Aptima | 301154C |
| Trousse de transfert de spécimens Aptima — Imprimable | PRD-05110 |
| Trousse de prélèvement et de transport de spécimens cervicaux Aptima | 302657 |
| Bouchons pénétrables Aptima | 105668 |
| Bouchons non pénétrables de rechange | 103036A |
| Bouchons de rechange pour coffrets de 100 tests : | |
| Solutions de reconstitution pour réactif d'amplification et réactif-sonde | CL0041 |
| Solution de reconstitution pour réactif enzymatique | CL0041 |
| RCC et réactif de sélection | 501604 |
| Eau de javel (solution d'hypochlorite de sodium à 5 % ou 0,7 M minimum) | — |
| Eau pour le Tigris DTS System | — |
| Consultez le Manuel de l'utilisateur du Tigris DTS System pour connaître les spécifications. | |
| Gants jetables | — |

Matériel optionnel

| | <u>N° de cat.</u> |
|---|-------------------|
| Optimiseur d'eau de javel pour le nettoyage | 302101 |

Procédure de tests pour le Tigris DTS System

Remarque : consultez le Manuel de l'utilisateur du Tigris DTS System pour de plus amples informations concernant la procédure avec ce système.

A. Préparation de la zone de travail

Nettoyez les plans de travail sur lesquels les réactifs seront préparés. Essuyez les plans de travail et les pipeteurs 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 entrer en contact avec les plans de travail et les pipeteurs pendant au moins 1 minutes, puis rincez à l'eau. Ne laissez pas sécher la solution d'hypochlorite de sodium. Recouvrez la surface du banc sur laquelle les réactifs et les échantillons seront préparés avec des housses absorbantes à dos plastifié bien propres spécialement adaptées pour les bancs de laboratoire.

B. Préparation des réactifs d'une nouvelle trousse

Remarque : La reconstitution du réactif devra être effectuée avant d'entreprendre toute opération sur le Tigris DTS System.

1. Afin de reconstituer le réactif d'amplification, le réactif enzymatique et le réactif-sonde, combinez les flacons de réactif lyophilisé à la solution de reconstitution. Si les solutions de reconstitution sont réfrigérées, laissez leur température s'équilibrer à température ambiante avant de les utiliser.
 - a. Faites correspondre chaque solution de reconstitution avec son réactif lyophilisé. Vérifiez que la solution de reconstitution et le réactif lyophilisé ont des étiquettes de couleur qui concordent avant de mettre en place le collet de reconstitution.
 - b. Vérifiez les numéros de lot sur la feuille des code-barres du lot principal pour vous assurer que les réactifs appropriés sont associés.
 - c. Ouvrez le flacon de réactif lyophilisé et insérez fermement l'extrémité à encoche du collier de constitution dans l'ouverture du flacon (Figure 1, étape 1).
 - d. Ouvrez la solution de reconstitution correspondante et placez le bouchon sur un plan de travail propre et couvert.
 - e. Tout en maintenant le flacon de la solution fermement en position sur le banc, insérez fermement l'autre extrémité du collier de reconstitution dans l'ouverture du flacon (Figure 1, Étape 2).
 - f. Retournez lentement les flacons assemblés. Laissez la solution s'écouler depuis le flacon dans le flacon en verre (Figure 1, Étape 3).
 - g. Faites tourner délicatement la solution dans le flacon pour bien la mélanger. Évitez de faire de la mousse en faisant tourner le flacon (Figure 1, Étape 4).
 - h. Attendez que le réactif lyophilisé se dissolve, puis retournez à nouveau les flacons assemblés, en les inclinant à un angle de 45° pour minimiser la formation de mousse (Figure 1, Étape 5). Laissez la totalité du liquide refluer dans le flacon en plastique.
 - i. Retirez le collier de reconstitution et le flacon (Figure 1, Étape 6).
 - j. Rebouchez le flacon. Enregistrez les initiales de l'opérateur ainsi que la date de reconstitution sur l'étiquette (Figure 1, Étape 7).
 - k. Jetez le collier de reconstitution et le flacon (Figure 1, Étape 8).

Mise en garde : Évitez la formation de mousse lors de la reconstitution des réactifs. La mousse interfère avec le fonctionnement du détecteur de niveau du Tigris DTS System.

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

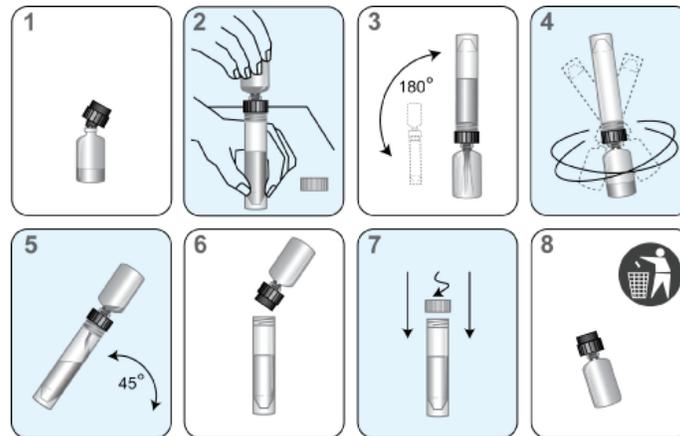


Figure 1. Processus de reconstitution du Tigris DTS System

2. Préparez le Réactif de capture de cible actif (wTCR) :
 - a. Faites correspondre les flacons appropriés de RCC et de TI.
 - b. Vérifiez les numéros de lot des réactifs sur la feuille des code-barres du lot principal pour vous assurer que les réactifs appropriés sont associés.
 - c. Ouvrez le flacon du RCC et posez le bouchon sur un plan de travail propre et couvert.
 - d. Ouvrez le flacon de TI et versez la totalité du contenu dans le flacon de RCC. Attendez-vous à ce qu'une quantité infime de liquide demeure dans le flacon de TI.
 - e. Rebouchez le flacon de RCC et faites tourner délicatement la solution pour mélanger le contenu. Évitez de créer de la mousse pendant cette étape.
 - f. Inscrivez les initiales de l'opérateur et la date actuelle sur l'étiquette.
 - g. Jetez le flacon de TI 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 se stabiliser à la température ambiante avant de l'utiliser. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
3. Préparez le réactif de sélection
 - a. Vérifiez les numéros de lot des réactifs sur la feuille des code-barres du lot principal pour vous assurer qu'il appartient à la trousse.
 - b. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection se stabiliser à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'a pas disparu.

Remarque : Mélangez soigneusement en inversant délicatement tous les réactifs avant de les charger sur le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.

C. Préparation de réactifs pour les réactifs antérieurement reconstitués

1. Les réactifs-sonde, d'amplification et enzymatiques précédemment reconstitués doivent parvenir à température ambiante (entre 15°C et 30 °C) avant le début du test de dépistage.
2. Si le réactif-sonde reconstitué contient un précipité qui ne revient pas à la solution à température ambiante, chauffez-le à une température ne dépassant pas 60 °C pendant 1 à 2 minutes. Ne l'utilisez pas tant qu'il y a présence de précipité ou de turbidité.
3. Si le wTCR contient un précipité, chauffez le wTCR à une température entre 42 °C et 60 °C jusqu'à 90 minutes. Laissez le wTCR se stabiliser à la température ambiante avant de l'utiliser. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
4. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection se stabiliser à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'a pas disparu.
5. Mélangez bien chaque réactif en le retournant doucement avant de le charger sur le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.
6. Ne remplissez pas les flacons de réactif à ras bord. Le Tigris DTS System détectera et rejettera les flacons dans lesquels plus de réactif a été ajouté.

D. Manipulation des échantillons

1. Laissez les échantillons (étalons, spécimens et échantillons de contrôle qualité externes fournis par n'importe quel utilisateur) atteindre la température ambiante avant de les traiter.
2. **Ne centrifugez les échantillons en les passant au vortex.**
3. Inspectez les tubes d'échantillons avant de les charger dans les portoirs. Si un tube d'échantillon contient des bulles ou affiche un volume moindre que celui habituellement observé lorsque les directrices de prélèvement sont respectées, centrifugez-le pendant 5 minutes à 420 FRC pour vous assurer qu'il ne reste pas de liquide dans le bouchon.

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

E. Préparation du système

Configurez le système et la liste de travail selon les instructions du *Manuel de l'utilisateur du Tigris DTS System* et la section *Remarques concernant la procédure* (Remarques concernant la procédure) ci-dessous. Assurez-vous que des cales pour les portoirs de réactifs et des adaptateurs de RCC de taille appropriée sont utilisés.

Remarques concernant la procédure

A. Étalons

1. Chaque liste de travail doit contenir 2 répliqués de l'étalon négatif et de chaque étalon positif. Pour utiliser correctement le logiciel du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45, l'étalon négatif doit se trouver dans la première position du tube du premier portoir de la liste de travail, l'étalon positif 1 dans la deuxième position du tube du premier portoir de la liste de travail et l'étalon positif 2 dans la troisième position du tube du premier portoir de la liste de travail.
2. Toute tentative de pipeter plus de deux répliqués d'un tube d'étalon peut entraîner des erreurs d'insuffisance du volume.
3. Les étalons doivent être utilisés avec le lot principal de réactifs correspondant. L'opérateur doit s'assurer que le lot approprié d'étalons est utilisé avec le lot principal de réactifs de la trousse qui lui correspond, tel qu'indiqué sur la feuille des code-barres du lot principal. Le numéro de lot approprié doit être référencé lors de la commande d'étalons supplémentaires.

B. Température

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

C. Poudre pour gants

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

Panther System

Réactifs et matériel fournis

Test de géotypage Aptima HPV 16 18/45, 100 tests, Cat. n° 303236 (3 boîtes)

Les étalons peuvent être achetés séparément. Voir les références de catalogue individuels des boîtes ci-dessous.

Boîte réfrigérée pour test de géotypage Aptima HPV 16 18/45
(entreposer entre 2 °C et 8 °C dès réception)

| Symbole | Composant | Quantité |
|---------|--|----------|
| A | Réactif d'amplification du VPH 16 18/45 <i>Acides nucléiques non infectieux séchés dans une solution tampon contenant < 5 % d'agent gonflant.</i> | 1 flacon |
| E | Réactif enzymatique du VPH 16 18/45 <i>Transcriptase inverse et ARN polymérase séchées dans une solution tampon HEPES contenant < 10 % de réactif gonflant.</i> | 1 flacon |
| P | Réactif-sonde du VPH 16 18/45 <i>Sondes ADN chimiluminescentes non infectieuses (< 500 ng/ flacon) séchées dans une solution tampon de succinate contenant < 5 % de détergent.</i> | 1 flacon |
| TI | Réactif de témoin interne du VPH 16 18/45 <i>Transcription d'ARN non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i> | 1 flacon |

Boîte à température ambiante pour test de géotypage Aptima HPV 16 18/45
(entreposer entre 15 °C et 30 °C dès réception)

| Symbole | Composant | Quantité |
|---------|--|----------|
| AR | Solution de reconstitution de l'amplification du VPH 16 18/45 <i>Solution aqueuse contenant des conservateurs.</i> | 1 flacon |
| ER | Solution de reconstitution enzymatique du VPH 16 18/45 <i>Solution tamponnée HEPES contenant un surfactant et du glycérol.</i> | 1 flacon |
| PR | Solution de reconstitution de sonde du VPH 16 18/45 <i>Solution tamponnée de succinate contenant < 5 % de détergent.</i> | 1 flacon |
| S | Réactif de sélection du VPH 16 18/45 <i>Solution tamponnée de borate à 600 mM contenant un surfactant.</i> | 1 flacon |

| | | |
|------------|--|----------|
| RCC | Réactif de capture de cible du VPH 16 18/45 <i>Acide nucléique non infectieux dans une solution tamponnée contenant une phase solide (< 0,5 mg/ml).</i> | 1 flacon |
| | Collets de reconstitution | 3 |
| | Fiche des codes-barres du lot de référence | 1 fiche |

Boîte d'étalons pour test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 (Cat. n° 303235)
(entreposer entre 2 °C et 8 °C dès réception)

| Symbole | Composant | Quantité |
|--------------|---|-----------|
| PCAL1 | Étalon positif 1 du VPH 16 18/45 <i>Transcription in vitro du VPH 18 non infectieux à 750 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i> | 5 flacons |
| PCAL2 | Étalon positif 2 du VPH 16 18/45 <i>Transcription in vitro du VPH 16 non infectieux à 1000 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i> | 5 flacons |
| NCAL | Étalon négatif du VPH 16 18/45 <i>Solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i> | 5 flacons |

Matériel requis mais disponible séparément

Remarque : les numéros de catalogue du matériel disponible chez Hologic sont répertoriés, sauf indication contraire.

| | <u>N° de cat.</u> |
|--|-------------------|
| Panther System | 303095 |
| Trousse d'exécution du Panther System | 303096 |
| Trousse de liquides pour le test de dépistage Aptima | 303014 |
| (Solution de lavage Aptima, tampon Aptima pour le liquide de désactivation et le réactif huileux Aptima) | |
| Trousse de détection automatique « Auto Detect » Aptima | 303013 |
| Unités dotées de plusieurs tubes (« Multi-tube Units » ou « MTU ») | 104772-02 |
| Trousse de sacs à déchets Panther | 902731 |
| Couvercle de bac à déchets Panther | 504405 |
| Embouts, 1 000 µl conductifs, détecteur de liquide | 10612513 (Tecan) |
| Trousse de transfert de spécimens Aptima | 301154C |
| Trousse de transfert de spécimens Aptima — Imprimable | PRD-05110 |
| Bouchons pénétrables Aptima | 105668 |
| Bouchons non pénétrables de rechange | 103036A |
| Bouchons de rechange pour coffrets de 100 tests : | |
| Solutions de reconstitution pour réactif d'amplification et réactif-sonde | CL0041 |
| Solution de reconstitution pour réactif enzymatique | CL0041 |
| RCC et réactif de sélection | 501604 |
| Eau de javel (solution d'hypochlorite de sodium à 5 % ou 0,7 M minimum) | — |
| Gants jetables | — |

Procédure de test pour le Panther System

Remarque : consultez le manuel de l'opérateur du Panther System pour de plus amples informations concernant la procédure avec ce système.

A. Préparation de la zone de travail

Nettoyez les plans de travail sur lesquels les réactifs et les échantillons seront préparés. Essuyez les plans de travail et les pipeteurs 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 entrer en contact avec les plans de travail et les pipeteurs pendant au moins 1 minutes, puis rincez à l'eau. Ne laissez pas sécher la solution d'hypochlorite de sodium. Recouvrez la surface du banc sur laquelle les réactifs et les échantillons seront préparés avec des housses absorbantes à dos plastifié bien propres spécialement adaptées pour les bancs de laboratoire.

B. Préparation des réactifs d'une nouvelle trousse

Remarque : La reconstitution du réactif devrait être effectuée avant toute intervention sur le Panther System.

1. Afin de reconstituer le réactif d'amplification, le réactif enzymatique et le réactif-sonde, combinez les flacons de réactif lyophilisé à la solution de reconstitution. Si les solutions de reconstitution sont réfrigérées, laissez leur température s'équilibrer à température ambiante avant de les utiliser.
 - a. Faites correspondre chaque solution de reconstitution avec son réactif lyophilisé. Vérifiez que la solution de reconstitution et le réactif lyophilisé ont des étiquettes de couleur qui concordent avant de mettre en place le collet de reconstitution.
 - b. Vérifiez les numéros de lot sur la feuille des code-barres du lot principal pour vous assurer que les réactifs appropriés sont associés.
 - c. Ouvrez le flacon de réactif lyophilisé et insérez fermement l'extrémité à encoche du collier de constitution dans l'ouverture du flacon (Figure 2, Étape 1).
 - d. Ouvrez la solution de reconstitution correspondante et placez le bouchon sur un plan de travail propre et couvert.
 - e. Tout en maintenant le flacon de la solution fermement en position sur le banc, insérez fermement l'autre extrémité du collier de reconstitution dans l'ouverture du flacon (Figure 2, Étape 2).
 - f. Retournez lentement les flacons assemblés. Laissez la solution s'écouler depuis le flacon dans le flacon en verre (Figure 2, Étape 3).
 - g. Faites tourner délicatement la solution dans le flacon pour bien la mélanger. Évitez de faire de la mousse en faisant tourner le flacon (Figure 2, Étape 4).
 - h. Attendez que le réactif lyophilisé se dissolve, puis retournez à nouveau les flacons assemblés, en les inclinant à un angle de 45° pour minimiser la formation de mousse (Figure 2, Étape 5). Laissez la totalité du liquide refluer dans le flacon en plastique.
 - i. Retirez le collet de reconstitution et le flacon (Figure 2, étape 6).
 - j. Rebouchez le flacon. Enregistrez les initiales de l'opérateur ainsi que la date de reconstitution sur l'étiquette (Figure 2, Étape 7).
 - k. Jetez le collier de reconstitution et le flacon (Figure 2, Étape 8).

Mise en garde : évitez la formation de mousse lors de la reconstitution des réactifs. La mousse interfère avec le fonctionnement du détecteur de niveau du Panther System.

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

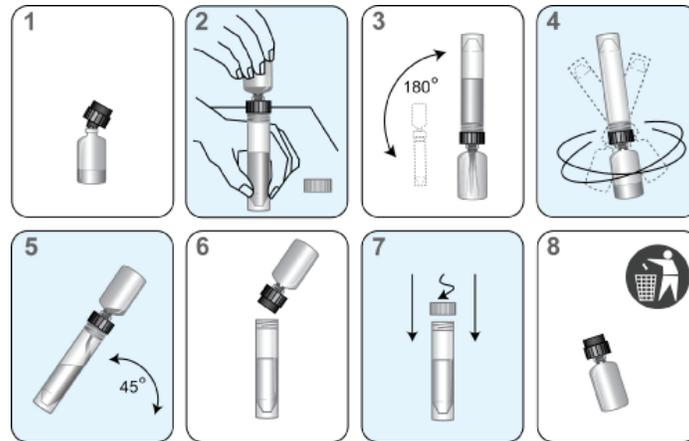


Figure 2. Processus de reconstitution du Panther System

2. Préparez le Réactif de capture de cible actif (wTCR) :
 - a. Faites correspondre les flacons appropriés de RCC et de TI.
 - b. Vérifiez les numéros de lot du réactif sur la feuille des codes-barres du lot de référence pour vous assurer que les réactifs appropriés de la trousse sont associés.
 - c. Ouvrez le flacon du RCC et posez le bouchon sur un plan de travail propre et couvert.
 - d. Ouvrez le flacon de TI et versez la totalité du contenu dans le flacon de RCC. Attendez-vous à ce qu'une quantité infime de liquide demeure dans le flacon de TI.
 - e. Rebouchez le flacon de RCC et faites tourner délicatement la solution pour mélanger le contenu. Évitez de créer de la mousse pendant cette étape.
 - f. Inscrivez les initiales de l'opérateur et la date actuelle sur l'étiquette.
 - g. Jetez le flacon de TI 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 se stabiliser à la température ambiante avant de l'utiliser. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
3. Préparez le réactif de sélection
 - a. Vérifiez les numéros de lot des réactifs sur la feuille des code-barres du lot principal pour vous assurer qu'il appartient à la trousse.
 - b. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection se stabiliser à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'a pas disparu.

Remarque : *Mélangez soigneusement en inversant délicatement tous les réactifs avant de les charger sur le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.*

C. Préparation de réactifs pour les réactifs antérieurement reconstitués

1. Les réactifs-sonde, d'amplification et enzymatiques précédemment reconstitués doivent parvenir à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) avant le début du test de dépistage.

2. Si le réactif-sonde reconstitué contient un précipité qui ne revient pas à la solution à température ambiante, chauffez-le à une température ne dépassant pas 60 °C pendant 1 à 2 minutes. Ne l'utilisez pas tant qu'il y a présence de précipité ou de turbidité.
3. Si le wTCR contient un précipité, chauffez le wTCR à une température entre 42 °C et 60 °C jusqu'à 90 minutes. Laissez le wTCR se stabiliser à la température ambiante avant de l'utiliser. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
4. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection se stabiliser à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'a pas disparu.
5. Mélangez bien chaque réactif en le retournant doucement avant de le charger sur le dessus du système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.
6. Ne remplissez pas les flacons de réactif à ras bord. Le Panther System reconnaîtra et rejettera les flacons qui ont été remplis à ras bord.

D. Manipulation des échantillons

1. Laissez les échantillons (étalons, spécimens et échantillons de contrôle qualité externes fournis par n'importe quel utilisateur) atteindre la température ambiante avant de les traiter.
- 2. Ne centrifugez les échantillons en les passant au vortex.**
3. Inspectez les tubes d'échantillons avant de les charger dans le portoir. Si un tube d'échantillon contient des bulles ou affiche un volume moindre que celui habituellement observé lorsque les directrices de prélèvement sont respectées, centrifugez-le pendant 5 minutes à 420 FRC pour vous assurer qu'il n'y a pas de liquide dans le bouchon.

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

E. Préparation du système

Configurez le système selon les instructions du *Manuel de l'utilisateur du Panther System* et la section *Remarques concernant la procédure* ci-dessous. Assurez-vous que des portoirs de réactifs et des adaptateurs de RCC de taille appropriée sont utilisés.

Remarques concernant la procédure

A. Étalons

1. Pour travailler correctement avec le logiciel du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Panther System, deux réplicats de l'étalon négatif et de chaque étalon positif sont nécessaires. Un tube de chaque étalon peut être chargé dans n'importe quelle position sur le portoir, dans n'importe quelle piste de la baie d'échantillonnage du Panther System. Le pipetage des spécimens commencera lorsque l'une des deux conditions suivantes est remplie :
 - a. Les étalons positifs et négatifs sont en cours de traitement par le Panther System.
 - b. Les résultats valides pour les étalons sont enregistrés sur le Panther System.
2. Une fois que les tubes d'étalons ont été pipetés et sont en cours de traitement pour une trousse de réactif spécifique, les spécimens peuvent être analysés avec la trousse associée pendant 24 heures maximum, sauf si :
 - a. Les étalons ne sont pas valides.
 - b. La trousse des réactifs de test de dépistage associés est retirée du Panther System.
 - c. La trousse des réactifs de test de dépistage associés a dépassé les limites de stabilité.

3. Toute tentative de pipeter plus de deux réplicats d'un tube d'étalon peut entraîner des erreurs d'insuffisance du volume.
- B. Température
La température ambiante est définie comme se situant entre 15 °C et 30 °C.
- C. Poudre pour gants
Comme avec tout système de réactif, l'excès de poudre sur certains gants peut entraîner la contamination des tubes ouverts. Il est recommandé d'utiliser des gants sans poudre.

Procédures de contrôle de la qualité – Tigris DTS System et Panther System

A. Critères de validité d'une série

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

- Plusieurs réplicats de l'étalon négatif non valides.
- Plusieurs réplicats de l'étalon positif 1 non valides.
- Plusieurs réplicats de l'étalon positif 2 non valides.
- Plus de 1 réplicat non valide sur les 6 réplicats de l'étalon combinés.

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

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

Remarque : *Un échec substantiel du réactif et une contamination du système peuvent être indiquées par des résultats non valides pour les étalons négatifs, les étalons positifs et/ou le témoin interne. Suivez les instructions dans la section Interprétation des tests – Tigris DTS System et Panther System pour retester les résultats non valides.*

Remarque : *Les échantillons de contrôle qualité externes (non fournis) devront être testés conformément à la réglementation locale, étatique, provinciale, territoriale et fédérale ou aux exigences en matière d'homologation et aux procédures normales de contrôle de la qualité.*

Des échantillons de contrôle qualité externes peuvent être préparés en enrichissant des cellules cultivées infectées par le VPH (c.-à-d. SiHa, HeLa ou MS751) dans le support de transport de spécimens (STM) à partir d'un tube de transfert de spécimens Aptima ou dans une matrice composée d'un spécimen cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatif au VPH (ou d'un pool de spécimens) avec un rapport de dilution de 1:2.9 avec le support de transport de spécimens (STM). Les cellules enrichies à 25 cellules/ml (10 cellules par réaction) surveilleront l'échec substantiel du réactif, mais ne surveilleront pas nécessairement les performances à la valeur seuil du test de dépistage. Les laboratoires doivent établir des critères d'acceptation (p. ex., pourcentage de positivité) pour les échantillons de contrôle qualité externes.

B. Critères d'acceptation de l'étalon

Le tableau ci-dessous définit les critères « RLU » pour les réplicats de l'étalon négatif et positif.

| | Tigris DTS System | Panther System |
|---|--|--|
| Étalon négatif Unité « RLU » 18/45 IC/16 RLU (Unité « RLU » du TI/16) | ≥ 0 et ≤ 60 000 RLU ≥ 75 000 et ≤ 300 000 RLU | ≥ 0 et ≤ 60 000 RLU ≥ 75 000 et ≤ 300 000 RLU |
| Étalon positif 1 Unité « RLU » 18/45 IC/16 RLU (Unité « RLU » du TI/16) | ≥ 850 000 et ≤ 2,200,000 RLU ≤ 475 000 RLU | ≥ 800 000 et ≤ 2 200 000 RLU ≤ 475 000 RLU |
| Étalon positif 2 Unité « RLU » 18/45 IC/16 RLU (Unité « RLU » du TI/16) | ≤ 115 000 RLU ≥ 625 000 et ≤ 4 000 000 RLU | ≤ 115 000 RLU ≥ 625 000 et ≤ 4 000 000 RLU |

C. Valeur de démarcation du TI (IC Cutoff)

La valeur de démarcation du TI est déterminée à partir du signal d'analyte du TI/16 provenant des réplicats de l'étalon négatif valides.

$$\begin{aligned} & \textbf{Valeur de} \\ & \textbf{démarcation du} \\ & \textbf{TI (C Cutoff)} = 0,5 \times [\text{moyenne « RLU » du TI/16 des réplicats de l'étalon négatif valides}] \end{aligned}$$

D. Valeur de démarcation de l'analyte 16

Le seuil de l'analyte pour le VPH 16 est déterminé à partir du signal d'analyte du TI/16 (Unité « RLU » du TI) provenant des réplicats de l'étalon négatif valides et des réplicats de l'étalon positif 2 non valides.

$$\begin{aligned} & \textbf{Valeur de démarcation} \\ & \textbf{de l'analyte 16} = 2 \times [\text{moyenne « RLU » du TI/16 des réplicats de l'étalon négatif valides}] + \\ & \quad 0,1 \times [\text{moyenne « RLU » du TI/16 des réplicats de l'étalon positif 2 valides}] \end{aligned}$$

E. Signal d'analyte 16 divisé par le seuil (« Signal-to-Cutoff » ou « S/CO »)

Le seuil « S/CO » de l'analyte pour le VPH 16 est déterminé à partir du signal d'analyte du « RLU » du TI/16 de l'échantillon d'essai et de la valeur de démarcation de l'analyte 16 pour la série.

$$\textbf{Seuil « S/CO » de l'analyte 16} = \frac{\text{Échantillon d'essai IC/16 (Unité « RLU » du TI)}}{\text{Valeur de démarcation de l'analyte 16}}$$

F. Valeur de démarcation de l'analyte 18/45

Le seuil de l'analyte pour le VPH 18/45 est déterminé à partir du signal d'analyte « RLU » 18/45 provenant des réplicats de l'étalon négatif valides et des réplicats de l'étalon positif 1 non valides.

$$\begin{aligned} & \textbf{Valeur de démarcation} \\ & \textbf{de l'analyte 18/45} = 1 \times [\text{moyenne « RLU » 18/45 des réplicats de l'étalon négatif valides}] + \\ & \quad 0,18 \times [\text{moyenne « RLU » 18/45 des réplicats de l'étalon 1 positif valides}] \end{aligned}$$

G. Signal d'analyte 18/45 divisé par le seuil (« Signal-to-Cutoff » ou « S/CO »)

Le seuil « S/CO » de l'analyte pour le VPH 18/45 est déterminé à partir du signal d'analyte « RLU » 18/45 de l'échantillon d'essai et de la valeur de démarcation de l'analyte 18/45 pour la série.

$$\textbf{S/CO de l'analyte 18/45} = \frac{\text{Échantillon d'essai « RLU » 18/45}}{\text{Valeur de démarcation de l'analyte 18/45}}$$

Interprétation des tests – Tigris DTS System et Panther System

Les résultats des tests de dépistage sont automatiquement déterminés par le logiciel de tests de dépistage. Un résultat de test peut être négatif pour le VPH 16 et le VPH 18/45, négatif pour le VPH 16 et positif pour le VPH 18/45, positif pour le VPH 16 et négatif pour le VPH 18/45, positif pour le VPH 16 et le VPH 18/45 ou non valide, suivant les valeurs IC RLU (Unité « RLU » du TI) et les seuils (« *Signal-to-Cutoff* » ou « *S/CO* »), tel que décrit dans le tableau ci-dessous. Un résultat de test peut également être invalide si l'un des paramètres (p. ex., forme anormale de la courbe) se situe en dehors des seuils normalement prévus. Les résultats non valides d'un test doivent être répétés.

| Résultat du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 | Critères |
|---|--|
| Négatif - 16 Négatif - 18/45 | Valeur de « RLU » du TI/VPH 16 \geq Valeur de démarcation du TI, et Valeur de « S/CO » pour le VPH 16 $<$ 1,00, et Valeur de « S/CO » pour le VPH 18/45 $<$ 1,00 |
| Négatif - 16 Positif - 18/45 | Valeur de « S/CO » pour le VPH 16 $<$ 1,00, et Valeur de « S/CO » pour le VPH 18/45 \geq 1,00, et Valeur de « RLU » pour le VPH 18/45 \leq 3 000 000 |
| Positif - 16 Négatif - 18/45 | Valeur de « S/CO » pour le VPH 16 \geq 1,00, et Valeur de « RLU » du TI/VPH 16 \leq 4 000 000, et Valeur de « S/CO » pour le VPH 18/45 $<$ 1,00 |
| Positif - 16 Positif - 18/45 | Valeur de « S/CO » pour le VPH 16 \geq 1,00, et Valeur de « RLU » du TI/VPH 16 \leq 4 000 000, et Valeur de « S/CO » pour le VPH 18/45 \geq 1,00, et Valeur de « RLU » pour le VPH 18/45 \leq 3 000 000 |
| Invalide | Valeur de « S/CO » pour le VPH 16 $<$ 1,00, et Valeur de « S/CO » pour le VPH 18/45 $<$ 1,00, et Valeur de « RLU » du TI/VPH 16 $<$ Valeur de démarcation du TI ou Valeur de « RLU » du TI/VPH 16 $>$ 4 000 000 ou Valeur de « RLU » pour le VPH 18/45 $>$ 3 000 000 |

Remarque : Les résultats des échantillons de contrôle qualité externes fournis par un utilisateur doivent être surveillés et évalués par le personnel du laboratoire conformément aux procédures de laboratoire.

Limitations – Tigris DTS System et Panther System

- A. La performance du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 n'a pas été évaluée chez les personnes vaccinées contre le VPH.
- B. Le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 n'a pas été évalué dans les cas d'abus sexuels soupçonnés.
- C. La prévalence de l'infection au VPH 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.
- D. Les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep contenant moins de 1 ml après la préparation de la lame pour test de frottis cervico-vaginal ThinPrep Pap sont considérés comme inadéquats pour le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45.
- E. Les résultats pourraient être influencés par un prélèvement, une conservation ou un traitement incorrects du spécimen.
- F. Le témoin interne surveille les étapes de capture, d'amplification et de détection de la cible du test de dépistage. Ce dernier n'est pas destiné à contrôler l'adéquation de l'échantillonnage cervical.
- G. Un résultat négatif du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 n'exclut pas la possibilité d'anomalies cytologiques ou la présence, sous-jacente ou future, de CIN2, CIN3 ou d'un cancer.
- H. Le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 fournit des résultats qualitatifs. Les niveaux d'analyte ne sont pas nécessairement associés aux valeurs de « S/CO » (c.-à-d., le niveau d'expression de l'ARNm dans un spécimen n'est pas nécessairement en corrélation avec l'ampleur d'un signal de test de dépistage positif). Des valeurs de « S/CO » élevées peuvent être constatées dans les échantillons qui sont proches du seuil de détection du test, et des valeurs de « S/CO » faibles peuvent être constatées dans les échantillons qui dépassent le seuil de détection. La réalisation de plusieurs tests sur un échantillon peut produire des valeurs de « S/CO » différentes
- I. La détection de l'ARNm du VPH à haut risque (types 16, 18 et 45) dépend du nombre de copies présentes dans l'échantillon, et peut être perturbée par les méthodes de prélèvement des échantillons, les facteurs relatifs à la patiente, le stade de l'infection et la présence de substances interférentes
- J. L'infection par le VPH n'est pas indicative d'une lésion cytologique intraépithéliale épidermoïde de haut grade (LIEHG) ni d'une néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN), sous-jacente de haut grade, et n'implique pas le développement ultérieur d'une lésion CIN 2 ou CIN 3 ou d'un cancer. La plupart des femmes infectées par un ou plusieurs types de VPH à haut risque ne développent pas de lésions CIN 2, CIN 3 ni de cancer.
- K. Les substances suivantes peuvent interférer avec les performances du test de dépistage lorsqu'elles sont présentes à des concentrations supérieures à celles spécifiées : des lubrifiants vaginaux (contenant du Polyquaternium 15) à des concentrations de 1 % P/V (poids/volume), de la crème antifongique (contenant du tioconazole) à des concentrations de 0,03 % P/V, du mucus à des concentrations de 0,3 % P/V, des hormones intravaginales (contenant de la progestérone) à des concentrations de 1 % P/V, du *Trichomonas vaginalis* à des concentrations de 3×10^4 cellules/mm.

- L. Des concentrations élevées de VPH 45 peuvent réduire la capacité du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 à détecter la présence de VPH 16 à de faibles niveaux.
- M. Les effets d'autres variables potentielles, telles que les écoulements vaginaux, l'utilisation de tampons hygiéniques, etc., ainsi que les variables de prélèvement de spécimens n'ont pas été évaluées.
- N. L'utilisation de ce dispositif doit être réservée au personnel formé à l'utilisation du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45.
- O. La contamination croisée des échantillons peut produire des résultats faussement positifs. Le taux de contamination de transfert du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Tigris DTS System et le Panther System été estimé respectivement, dans des études non cliniques, à 0,35 % et à 0,19 %.
- P. L'interprétation des résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 doit être effectuée en relation avec les autres données cliniques et d'analyse dont dispose le clinicien.

Résultats attendus avec le Tigris DTS System : Prévalence de l'ARNm du VPH à haut risque

La prévalence de l'infection au VPH à haut risque varie fortement et dépend de plusieurs facteurs, parmi lesquels l'âge est le plus grand contributeur.^{19, 20} , De nombreuses études ont été conduites sur la prévalence du VPH par évaluation de la détection de l'ADN du VPH, mais certaines études ont tout de même fourni des données sur la prévalence par détection de l'ARNm du VPH oncogène. Des femmes ayant été suivies sur divers sites d'essais cliniques (n=18) représentant une large distribution géographique et une population diversifiée (10 états des États-Unis) ont été inscrites à une étude clinique prospective connue sous le nom d'essai CLEAR afin d'évaluer le test de dépistage Aptima HPV, qui est en mesure de détecter 14 types de VPH à haut risque.²¹ Des échantillons prélevés sur des femmes participant à l'essai CLEAR dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été évalués dans trois centres de test avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 lors d'une étude clinique distincte. La prévalence des HPV 16, 18/45, ainsi que les 11 types de HPV à haut risque restants observés au cours de l'étude clinique, basée sur les résultats des tests avec le test de dépistage Aptima HPV et le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45, a été classée de manière globale, par tranche d'âge et par centre de test. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 1 pour les populations avec un résultat d'atypie cytologique des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) et les populations avec un résultat négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne (NILM).

Tableau 1 : Prévalence de l'ARNm du VPH à haut risque dans les populations par tranche d'âge, par centre de test et tous facteurs combinés

| | Taux de positivité en % (x/n) | | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|
| | Population ASC-US (≥ 21 ans) | | | | Population NILM (≥ 30 ans) | | | |
| | VPH 16 Pos. | Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | 11 Autres Pos. HR* | VPH 16 Pos. | Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | 11 Autres Pos. HR* |
| Tous | 7,8 (71/912) | 5,2 (47/912) | 0,3 (3/912) | 25,5 (233/912) | 0,4 (47/10 846) | 0,4 (47/10 846) | 0 (0/10 846) | 3,9 (421/10 846) |
| Tranche d'âge (années) | | | | | | | | |
| 21 à 29 | 13,2 (51/386) | 4,9 (19/386) | 0,5 (2/386) | 38,3 (148/386) | S.O. | S.O. | S.O. | S.O. |
| 30 à 39 | 5,4 (14/257) | 7,0 (18/257) | 0,4 (1/257) | 21,8 (56/257) | 0,7 (30/4 188) | 0,6 (27/4 188) | 0 (0/4 188) | 5,3 (221/4 188) |
| ≥ 40 | 2,2 (6/269) | 3,7 (10/269) | 0 (0/269) | 10,8 (29/269) | 0,3 (17/6 658) | 0,3 (20/6 658) | 0 (0/6 658) | 3,0 (200/6 658) |
| Centre de test | | | | | | | | |
| 1 | 9,0 (27/301) | 4,3 (13/301) | 0,7 (2/301) | 24,9 (75/301) | 0,4 (13/3 666) | 0,5 (18/3 666) | 0 (0/3 666) | 3,8 (141/3 666) |
| 2 | 7,4 (23/310) | 6,1 (19/310) | 0 (0/310) | 26,5 (82/310) | 0,5 (18/3 671) | 0,5 (17/3 671) | 0 (0/3 671) | 3,7 (136/3 671) |
| 3 | 7,0 (21/301) | 5,0 (15/301) | 0,3 (1/301) | 25,2 (76/301) | 0,5 (16/3 509) | 0,3 (12/3 509) | 0 (0/3 509) | 4,1 (144/3 509) |

HR = Haut risque ; S.O. = Sans objet ; Pos. = Positif

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

Performance du test de dépistage avec le Tigris DTS System

Plan de l'étude clinique portant sur le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 avec les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 a été évalué à l'aide de spécimens cytologiques de suivi prélevés chez des femmes ayant donné leur consentement dans le cadre de l'essai CLEAR, une étude clinique américaine multicentrique prospective.²¹ L'essai CLEAR a été mené pour déterminer les performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV dans la détection des néoplasies cervicales intraépithéliales de grade 2 ou de pathologies cervicales plus graves (lésions \geq CIN2). Les femmes ont été inscrites à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM d'après les résultats cytologiques en milieu liquide ThinPrep de suivi, 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.

Des femmes provenant de 18 sites cliniques, principalement des cliniques d'obstétrique/gynécologie, reflétant une vaste distribution géographique et une population variée, ont subi des analyses. Au cours de l'essai CLEAR, des spécimens cytologiques de suivi résiduels ont été testés avec le test de dépistage Aptima HPV et un test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché. Ces spécimens ont ensuite été divisés en aliquotes, qui ont été archivées et conservées à -70 °C jusqu'à ce qu'elles soient testées avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Tigris DTS System. Dans le cadre de l'essai clinique avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45, les spécimens provenant des échantillons cytologiques de suivi résiduels ont été testés avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Tigris DTS System.

Les femmes ayant pris part à l'étude ASC-US ont toutes été orientées vers une colposcopie, indépendamment des résultats du test de dépistage Aptima HPV et du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché. Une biopsie par curetage endocervical (CEC) et des biopsies cervicales à l'emporte-pièce (1 biopsie de chacun des 4 quadrants) ont été effectuées. À chaque fois qu'une lésion était visible, une biopsie à l'emporte-pièce a été menée (méthode dirigée; 1 biopsie par lésion), et les quadrants exempts de lésion visible ont été biopsiés à la jonction pavimento-cylindrique (méthode aléatoire).

Dans l'étude NILM, les femmes dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV et/ou le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché, ainsi que les femmes sélectionnées aléatoirement et dont les résultats étaient négatifs avec les deux tests, ont été orientées vers une colposcopie pour une évaluation initiale. 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 directe; 1 biopsie par lésion). Le suivi des femmes ayant pris part à l'étude NILM qui ne présentaient pas de lésion \geq CIN2 au début de l'étude est en cours depuis 3 ans, au moyen d'examen cytologiques annuels. Les femmes avec des résultats cytologiques d'ASC-US ou plus graves pendant la période de suivi ont été orientées vers une colposcopie basée sur la même procédure de biopsie que celle utilisée lors de l'évaluation initiale.

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. L'état cytologique et HPV des femmes était inconnu des pathologistes experts et aucun ne connaissait les diagnostics histologiques réalisés par l'autre. Les chercheurs, les cliniciens et les femmes n'ont pas eu connaissance des résultats du test de dépistage Aptima HPV ni des résultats test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché jusqu'à la réalisation de la colposcopie, afin d'éviter tout biais.

Pour valider l'usage prévu du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 en tant que test réflexe à la suite d'un résultat positif avec le test de dépistage Aptima HPV, les spécimens cytologiques de suivi résiduels provenant de toutes les femmes évaluables de l'étude ASC-US et de l'étude NILM dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été admis pour être testés avec test de géotypage Aptima HPV 16 18/45. Les performances cliniques du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 dans la détection des lésions \geq CIN2 et des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 3 ou de pathologies cervicales plus graves (\geq CIN3) ont été évaluées.

Population ASC-US \geq 21 ans : Performances cliniques du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, 400 femmes évaluables âgées de 21 ans ou plus, avec des résultats cytologiques d'ASC-US et des résultats positifs avec le test de dépistage Aptima HPV disposaient d'échantillons cytologiques de suivi éligibles pour le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45. Parmi ces dernières, 46 femmes ne disposaient pas d'un échantillon cytologique de suivi en volume suffisant pour être testé dans cette étude et 6 avaient un diagnostic pathologique indéterminé; Après analyse des valeurs manquantes, elles n'ont pas été incluses dans les calculs de performance. Les 348 femmes évaluables avec un état pathologique concluant avaient des résultats valides avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sur la base des tests réflexes d'un résultat positif avec le test de dépistage Aptima HPV. Soixante-sept (67) femmes avaient des lésions \geq CIN2 et 29 avaient des lésions \geq CIN3.

Sur les 348 femmes évaluables dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV, 117 femmes avaient des résultats positifs avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45, indiquant la présence de VPH 16 et/ou VPH 18/45; 231 femmes avaient des résultats négatifs, indiquant la présence d'un ou plusieurs des 11 autres types de VPH à haut risque détectés par le test de dépistage Aptima HPV (c.-à-d., les types de VPH 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68). Les résultats de 545 femmes évaluables supplémentaires, âgées de 21 ans ou plus, avec des résultats cytologiques ASC-US, étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV au cours de l'essai CLEAR. Un résultat négatif avec le test de dépistage Aptima HPV indique qu'aucun des 14 types de VPH à haut risque n'est présent, et a donc été désigné comme négatif avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse. La prévalence des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 chez les femmes évaluables avec un résultat cytologique d'ASC-US s'élevait respectivement à 8,8 % et 3,7 %. Les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et le diagnostic du panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et test de dépistage Aptima HPV par rapport au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel

| Résultat du test de dépistage Aptima HPV | AHPV-GT Résultats du test de dépistage* | Interprétation | Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel | | | | | | |
|--|---|-------------------------|--|--------|------|------|------|--------|-------|
| | | | Indéterminé** | Normal | CIN1 | CIN2 | CIN3 | Cancer | Total |
| Positif | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 | 1 | 27 | 18 | 11 | 14 | 0 | 71 |
| | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 18/45 | 3 | 23 | 14 | 3 | 3 | 1 | 47 |
| | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 |
| | Nég. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Autre Pos. VPH HR | 2 | 125 | 73 | 23 | 10 | 0 | 233 |
| Total | | | 6 | 176 | 105 | 38 | 28 | 1 | 354 |
| Négatif | Nég. VPH 16/18/ 45*** | Nég. VPH HR | 13 | 458 | 75 | 8 | 4 | 0 | 558 |
| Total | | | 19 | 634 | 180 | 46 | 32 | 1^ | 912 |

AHPV-GT = test de géotypage Aptima HPV 16 18/45; CIN1 = néoplasie cervicale intraépithéliale de grade 1; HR = haut risque; Nég. = négatif, Pos. = Positif

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

**19 femmes se sont rendues à la consultation pour la colposcopie, mais un diagnostic n'a pas pu être établi pour les raisons suivantes : < 5 échantillons de biopsie obtenus, tous avec un résultat d'histologie Normal/CIN1 (n=15), aucune biopsie prélevée (n=3) et lames de biopsie perdues (n=1).

***Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

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

Le risque absolu de pathologie (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3) d'après les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et le résultat du test Aptima HPV est présenté dans le Tableau 3. Le risque de lésions \geq CIN2 chez les femmes présentant des types de VPH 16, 18 et/ou 45 était de 29,1 %, par rapport à 14,3 % chez les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de VPH à haut risque, et de 2,2 % chez les femmes ne présentant aucun des types de VPH à haut risque. Le risque absolu est indiqué par tranche d'âge dans le Tableau 4.

Tableau 3 : Population ASC-US \geq 21 ans : Risque absolu de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 pour les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV

| Aptima HPV Résultats du test de dépistage | AHPV-GT Résultats du test de dépistage | Interprétation | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|--|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | | Risque absolu (TI à 95 %) | Risque absolu (TI à 95 %) |
| Positif | Pos. VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | 29,1 (34/117) (22,4, 36,0) | 16,2 (19/117) (11,4, 21,1) |
| | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 uniquement | 35,7 (25/70) (26,1, 45,9) | 20,0 (14/70) (12,6, 28,0) |
| | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 18/45 uniquement | 15,9 (7/44) (7,2, 28,3) | 9,1 (4/44) (2,9, 19,5) |
| | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | 66,7 (2/3) (15,2, 98,2) | 33,3 (1/3) (1,8, 84,6) |
| | Nég. VPH 16/18/45 | Autre Pos. VPH HR | 14,3 (33/231) (10,9, 17,9) | 4,3 (10/231) (2,4, 6,8) |
| | Pos. ou Nég. | Pos. VPH HR | 19,3 (67/348) (17,1, 21,3) | 8,3 (29/348) (6,9, 9,4) |
| Négatif | Nég. VPH 16/18/45* | Nég. VPH HR | 2,2 (12/545) (1,2, 3,5) | 0,7 (4/545) (0,2, 1,6) |
| Prévalence | | | 8,8 % (79/893) | 3,7 % (33/893) |

AHPV-GT = test de génotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Tableau 4 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 pour les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV par tranche d'âge

| | Résultat du test de dépistage Aptima HPV | AHPV-GT Résultats du test de dépistage | Interprétation | ≥ CIN2 | ≥ CIN3 |
|-------------|--|--|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | | | | Risque absolu (TI à 95 %) | Risque absolu (TI à 95 %) |
| 21 à 29 ans | Positif | Pos. VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | 26,8 (19/71) (18,3, 35,7) | 15,5 (11/71) (9,3, 21,8) |
| | | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 uniquement | 28,0 (14/50) (17,5, 39,6) | 18,0 (9/50) (9,9, 26,9) |
| | | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 18/45 uniquement | 15,8 (3/19) (3,7, 36,3) | 5,3 (1/19) (0,2, 22,5) |
| | | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | 100 (2/2) (27,0, 100) | 50,0 (1/2) (2,9, 97,1) |
| | | Nég. VPH 16/18/45 | Autre Pos. VPH HR | 17,0 (25/147) (12,6, 21,5) | 5,4 (8/147) (2,8, 8,5) |
| | | Pos. ou Nég. | Pos. VPH HR | 20,2 (44/218) (17,6, 22,5) | 8,7 (19/218) (7,1, 9,8) |
| | Négatif | Nég. VPH 16/18/45* | Nég. VPH HR | 3,6 (6/165) (1,5, 6,9) | 0,6 (1/165) (0,0, 2,7) |
| Prévalence | | | | 13,1 % (50/383) | 5,2 % (20/383) |
| 30 à 39 ans | Positif | Pos. VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | 32,3 (10/31) (19,0, 45,9) | 16,1 (5/31) (7,0, 25,4) |
| | | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 uniquement | 50,0 (7/14) (24,2, 74,2) | 21,4 (3/14) (5,1, 41,6) |
| | | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 18/45 uniquement | 18,8 (3/16) (3,0, 40,6) | 12,5 (2/16) (1,3, 30,8) |
| | | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | 0 (0/1) (0,0, 93,5) | 0 (0/1) (0,0, 93,3) |
| | | Nég. VPH 16/18/45 | Autre Pos. VPH HR | 12,7 (7/55) (6,2, 20,5) | 3,6 (2/55) (0,6, 9,1) |
| | | Pos. ou Nég. | Pos. VPH HR | 19,8 (17/86) (15,1, 23,9) | 8,1 (7/86) (4,7, 10,3) |
| | Négatif | Nég. VPH 16/18/45* | Nég. VPH HR | 1,2 (2/167) (0,2, 3,5) | 0,6 (1/167) (0,0, 2,3) |
| Prévalence | | | | 7,5 % (19/253) | 3,2 % (8/253) |
| ≥ 40 ans | Positif | Pos. VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | 33,3 (5/15) (12,4, 55,0) | 20,0 (3/15) (4,1, 36,0) |
| | | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 uniquement | 66,7 (4/6) (27,1, 93,5) | 33,3 (2/6) (6,2, 69,2) |
| | | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 18/45 uniquement | 11,1 (1/9) (0,5, 39,7) | 11,1 (1/9) (0,5, 37,1) |
| | | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | S.O. (0/0) | S.O. (0/0) |
| | | Nég. VPH 16/18/45 | Autre Pos. VPH HR | 3,4 (1/29) (0,1, 14,0) | 0 (0/29) (0,0, 8,2) |
| | | Pos. ou Nég. | Pos. VPH HR | 13,6 (6/44) (6,5, 20,6) | 6,8 (3/44) (1,8, 11,4) |
| | Négatif | Nég. VPH 16/18/45* | Nég. VPH HR | 1,9 (4/213) (0,6, 3,4) | 0,9 (2/213) (0,1, 2,0) |
| Prévalence | | | | 3,9 % (10/257) | 1,9 % (5/257) |

AHPV-GT = test de génotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; S.O. = sans objet; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Les risques relatifs de pathologie d'après les résultats positifs ou négatifs pour le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sont présentés dans le Tableau 5. Les femmes présentant les types de VPH 16, 18 et/ou 45 ont montré 13,2 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN2 et 22,1 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN3 que les femmes ne présentant aucun type de VPH à haut risque. Les femmes présentant les types de VPH 16, 18 et/ou 45 ont montré 2,0 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN2 et 3,8 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN3 que les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de VPH à haut risque.

Tableau 5 : Population ASC-US \geq 21 ans : Risque relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 pour les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV

| Interprétation des résultats du test de dépistage Aptima* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | Risque relatif (TI à 95 %) | Risque relatif (TI à 95 %) |
| Positif au VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Négatif au VPH HR | 13,2 (7,0, 24,7) | 22,1 (7,7, 63,8) |
| Positif au VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Autre positif au VPH HR | 2,0 (1,3, 3,1) | 3,8 (1,8, 7,8) |
| Autre positif au VPH HR par rapport à Négatif au VPH HR | 6,5 (3,4, 12,3) | 5,9 (1,9, 18,6) |
| Positif au VPH HR par rapport à Négatif au VPH HR | 8,7 (4,8, 15,9) | 11,4 (4,0, 32,0) |
| Prévalence | 8,8 % (79/893) | 3,7 % (33/893) |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

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

Tableau 6 : Population ASC-US \geq 21 ans : Rapports de vraisemblance pour les lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV

| Interprétation des résultats du test de dépistage Aptima* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) |
| Positif au VPH 16 et/ou 18/45 | 4,2 (3,0, 5,8) | 5,1 (3,4, 6,9) |
| Autre positif au VPH HR | 1,7 (1,3, 2,3) | 1,2 (0,6, 1,9) |
| Négatif au VPH HR | 0,2 (0,1, 0,4) | 0,2 (0,1, 0,4) |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Performances cliniques du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, 540 femmes évaluables âgées de 30 ans ou plus, avec des résultats cytologiques de NILM et des résultats positifs avec le test de dépistage Aptima HPV disposaient d'échantillons cytologiques de suivi éligibles pour le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45. Parmi ces dernières, 25 femmes (18 femmes ayant subi une colposcopie et 7 n'en ayant pas subi) ne disposaient pas d'un échantillon cytologique de suivi en volume suffisant pour être testé dans cette étude; Après analyse des valeurs manquantes, elles n'ont pas été incluses dans les calculs de performance. Les 515 femmes évaluables disposaient de résultats valides avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45. Parmi ces dernières, 317 ont subi une colposcopie. Quinze (15) femmes présentaient des lésions ≥ CIN2 et 10 des lésions ≥ CIN3; 283 femmes présentaient un résultat d'histologie Normal/CIN1; 19 femmes présentaient un état pathologique indéterminé.

Sur les 298 femmes évaluables avec un état pathologique concluant et des résultats positifs avec le test de dépistage Aptima HPV, 61 présentaient des résultats positifs avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45, indiquant la présence de VPH 16 et/ou de VPH 18/45; 237 présentaient des résultats négatifs, indiquant la présence d'un ou plusieurs des 11 autres types de VPH à haut risque. Les résultats de 505 femmes évaluables supplémentaires, âgées de 30 ans ou plus, avec des résultats cytologiques de NILM et un état pathologique concluant, étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV au cours de l'essai CLEAR. Un résultat négatif avec le test de dépistage Aptima HPV indique qu'aucun des 14 types de VPH à haut risque n'est présent, et a donc été désigné comme négatif avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse. Les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et le diagnostic du panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et test de dépistage Aptima HPV par rapport au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel

| Résultat du test de dépistage Aptima HPV | AHPV-GT Résultats du test de dépistage* | Interprétation | Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel | | | | | | |
|--|--|----------------------|--|--------|------|------|------|----------------|-------|
| | | | Indéterminé** | Normal | CIN1 | CIN2 | CIN3 | Cancer | Total |
| Positif | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 | 2 | 27 | 0 | 0 | 3 | 1 | 33 |
| | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 18/45 | 1 | 26 | 1 | 1 | 0 | 2 | 31 |
| | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Nég. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Autre Pos. VPH HR | 16 | 218 | 11 | 4 | 4 | 0 | 253 |
| Total | | | 19 | 271 | 12 | 5 | 7 | 3 | 317 |
| Négatif | Nég. VPH 16/18/45*** | Nég. VPH HR | 25 | 483 | 17 | 4 | 1 | 0 | 530 |
| Total | | | 44 | 754 | 29 | 9 | 8 | 3 [^] | 847 |

AHPV-GT = test de géotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; Nég. = négatif; Pos. = positif

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

**44 femmes se sont rendues à la consultation pour la colposcopie, mais un diagnostic n'a pas pu être établi pour les raisons suivantes : un consensus n'a pas pu être obtenu en raison de d'échantillons inadéquats (n=28), d'aucune biopsie prélevée en raison de facteurs sous-jacents (n=13), d'aucune biopsie prélevée ou examinée pour cause d'erreur (n=3).

***Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

[^]Trois femmes ont présenté un adénocarcinome in situ (AIS).

Sur les 515 femmes dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV et le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45, 217 d'entre-elles présentaient un état pathologique non vérifié (incluant les états indéterminés) (Tableau 8). Sur les 10 331 femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV à l'issu de l'essai CLEAR, 9 826 d'entre-elles présentaient un état pathologique non vérifié. Étant donné que l'étude était conçue de manière à ce que seules des femmes sélectionnées aléatoirement et présentant des résultats négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV et le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché soient orientées vers une colposcopie, la proportion de femmes présentant un état pathologique non vérifié était élevée (96,6 %) dans ce groupe. Afin de corriger ce biais de vérification, une méthode d'imputation multiple a été utilisée pour prédire le nombre de femmes atteintes de lésions qui aurait été identifié si toutes les femmes avaient subi une colposcopie compte tenu des résultats du test. Les estimations des performances corrigées pour le biais de vérification et les estimations des performances non corrigées basées sur les 803 femmes présentant un état pathologique vérifié sont présentées.

Tableau 8 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Classification des femmes NILM évaluables d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV, du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45, les résultats des tests d'ADN viral du VPH, l'état de la maladie (\geq CIN2 et \geq CIN3) et l'état de vérification de la maladie

| Résultat du test de dépistage Aptima HPV* | Résultat du test de dépistage AHPV-GT* | Test d'ADN viral du VPH | Total femmes | État pathologique vérifié : \geq CIN2 | | État pathologique vérifié : \geq CIN3 | | État pathologique non vérifié |
|---|--|-------------------------|--------------|---|----------------------------------|---|----------------------------------|--|
| | | | | Femmes atteintes (\geq CIN2) | Femmes non atteintes ($<$ CIN2) | Femmes atteintes (\geq CIN3) | Femmes non atteintes ($<$ CIN3) | Femmes avec un statut pathologique inconnu (% inconnu) |
| Positif | Positif | Positif | 83 | 6 | 48 | 5 | 49 | 29 (34,9 %) |
| | Positif | Négatif | 9 | 1 | 5 | 1 | 5 | 3 (33,3 %) |
| | Positif | Aucun résultat** | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 (50,0 %) |
| | Négatif | Positif | 271 | 7 | 171 | 4 | 174 | 93 (34,3 %) |
| | Négatif | Négatif | 137 | 1 | 52 | 0 | 53 | 84 (61,3 %) |
| | Négatif | Aucun résultat** | 13 | 0 | 6 | 0 | 6 | 7 (53,8 %) |
| Total | | | 515 | 15 | 283 | 10 | 288 | 217 (42,1 %) |
| Négatif | S.O.*** | Positif | 306 | 3 | 178 | 1 | 180 | 125 (40,8 %) |
| | S.O.*** | Négatif | 9 420 | 1 | 322 | 0 | 323 | 9 097 (96,6 %) |
| | S.O.*** | Aucun résultat** | 605 | 1 | 0 | 0 | 1 | 604 (99,8 %) |
| Total | | | 10 846 | 20 | 783 | 11 | 792 | 10 043 (92,6 %) |

AHPV-GT = test de génotypage Aptima HPV 16 18/45; S.O. = sans objet

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

**620 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV ne disposaient pas de résultats de test d'ADN viral du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant du spécimen cytologique.

***Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Les risques absolus corrigés de pathologie (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3) d'après les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test Aptima HPV sont présentés dans le Tableau 9. Le risque de lésions \geq CIN2 chez les femmes présentant des types de VPH 16, 18 et/ou 45 était de 12,6 %, par rapport à 3,4 % chez les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres

types de VPH à haut risque, et de 0,6 % chez les femmes ne présentant aucun des types de VPH à haut risque. Les risques absolus de maladie non corrigés sont présentés de manière globale dans le Tableau 9b et par tranche d'âge dans le Tableau 10.

Tableau 9a : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 pour les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations corrigées pour le biais de vérification)

| Aptima HPV Résultats du test de dépistage | AHPV-GT Résultats du test de dépistage | Interprétation | ≥ CIN2 | ≥ CIN3 |
|---|--|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | | Risque absolu (TI à 95 %) | Risque absolu (TI à 95 %) |
| Positif | Pos. VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | 12,6 (3,7, 21,4) | 9,5 (2,1, 16,8) |
| | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 uniquement | 14,5 (2,1, 26,9) | 12,1 (0,7, 23,4) |
| | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 18/45 uniquement | 10,7 (0,0, 22,5) | 6,9 (0,0, 16,2) |
| | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | S.O. | S.O. |
| | Nég. VPH 16/18/45 | Autre Pos. VPH HR | 3,4 (1,2, 5,6) | 1,8 (0,1, 3,5) |
| | Pos. ou Nég. | Pos. VPH HR | 5,0 (2,6, 7,5) | 3,2 (1,3, 5,2) |
| Négatif | Nég. VPH 16/18/45* | Nég. VPH HR | 0,6 (0,1, 1,2) | 0,4 (0,0, 0,7) |
| Prévalence | | | 0,9 % | 0,5 % |

AHPV-GT = test de géotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; S.O. = sans objet; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Tableau 9b : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 pour les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations non corrigées)

| Aptima HPV Résultats du test de dépistage | AHPV-GT Résultats du test de dépistage | Interprétation | ≥ CIN2 | ≥ CIN3 |
|---|--|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | | Risque absolu (TI à 95 %) | Risque absolu (TI à 95 %) |
| Positif | Pos. VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | 11,5 (7/61) (5,4, 18,9) | 9,8 (6/61) (4,6, 15,2) |
| | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 uniquement | 12,9 (4/31) (4,0, 26,0) | 12,9 (4/31) (4,3, 23,8) |
| | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 18/45 uniquement | 10,0 (3/30) (2,4, 23,0) | 6,7 (2/30) (0,8, 17,7) |
| | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | S.O. (0/0) | S.O. (0/0) |
| | Nég. VPH 16/18/45 | Autre Pos. VPH HR | 3,4 (8/237) (1,7, 5,3) | 1,7 (4/237) (0,6, 3,2) |
| | Pos. ou Nég. | Pos. VPH HR | 5,0 (15/298) (3,6, 6,2) | 3,4 (10/298) (2,3, 3,9) |
| Négatif | Nég. VPH 16/18/45* | Nég. VPH HR | 1,0 (5/505) (0,4, 1,9) | 0,2 (1/505) (0,0, 0,9) |
| Prévalence | | | 2,5 % (20/803) | 1,4 % (11/803) |

AHPV-GT = test de géotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; S.O. = sans objet; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Tableau 10 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans Risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 pour les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV par tranche d'âge (Estimations non corrigées)

| | Résultat du test de dépistage Aptima HPV | AHPV-GT Résultats du test de dépistage | Interprétation | ≥ CIN2 | ≥ CIN3 |
|-------------------|--|--|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | | | Risque absolu (TI à 95 %) | Risque absolu (TI à 95 %) |
| 30 à 39 ans | Positif | Pos. VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | 8,8 (3/34) (2,2, 17,8) | 5,9 (2/34) (1,0, 13,3) |
| | | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 uniquement | 0 (0/17) (0,0, 15,5) | 0 (0/17) (0,0, 14,3) |
| | | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 18/45 uniquement | 17,6 (3/17) (3,2, 35,4) | 11,8 (2/17) (1,3, 27,0) |
| | | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | S.O. (0/0) | S.O. (0/0) |
| | | Nég. VPH 16/18/45 | Autre Pos. VPH HR | 4,0 (5/124) (1,7, 6,2) | 2,4 (3/124) (0,7, 4,2) |
| | | Pos. ou Nég. | Pos. VPH HR | 5,1 (8/158) (3,2, 6,1) | 3,2 (5/158) (1,5, 4,0) |
| | Négatif | Nég. VPH 16/18/45* | Nég. VPH HR | 0,5 (1/217) (0,0, 1,9) | 0,5 (1/217) (0,0, 1,7) |
| Prévalence | | | | 2,4 % (9/375) | 1,6 % (6/375) |
| ≥ 40 ans | Positif | Pos. VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | VPH 16 et/ou Pos. VPH 18/45 | 14,8 (4/27) (4,7, 27,3) | 14,8 (4/27) (5,1, 22,8) |
| | | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 uniquement | 28,6 (4/14) (6,3, 50,7) | 28,6 (4/14) (6,4, 46,5) |
| | | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 18/45 uniquement | 0 (0/13) (0,0, 20,1) | 0 (0/13) (0,0, 17,1) |
| | | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16 et 18/45 | S.O. (0/0) | S.O. (0/0) |
| | | Nég. VPH 16/18/45 | Autre Pos. VPH HR | 2,7 (3/113) (0,7, 5,8) | 0,9 (1/113) (0,0, 3,1) |
| | | Pos. ou Nég. | Pos. VPH HR | 5,0 (7/140) (2,6, 7,0) | 3,6 (5/140) (1,9, 4,2) |
| | Négatif | Nég. VPH 16/18/45* | Nég. VPH HR | 1,4 (4/288) (0,5, 2,5) | 0 (0/288) (0,0, 0,8) |
| Prévalence | | | | 2,6 % (11/428) | 1,2 % (5/428) |

AHPV-GT = test de géotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; S.O. = sans objet; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Les risques relatifs de pathologie pour le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 présentant des résultats positifs par rapport à des résultats négatifs sont indiqués dans le Tableau 11 (Estimations corrigées pour le biais de vérification) et le Tableau 12 (Non corrigées). Les femmes présentant les types de VPH 16, 18 et/ou 45 ont montré 20,9 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN2 et 29,4 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN3 que les femmes ne présentant aucun type de VPH à haut risque. Les femmes présentant les types de VPH 16, 18 et/ou 45 ont montré 3,7 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN2 et 5,3 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN3 que les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de VPH à haut risque.

Tableau 11 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans Risque relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 pour les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations corrigées pour le biais de vérification)

| Interprétation du test de dépistage Aptima* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | Risque relatif (TI à 95 %) | Risque relatif (TI à 95 %) |
| Pos. VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Nég. VPH HR | 20,9 (6,3, 69,3) | 29,4 (7,2, 120,8) |
| Pos. VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Autre Pos. VPH HR | 3,7 (1,5, 9,5) | 5,3 (1,5, 18,2) |
| Autre Pos. VPH HR par rapport à Nég. VPH HR | 5,6 (1,8, 17,7) | 5,6 (1,2, 26,0) |
| Pos. VPH HR par rapport à Nég. VPH HR | 8,5 (2,9, 24,8) | 10,1 (2,7, 38,2) |
| Prévalence | 0,9 % | 0,5 % |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Tableau 12 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans Risque relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 pour les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations non corrigées)

| Interprétation du test de dépistage Aptima* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | Risque relatif (TI à 95 %) | Risque relatif (TI à 95 %) |
| Pos. VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Nég. VPH HR | 11,6 (3,8, 35,4) | 49,7 (6,1, 406) |
| Pos. VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Autre Pos. VPH HR | 3,4 (1,3, 9,0) | 5,8 (1,7, 20,0) |
| Autre Pos. VPH HR par rapport à Nég. VPH HR | 3,4 (1,1, 10,3) | 8,5 (1,0, 75,8) |
| Pos. VPH HR par rapport à Nég. VPH HR | 5,1 (1,9, 13,8) | 16,9 (2,2, 132) |
| Prévalence | 2,5 % (20/803) | 1,4 % (11/803) |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Les rapports de vraisemblance (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3) d'après les résultats du test de géotypage Aptima 16 18/45 sont présentés dans le Tableau 13 (Estimations corrigées pour le biais de vérification) et le Tableau 14 (Non corrigées). Les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 17,1 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions \geq CIN2 et 21,9 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions \geq CIN3.

Tableau 13 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans Rapports de vraisemblance pour les lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations corrigées pour le biais de vérification)

| Interprétation des résultats du test de dépistage Aptima* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) |
| Positif au VPH 16 et/ou 18/45 | 17,1 (6,2, 46,9) | 21,9 (7,3, 65,2) |
| Autre positif au VPH HR | 4,2 (1,7, 10,1) | 3,8 (1,2, 12,6) |
| Négatif au VPH HR | 0,7 (0,5, 1,0) | 0,7 (0,4, 1,1) |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Tableau 14 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans Rapports de vraisemblance pour les lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations non corrigées)

| Interprétation des résultats du test de dépistage Aptima* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) |
| Positif au VPH 16 et/ou 18/45 | 5,1 (2,3, 9,1) | 7,9 (3,5, 12,9) |
| Autre positif au VPH HR | 1,4 (0,7, 2,2) | 1,2 (0,4, 2,3) |
| Négatif au VPH HR | 0,4 (0,1, 0,7) | 0,1 (0,0, 0,6) |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Performances cliniques du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 avec prélèvement de spécimens cervicaux et transport de spécimens

Les échantillons prélevés avec la trousse CSCT ont été recueillis chez des femmes lors d'un dépistage de routine ou d'une visite de suivi, puis testés avec le test de dépistage Aptima HPV. Des échantillons résiduels prélevés avec la trousse CSCT (n=378) dont le résultat était positif avec le test de dépistage Aptima HPV ont été testés avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Tigris DTS System. Le géotype HPV de chaque échantillon a été déterminé avec un test de géotypage de l'ADN. Des échantillons présentant des résultats discordants entre le test de géotypage (Test de géotypage de l'ADN et test de géotypage Aptima HPV 16 18/45) ont été testés avec un test validé de séquençage par PCR après transcription inverse afin de déterminer leur état VPH 16, VPH 18 et VPH 45. La concordance clinique (positive et négative)

du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 pour la détection des HPV 16, 18 et 45 à haut risque a été déterminée. Les résultats sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Concordance clinique du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Tigris DTS System pour la détection des HPV 16, 18 et 45 à haut risque dans les spécimens prélevés avec la trousse CSCT d'Aptima

| | | Méthode de référence | | | | Total |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| | | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Nég. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | |
| Aptima HPV Test de génotypage 16 18/45 | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | 125 | 0 | 1 | 0 | 126 |
| | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | 0 | 43 | 0 | 1 | 44 |
| | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | 0 | 0 | 8 | 1 | 9 |
| | Nég. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | 1 | 1 | 0 | 197 | 199 |
| | Total | 126 | 44 | 9 | 199 | 378 |

Nég. = négatif, Pos. = Positif

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

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

Seuil de détection au seuil clinique

Le seuil de détection (SdD) du seuil clinique est une concentration qui est positive (supérieure au seuil clinique) 95 % du temps. Le SdD du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 a été déterminé en testant des panels de transcrits *in vitro* (TIV) dilués pour les génotypes 16, 18 et 45, Avant de procéder aux tests, le milieu pour transport d'échantillon a été enrichi avec le TIV à différentes concentrations, puis dilué avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatifs individuels. Trente répliqués de chaque taux de copie ont été testés avec chacun des trois lots de réactifs pour un total de 90 répliqués. Les tests ont été exécutés sur une période de 6 jours, avec 3 séries réalisées par jour, chaque série comprenant 5 répliqués d'un génotype et d'une concentration donnés. Le seuil de détection à 95 % (Tableau 16) a été calculé par une analyse de régression Probit des résultats de positivité pour chaque panel de dilution.

Tableau 16 : Seuil de détection au seuil clinique du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45

| Cible | Seuil de détection copies/réaction (TI à 95 %) |
|--------|--|
| VPH 16 | 57,3 (46,5 - 74,6) |
| VPH 18 | 84,8 (66,1 - 115,6) |
| VPH 45 | 60,0 (46,6 - 82,3) |

IC = Intervalle de confiance

Précision du test de dépistage

La précision du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 a été évaluée dans deux études utilisant le même panel de 22 échantillons. L'étude 1 a été menée dans 3 centres de test externes afin de déterminer la reproductibilité du test de dépistage. L'étude 2 a été menée en interne afin de déterminer la précision intralaboratoire. Le panel comprenait 14 échantillons

positifs au VPH 16 et/ou 18/45 avec des concentrations égales ou supérieures au seuil de détection du test (positivité attendue : ≥ 95 %), 5 échantillons positifs au VPH 16 et/ou 18/45 avec des concentrations inférieures au seuil de détection du test (positivité attendue : > 0 % à < 25 %) et 3 échantillons négatifs au VPH. Les échantillons du panel positifs au VPH 16 et/ou 18/45 ont été préparés en ajoutant des cellules de culture infectées par le VPH (SiHa, HeLa et MS751; ATCC, Manassas, Virginia, États-Unis) à des groupes de spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep résiduels ou en diluant des spécimens cliniques du VPH 16, 18 et/ou 45 dans des groupes de spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep résiduels. Les échantillons du panel négatifs au VPH ont été préparés par des groupes de spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep.

Dans l'étude 1, deux (2) opérateurs dans chacun des 3 centres de test (1 appareil par site) ont réalisé 2 listes de travail du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 par jour sur 3 jours. Les tests ont été effectués en utilisant un (1) lot de réactif. Chaque liste de travail contenait 3 réplicats de chacun des échantillons du panel de reproductibilité. Cent huit (108) tubes d'échantillon individuel ont été testés pour chaque échantillon du panel (3 sites x 1 appareil x 2 opérateurs x 1 lot x 2 listes de travail par jour x 3 jours x 3 réplicats). Dans l'étude 2, le test a été mené en interne pendant 20 jours, avec un total de 162 réactions testées pour chaque échantillon du panel (1 site x 3 appareils x 3 opérateurs x 3 lots x 2 listes de travail x 3 réplicats).

Les échantillons du panel sont décrits dans le Tableau 17 et le Tableau 18, accompagnés d'un résumé de la concordance avec les résultats attendus respectivement pour le VPH 16 et le VPH 18/45.

Tableau 17 : Études 1 et 2 portant sur la précision du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 : Description du panel et concordance en pourcentage avec les résultats attendus pour le VPH 16

| Description du panel (cellules/réaction) | Résultats attendus pour le VPH 16 | Pourcentage de concordance (TI de 95 %) | |
|--|---|---|--------------------------------|
| | | Étude 1 (3 centres de test) | Étude 2 (1 centre de test) |
| Cellules SiHa (3,0 cellules) Modérément positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules HeLa (0,6 cellules) Modérément positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules MS751 (11,0 cellules) Modérément positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 1 VPH 16 Modérément positif | Positif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 1 VPH 18/45 Modérément positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 98,8 (160/162) (95,6, 99,7) |
| Cellules SiHa (1,6 cellules) – Faiblement positif et cellules HeLa (3,3 cellules) – Fortement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 98,8 (160/162) (95,6, 99,7) |
| Cellules SiHa (1,6 cellules) – Faiblement positif et cellules MS751 (42,5 cellules) – Fortement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 99,4 (161/162) (96,6, 99,9) |
| Cellules SiHa (15,7 cellules) – Fortement positif et cellules HeLa (0,3 cellules) – Faiblement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (161/161) (97,7, 100) |
| Cellules SiHa (15,7 cellules) – Fortement positif et cellules MS751 (4,3 cellules) – Faiblement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules SiHa (1,6 cellules) Faiblement positif | Positif | 97,2 (105/108) (92,1, 99,1) | 98,8 (160/162) (95,6, 99,7) |
| Cellules HeLa (0,3 cellules) Faiblement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (161/161) (97,7, 100) |
| Cellules MS751 (4,3 cellules) Faiblement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 2 VPH 16 Faiblement positif | Positif | 97,2 (104/107) (92,1, 99,0) | 94,4 (152/161) (88,7, 97,0) |
| Échantillon clinique 2 VPH 18/45 Faiblement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules SiHa (0,1 cellules) Fortement négatif | Négatif | 85,2 (92/108) (77,3, 90,7) | 84,6 (137/162) (78,2, 89,3) |
| Cellules HeLa (0,02 cellules) Fortement négatif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules MS751 (0,04 cellules) Fortement négatif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 3 VPH 16 Fortement négatif | Négatif | 95,4 (103/108) (89,6, 98,0) | 92,6 (150/162) (87,5, 95,7) |
| Échantillon clinique 3 VPH 18/45 Fortement négatif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 99,4 (161/162) (96,6, 99,9) |
| Échantillon clinique 1 négatif au VPH | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 2 négatif au VPH | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 3 négatif au VPH | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |

IC = Intervalle de confiance
Remarque : la concordance en pourcentage a pu être affectée par des variations lors de l'ajout de substances, la dilution et/ou l'aliquotage

Tableau 18 : Études 1 et 2 portant sur la précision du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 :
Description du panel et concordance en pourcentage avec les résultats attendus pour le VPH 18/45

| Description du panel (cellules/réaction) | Résultats attendus pour le VPH 18/45 | Pourcentage de concordance (TI de 95 %) | |
|--|--|---|--------------------------------|
| | | Étude 1 (3 centres de test) | Étude 2 (1 centre de test) |
| Cellules SiHa (3,0 cellules) Modérément positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 98,8 (160/162) (95,6, 99,7) |
| Cellules HeLa (0,6 cellules) Modérément positif | Positif | 93,5 (101/108) (87,2, 96,8) | 98,1 (159/162) (94,7, 99,4) |
| Cellules MS751 (11,0 cellules) Modérément positif | Positif | 92,6 (100/108) (86,1, 96,2) | 92,6 (150/162) (87,5, 95,7) |
| Échantillon clinique 1 VPH 16 Modérément positif | Négatif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 1 VPH 18/45 Modérément positif | Positif | 99,1 (107/108) (94,9, 99,8) | 99,4 (161/162) (96,6, 99,9) |
| Cellules SiHa (1,6 cellules) – Faiblement positif et cellules HeLa (3,3 cellules) – Fortement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules SiHa (1,6 cellules) – Faiblement positif et Cellules MS751 (42,5 cellules) – Fortement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 99,4 (161/162) (96,6, 99,9) |
| Cellules SiHa (15,7 cellules) – Fortement positif et cellules HeLa (0,3 cellules) – Faiblement positif | Positif | 63,9 (69/108) (54,5, 72,3) | 67,7 (109/161) (60,1, 74,4) |
| Cellules SiHa (15,7 cellules) – Fortement positif et cellules MS751 (4,3 cellules) – Faiblement positif | Positif | 98,1 (106/108) (93,5, 99,5) | 92,0 (149/162) (86,8, 95,3) |
| Cellules SiHa (1,6 cellules) Faiblement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 99,4 (161/162) (96,6, 99,9) |
| Cellules HeLa (0,3 cellules) Faiblement positif | Positif | 71,3 (77/108) (62,1, 79,0) | 92,5 (149/161) (87,4, 95,7) |
| Cellules MS751 (4,3 cellules) Faiblement positif | Positif | 86,1 (93/108) (78,3, 91,4) | 69,1 (112/162) (61,6, 75,7) |
| Échantillon clinique 2 VPH 16 Faiblement positif | Négatif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 99,4 (160/161) (96,6, 99,9) |
| Échantillon clinique 2 VPH 18/45 Faiblement positif | Positif | 88,0 (95/108) (80,5, 92,8) | 79,6 (129/162) (72,8, 85,1) |
| Cellules SiHa (0,1 cellules) Fortement négatif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules HeLa (0,02 cellules) Fortement négatif | Négatif | 92,6 (100/108) (86,1, 96,2) | 86,4 (140/162) (80,3, 90,9) |
| Cellules MS751 (0,04 cellules) Fortement négatif | Négatif | 97,2 (105/108) (92,1, 99,1) | 98,1 (159/162) (94,7, 99,4) |
| Échantillon clinique 3 VPH 16 Fortement négatif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 99,4 (161/162) (96,6, 99,9) |
| Échantillon clinique 3 VPH 18/45 Fortement négatif | Négatif | 80,6 (87/108) (72,1, 86,9) | 81,5 (132/162) (74,8, 86,7) |
| Échantillon clinique 1 négatif au VPH | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 99,4 (161/162) (96,6, 99,9) |
| Échantillon clinique 2 négatif au VPH | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 3 négatif au VPH | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 99,4 (161/162) (96,6, 99,9) |

IC = intervalle de confiance
Remarque : la concordance en pourcentage a pu être affectée par des variations lors de l'ajout de substances, la dilution et/ou l'aliquotage

Réactivité croisée

La spécificité analytique du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 a été évaluée avec des groupes de spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep résiduels, dilués au 1/2,9 dans un support de transport de spécimens (STM) (comparable aux spécimens transférés dans un tube de transfert de spécimens Aptima) et supplémentés avec des bactéries, levures ou mycoses de culture, des virus de culture ou des transcrits *in vitro* de HPV non ciblé. Les organismes et les concentrations testés pour lesquels aucune réactivité croisée n'a été observée sont identifiés dans le Tableau 19. Les critères de l'étude pour évaluer l'effet de la présence d'un micro-organisme sur la spécificité du test étaient basés sur la positivité.

Tableau 19 : Panel de spécificité analytique : Organismes et concentration sans réactivité croisée

| Organisme | Test Concentration avec Aucune réactivité croisée | Organisme | Test Concentration avec Aucune réactivité croisée |
|---|--|-----------------------------------|--|
| Bactéries | | | |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Lactobacillus acidophilus</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Actinomyces israelii</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Lactobacillus crispatus</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Alcaligenes faecalis</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Listeria monocytogenes</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Atopobium vaginae</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Mobiluncus curtisii</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Mycoplasma genitalium*</i> | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| <i>Bifidobacterium adolescentis</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Mycoplasma hominis</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | 1 x 10 ⁵ IFU/ml | <i>Peptostreptococcus magnus</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Clostridium difficile</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Prevotaella bivia</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Corynebacterium genitalium</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Propionibacterium acnes</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Proteus vulgaris</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Haemophilus ducreyi</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Ureaplasma urealyticum</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | | |
| Génotypes de VPH à haut risque non ciblés* | | | |
| VPH 31 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 56 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 33 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 58 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 35 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 59 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 39 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 66 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 51 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 68 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 52 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | | |

Tableau 19 : Panel de spécificité analytique : Organismes et concentration sans réactivité croisée

| Organisme | Test Concentration avec Aucune réactivité croisée | Organisme | Test Concentration avec Aucune réactivité croisée |
|--|--|---------------------------------|--|
| Virus | | | |
| Adénovirus | 5,25 x 10 ⁷ PFU/ml | VIH-1 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| Cytomégalovirus | 1,58 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml | Virus herpès simplex 1 | 3,39 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml |
| Virus Epstein-Barr | 1,59 x 10 ⁵ TD ₅₀ /ml | Virus herpès simplex 2 | 2,29 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml |
| Autres génotypes de VPH non ciblés* | | | |
| VPH 6 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 53 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 11 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 67 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 26 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 69 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 30 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 70 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 34 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 73 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 42 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 82 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 43 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | VPH 85 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml |
| VPH 44 | 2,5 x 10 ⁶ copies/ml | | |
| Levure/protozoaires | | | |
| <i>Candida albicans</i> | 1 x 10 ⁶ CFU/ml | <i>Trichomonas vaginalis</i> ** | 1 x 10 ⁵ cellules/ml |

CFU = unités formant colonies; IFU = unités de formation des inclusions; PFU = unités formant plages; TD₅₀ = dose qui provoque 50 % de tumeurs; TCID₅₀ = dose infectant 50 % des cultures tissulaires

*Transcrit *in vitro* testé.

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

La sensibilité analytique du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 en présence de micro-organismes a été évaluée avec le même panel décrit dans le Tableau 19, qui a également été enrichi avec une faible concentration de cellules SiHa infectées au VPH (1,6 cellule/réaction) et de cellules HeLa infectées au VPH (0,3 cellule/réaction) Les critères de l'étude pour évaluer l'effet de la présence d'un micro-organisme sur la sensibilité du test étaient basés sur la positivité. La présence de microorganismes n'a pas interféré avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45, à l'exception du *Trichomonas vaginalis* (TV). Des interférences ont été observées avec le TV lorsque celui-ci est présent à des concentrations supérieures à 3 x 10⁴ cellules/ml.

Interférences

Les substances décrites dans le Tableau 20 ont été individuellement ajoutées à des groupes de spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep dilués au 1/2,9 dans un support de transport de spécimens (STM) aux concentrations indiquées dans le tableau. Toutes les substances ont été testées avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 en la présence ou l'absence de cellules de culture infectées par le VPH (SiHa, 1,6 cellule/réaction et HeLa, 0,3 cellule/réaction). Des interférences ont été observées avec les substances suivantes lorsqu'elles sont présentes à des concentrations supérieures à celles spécifiées : des lubrifiants vaginaux (contenant du Polyquaternium 15) à des concentrations de 1 % P/V (poids/volume), de la crème antifongique (contenant du tioconazole) à des concentrations de 0,03 % P/V, du mucus à des concentrations de 0,3 % P/V, des hormones intravaginales (contenant de la progestérone) à des concentrations de 1 % P/V.

Tableau 20 : Substances testées pour évaluer d'éventuelles interférences avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45

| Catégorie de produit | Marque ou type de produit | Concentration testée la plus élevée n'ayant pas interféré avec le test de dépistage* |
|--|--|--|
| Lubrifiant vaginal | Liquide « Natural feeling » de marque KY | 10 % V/V |
| | Liquide lubrifiant « Up & Up » (de marque Target) à usage intime | |
| | Astroglide** | 1 % P/V |
| Gel spermicide/contraceptif | Mousse vaginale contraceptive (de marque VCF) | 10 % P/V |
| | Gel contraceptif vaginal Conceptrol Options | |
| Crème antifongique | Miconazole 3 « Up & Up » (de marque Target) | 10 % P/V |
| | Combipack Monistat 3 | |
| | Tioconazole 1 « Up & Up » (de marque Target) | 0,03 % P/V |
| Douche vaginale | Douche vaginale de marque Summer's Eve | 10 % V/V |
| | Douche vaginale Up & up (de marque Target) | |
| Spray déodorant féminin | Spray déodorant féminin de marque Summer's Eve | 10 % P/V |
| | Spray déodorant féminin FDS | |
| Mucus | Mucine porcine | 0,3 % P/V |
| Hormones intravaginales | Crème vaginale Estrace (œstrogène) | 10 % P/V |
| | Crème Crinone (progestérone) | 1 % P/V |
| Sang complet*** | sang complet | 5 % V/V |
| Leucocytes | leucocytes | 1 x 10 ⁷ cellules/ml |
| Solution de lavage à l'acide acétique glacial [^] | Acide acétique glacial + Solution CytoLyt | 2,6 % V/V |

*Concentration dans l'échantillon de test; Spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep dilué au 1/2,9 dans un support de transport de spécimens (STM) (comparable à un spécimen transféré dans un tube de transfert de spécimens Aptima)

**Lubrifiant à usage intime contenant du Polyquaternium 15

***Une interférence du sang total avec le test a été constatée à une concentration de test de 10 % V/V.

[^]Solution de lavage à l'acide acétique glacial, préparée en mélangeant 1 volume d'acide acétique glacial et 9 volumes de solution Cytolyt tel que mentionné dans le Manuel de l'opérateur du ThinPrep 2000 System.

Résultats attendus avec le Panther System : Prévalence de l'ARNm du VPH à haut risque

La prévalence de l'infection au VPH à haut risque varie fortement et dépend de plusieurs facteurs, parmi lesquels l'âge est le plus grand contributeur.^{19, 20} De nombreuses études ont été conduites sur la prévalence du VPH par évaluation de la détection de l'ADN du VPH, mais certaines études ont tout de même fourni des données sur la prévalence par détection de l'ARNm du VPH oncogène. Des femmes ayant été suivies sur divers sites d'essais cliniques (n=18) représentant une large distribution géographique et une population diversifiée (10 états des États-Unis) ont été inscrites à une étude clinique prospective connue sous le nom d'essai CLEAR afin d'évaluer le test de dépistage Aptima HPV, qui est en mesure de détecter 14 types de VPH à haut risque.²¹ Des échantillons prélevés sur des femmes participant à l'essai CLEAR dont les résultats étaient positifs sur le Panther System ont été évalués dans trois centres de test avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System dans une étude clinique distincte. La prévalence des HPV 16, 18/45, ainsi que les 11 types de HPV à haut risque restants observés au cours de l'étude clinique, basée sur les résultats des tests avec le test de dépistage Aptima HPV et le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System, a été classée de manière globale, par tranche d'âge et par centre de test. Un résultat négatif avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System indique qu'aucun des 14 types de VPH à haut risque n'est présent, et a donc été désigné comme négatif avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System aux fins de l'analyse. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 21 pour les populations avec un résultat d'atypie cytologique des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) et les populations avec un résultat négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne (NILM).

Tableau 21 : Prévalence de l'ARNm du VPH à haut risque dans les populations par tranche d'âge, par centre de test et tous facteurs combinés

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

HR = Haut risque ; S.O. = Sans objet ; Pos. = Positif

Remarque : Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System aux fins de l'analyse.

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

** Dans la population NILM, les sujets dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System n'ont pas tous été testés avec le test de génotypage d'Aptima 16 18/45 réalisé sur le Panther System. Pour l'analyse par centre de test, les résultats de ces femmes ont été aléatoirement affectés à l'un des 3 centres de test.

Performances du test réalisé sur le Panther System

Conception de l'étude clinique portant sur le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System a été évalué à l'aide de spécimens cytologiques de suivi prélevés chez des femmes ayant donné leur consentement dans le cadre de l'essai CLEAR, une étude clinique américaine multicentrique prospective.²¹ L'essai CLEAR a été mené pour déterminer les performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Tigris DTS System pour la détection des néoplasies cervicales intraépithéliales de grade 2 ou de pathologies cervicales plus graves (lésions \geq CIN2). Les femmes ont été inscrites à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM d'après les résultats cytologiques en milieu liquide ThinPrep de suivi, 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.

Des femmes provenant de 18 sites cliniques, principalement des cliniques d'obstétrique/gynécologie, reflétant une vaste distribution géographique et une population variée, ont subi des analyses. Au cours de l'essai CLEAR, des spécimens cytologiques de suivi résiduels ont été testés avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Tigris DTS System et le test d'ADN de HPV. Ces spécimens ont ensuite été divisés en aliquotes, qui ont été archivées et conservées à -70 °C jusqu'à ce qu'elles soient testées avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System ou le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System. Des spécimens cytologiques résiduels éligibles issus de l'essai CLEAR ont été testés avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System. Dans le cadre de l'essai clinique avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45, les spécimens provenant des échantillons cytologiques de suivi résiduels ont été testés avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System.

Les femmes ayant pris part à l'étude ASC-US ont toutes été orientées vers une colposcopie, indépendamment des résultats du test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Tigris DTS System et du test d'ADN viral du VPH. Une biopsie par curetage endocervical (CEC) et des biopsies cervicales à l'emporte-pièce (1 biopsie de chacun des 4 quadrants) ont été effectuées. À chaque fois qu'une lésion était visible, une biopsie à l'emporte-pièce a été menée (méthode dirigée; 1 biopsie par lésion), et les quadrants exempts de lésion visible ont été biopsiés à la jonction pavimento-cylindrique (méthode aléatoire).

Dans l'étude NILM, les femmes dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Tigris DTS System et/ou au test d'ADN viral du VPH, ainsi que les femmes sélectionnées aléatoirement et dont les résultats étaient négatifs avec les deux tests, ont été orientées vers une colposcopie pour l'évaluation initiale. 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 directe; 1 biopsie par lésion). Le suivi des femmes ayant pris part à l'étude NILM qui ne présentent pas de lésion \geq CIN2 est en cours depuis 3 ans, au moyen d'examen cytologiques annuels. Les femmes avec des résultats cytologiques d'ASC-US ou plus graves pendant la période de suivi ont été orientées vers une colposcopie basée sur la même procédure de biopsie que celle utilisée lors de l'évaluation initiale.

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. L'état cytologique et HPV des femmes était inconnu des pathologistes experts et aucun ne connaissait les diagnostics histologiques réalisés

par l'autre. Les chercheurs, les cliniciens et les femmes n'ont pas eu connaissance des résultats du test de dépistage du VPH jusqu'à la réalisation de la coloscopie, afin d'éviter tout biais.

Pour valider l'usage prévu du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System en tant que test réflexe à la suite d'un résultat positif avec le test de dépistage Aptima HPV, les spécimens cytologiques de suivi résiduels provenant de toutes les femmes évaluables de l'étude ASC-US et de l'étude NILM dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été admis pour être testés avec test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System. Les performances cliniques du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System dans la détection des lésions \geq CIN2 et des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 3 ou de pathologies cervicales plus graves (\geq CIN3) ont été évaluées.

Population ASC-US \geq 21 ans : Performances cliniques du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, 404 femmes évaluables âgées de 21 ans ou plus, avec des résultats cytologiques d'ASC-US et des résultats positifs avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System disposaient d'échantillons cytologiques de suivi éligibles pour le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Panther System. Parmi ces dernières, 45 femmes ne disposaient pas d'un échantillon cytologique de suivi en volume suffisant pour être testé dans cette étude et 6 avaient un diagnostic pathologique indéterminé; Après analyse des valeurs manquantes, elles n'ont pas été incluses dans les calculs de performance. Les 353 femmes évaluables avec un état pathologique concluant avaient des résultats valides avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Panther System sur la base des tests réflexes d'un résultat positif avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System. Soixante-sept (67) femmes avaient des lésions \geq CIN2 et 30 avaient des lésions \geq CIN3.

Sur les 353 femmes évaluables dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System, 118 femmes avaient des résultats positifs avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Panther System, indiquant la présence de VPH 16 et/ou VPH 18/45; 235 femmes avaient des résultats négatifs, indiquant la présence d'un ou plusieurs des 11 autres types de VPH à haut risque détectés par le test de dépistage Aptima HPV (c.-à-d., les types de VPH 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68). Les résultats de 539 femmes évaluables supplémentaires, âgées de 21 ans ou plus, avec des résultats cytologiques ASC-US, étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System. Un résultat négatif avec le test de dépistage Aptima HPV indique qu'aucun des 14 types de VPH à haut risque n'est présent, et a donc été désigné comme négatif avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System aux fins de l'analyse. La prévalence des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 chez les femmes évaluables avec un résultat cytologique d'ASC-US s'élevait respectivement à 9,1 % et 3,8 %. Sur la base de tests réalisés avec le Panther System, les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et le diagnostic du panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et test de dépistage Aptima HPV par rapport au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel

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

AHPV-GT = test de génotypage Aptima HPV 16 18/45; CIN1 = néoplasie cervicale intraépithéliale de grade 1; HR = haut risque; Nég. = négatif, Pos. = Positif

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

**19 femmes se sont rendues à la consultation pour la colposcopie, mais un diagnostic n'a pas pu être établi pour les raisons suivantes : < 5 échantillons de biopsie obtenus, tous avec un résultat d'histologie Normal/CIN1 (n=15), aucune biopsie prélevée (n=3) et lames de biopsie perdues (n=1).

***Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

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

Le risque absolu de pathologie (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3) d'après les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et le résultat du test Aptima HPV est présenté dans le Tableau 23. Le risque de lésions \geq CIN2 chez les femmes présentant des types de VPH 16, 18 et/ou 45 était de 28,8 %, par rapport à 14,0 % chez les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de VPH à haut risque, et de 2,6 % chez les femmes ne présentant aucun des types de VPH à haut risque. Le risque absolu est indiqué par tranche d'âge dans le Tableau 24.

Tableau 23 : Population ASC-US \geq 21 ans : Risque absolu de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 pour les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV

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

AHPV-GT = test de génotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Tableau 24 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 pour les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV par tranche d'âge

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

AHPV-GT = test de génotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; S.O. = sans objet; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Les risques relatifs de pathologie d'après les résultats positifs ou négatifs pour le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sont présentés dans le Tableau 25. Les femmes présentant les types de VPH 16, 18 et/ou 45 ont montré 11,1 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN2 et 22,8 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN3 que les femmes ne présentant aucun type de VPH à haut risque. Les femmes présentant les types de VPH 16, 18 et/ou 45 ont montré 2,1 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN2 et 4,0 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN3 que les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de VPH à haut risque.

Tableau 25 : Population ASC-US \geq 21 ans : Risque relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 pour les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV

| Interprétation des résultats du test de dépistage Aptima* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | Risque relatif (TI à 95 %) | Risque relatif (TI à 95 %) |
| Positif au VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Négatif au VPH HR | 11,1 (6,2, 20,0) | 22,8 (8,0, 65,6) |
| Positif au VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Autre positif au VPH HR | 2,1 (1,3, 3,1) | 4,0 (1,9, 8,2) |
| Autre positif au VPH HR par rapport à Négatif au VPH HR | 5,4 (2,9, 9,9) | 5,7 (1,8, 18,1) |
| Positif au VPH HR par rapport à Négatif au VPH HR | 7,3 (4,2, 12,8) | 11,5 (4,1, 32,2) |
| Prévalence | 9,1 % (81/892) | 3,8 % (34/892) |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Les rapports de vraisemblance (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3) d'après les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sont présentés dans le Tableau 26. Les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 4,1 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions \geq CIN2 et 5,2 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions \geq CIN3.

Tableau 26 : Population ASC-US \geq 21 ans : Rapports de vraisemblance pour les lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV

| Interprétation des résultats du test de dépistage Aptima* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) |
| Positif au VPH 16 et/ou 18/45 | 4,1 (2,9, 5,6) | 5,2 (3,5, 7,0) |
| Autre positif au VPH HR | 1,6 (1,2, 2,1) | 1,1 (0,6, 1,8) |
| Négatif au VPH HR | 0,3 (0,2, 0,4) | 0,2 (0,1, 0,4) |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Performances cliniques du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, 512 femmes évaluables âgées de 30 ans ou plus, avec des résultats cytologiques de NILM et des résultats positifs avec le test de dépistage Aptima HPV réalisés sur le Panther System disposaient d'échantillons cytologiques de suivi éligibles pour le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45. Parmi ces dernières, 21 femmes (11 femmes ayant subi une colposcopie et 10 n'en ayant pas subi) ne disposaient pas d'un échantillon cytologique de suivi en volume suffisant pour être testé dans cette étude; Après analyse des valeurs manquantes, elles n'ont pas été incluses dans les calculs de performance. Les 491 femmes évaluables disposaient de résultats valides avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45. Parmi ces dernières, 273 ont subi une colposcopie. Quatorze (14) femmes présentaient des lésions ≥ CIN2 et 10 des lésions ≥ CIN3; 245 femmes présentaient un résultat d'histologie Normal/CIN1; 14 femmes présentaient un état pathologique indéterminé.

Sur les 259 femmes évaluables dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System, 65 femmes avaient des résultats positifs avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Panther System, indiquant la présence de VPH 16 et/ou VPH 18/45; 194 femmes avaient des résultats négatifs, indiquant la présence d'un ou plusieurs des 11 autres types de VPH à haut risque. Les résultats de 549 femmes évaluables supplémentaires, âgées de 30 ans ou plus, avec des résultats cytologiques de NILM et un état pathologique concluant, étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System. Un résultat négatif avec le test de dépistage Aptima HPV indique qu'aucun des 14 types de VPH à haut risque n'est présent, et a donc été désigné comme négatif avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System aux fins de l'analyse. Les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et le diagnostic du panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le Tableau 27.

Tableau 27 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans Résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et test de dépistage Aptima HPV par rapport au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel

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

AHPV-GT = test de génotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; Nég. = négatif; Pos. = positif

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

**45 femmes se sont rendues à la consultation pour la colposcopie, mais un diagnostic n'a pas pu être établi pour les raisons suivantes : un consensus n'a pas pu être obtenu en raison de d'échantillons inadéquats (n=29), d'aucune biopsie prélevée en raison de facteurs sous-jacents (n=13), d'aucune biopsie prélevée ou examinée pour cause d'erreur (n=3).

***Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

[^]Trois femmes ont présenté un adénocarcinome in situ (AIS).

Sur les 491 femmes dont les résultats étaient positifs avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System et le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System, 232 d'entre-elles présentaient un état pathologique non vérifié (incluant les états indéterminés) (Tableau 28). Sur les 10 348 femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV à l'issue de l'essai CLEAR, 9 799 d'entre-elles présentaient un état pathologique non vérifié. Étant donné que l'étude était conçue de manière à ce que seules des femmes sélectionnées aléatoirement et présentant des résultats négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Tigris DTS System et le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché soient orientées vers une colposcopie, la proportion de femmes présentant un état pathologique non vérifié était élevée (96,2 %) dans ce groupe. Afin de corriger ce biais de vérification, une méthode d'imputation multiple a été utilisée pour prédire le nombre de femmes atteintes de lésions qui aurait été identifié si toutes les femmes avaient subi une colposcopie compte tenu des résultats du test. Pour cette méthode, l'état pathologique manquant a été imputé en fonction des résultats du test de dépistage Aptima HPV réalisé sur le Panther System, du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 réalisé sur le Panther System ainsi que du test et du test d'ADN de HPV. Cette méthode diffère de celle qui est utilisée pour évaluer le Tigris DTS System, qui imputait les résultats des tests réalisés avec le test de dépistage Aptima HPV et le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Tigris DTS System et qui n'imputait pas les résultats des tests réalisés sur le Panther System. Par conséquent, valide de comparer les estimations des performances corrigées pour le biais de vérification dans cette section et celles de la section du Tigris DTS System. Les estimations des performances corrigées pour le biais de vérification et les estimations des performances non corrigées basées sur les 808 femmes présentant un état pathologique vérifié sont présentées.

Tableau 28 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Classification des femmes NILM évaluables d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV, du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45, les résultats des tests d'ADN viral du VPH, l'état de la maladie (≥ CIN2 et ≥ CIN3) et l'état de vérification de la maladie

| Résultat du test de dépistage Aptima HPV* | Résultat du test de dépistage AHPV-GT* | Test d'ADN viral du VPH | Total femmes | État pathologique vérifié : ≥ CIN2 | | État pathologique vérifié : ≥ CIN3 | | État pathologique non vérifié |
|---|--|-------------------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--|
| | | | | Femmes atteintes (≥ CIN2) | Femmes non atteintes (< CIN2) | Femmes atteintes (≥ CIN3) | Femmes non atteintes (< CIN3) | Femmes avec un statut pathologique inconnu (% inconnu) |
| Positif | Positif | Positif | 88 | 6 | 52 | 5 | 53 | 30 (34,1 %) |
| | Positif | Négatif | 10 | 1 | 5 | 1 | 5 | 4 (40,0 %) |
| | Positif | Aucun résultat** | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 (50,0 %) |
| | Négatif | Positif | 291 | 7 | 169 | 4 | 172 | 115 (39,5 %) |
| | Négatif | Négatif | 85 | 0 | 14 | 0 | 14 | 71 (83,5 %) |
| | Négatif | Aucun résultat** | 15 | 0 | 4 | 0 | 4 | 11 (73,3 %) |
| Total | | | 491 | 14 | 245 | 10 | 249 | 232 (47,3 %) |
| Négatif | S.O.*** | Positif | 282 | 3 | 177 | 1 | 179 | 102 (36,2 %) |
| | S.O.*** | Négatif | 9 467 | 2 | 362 | 0 | 364 | 9 103 (96,2 %) |
| | S.O.*** | Aucun résultat** | 599 | 1 | 4 | 0 | 5 | 594 (99,2 %) |
| Total | | | 10 839 | 20 | 788 | 11 | 797 | 10 031 (92,5 %) |

AHPV-GT = test de géotypage Aptima HPV 16 18/45; S.O. = sans objet

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

**616 femmes disposant de résultats avec le test Aptima HPV ne disposaient pas de résultats de test d'ADN viral du VPH, principalement en raison d'un volume insuffisant du spécimen cytologique.

***Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Les risques absolus ajustés de pathologie (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3) d'après les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et le résultat du test Aptima HPV sont présentés dans le Tableau 29. Le risque de lésions \geq CIN2 chez les femmes présentant des types de VPH 16, 18 et/ou 45 était de 9,7 %, par rapport à 3,2 % chez les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de VPH à haut risque, et de 0,7 % chez les femmes ne présentant aucun des types de VPH à haut risque. Les risques absolus de maladie non corrigés sont présentés de manière globale dans le Tableau 30 et par tranche d'âge dans le Tableau 31.

Tableau 29 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans Risque absolu de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 pour les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations corrigées pour le biais de vérification)

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

AHPV-GT = test de génotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Remarque : Les estimations des performances corrigées pour le biais de vérification dans la section du Tigris DTS System et la section du Panther System utilisent différentes méthodes d'imputation.

Tableau 30 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans Risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 pour les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations non corrigées)

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

AHPV-GT = test de génotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Tableau 31 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans Risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 pour les résultats du test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV par tranche d'âge (Estimations non corrigées)

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

AHPV-GT = test de géotypage Aptima HPV 16 18/45; HR = haut risque; S.O. = sans objet; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de géotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Les risques relatifs de pathologie pour le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 présentant des résultats positifs par rapport à des résultats négatifs sont indiqués dans le Tableau 32 (Estimations corrigées pour le biais de vérification) et le Tableau 33 (Non corrigées). Les femmes présentant les types de VPH 16, 18 et/ou 45 ont montré 12,9 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN2 et 53,3 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN3 que les femmes ne présentant aucun type de VPH à haut risque. Les femmes présentant les types de VPH 16, 18 et/ou 45 ont montré 3,0 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN2 et 4,8 fois plus de probabilité d'avoir une lésion \geq CIN3 que les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de VPH à haut risque.

Tableau 32 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans Risque relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 pour les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations corrigées pour le biais de vérification)

| Interprétation du test de dépistage Aptima* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | Risque relatif (TI à 95 %) | Risque relatif (TI à 95 %) |
| Pos. VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Nég. VPH HR | 12,9 (3,1, 54,6) | 53,3 (1,5, >999) |
| Pos. VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Autre Pos. VPH HR | 3,0 (1,1, 8,8) | 4,8 (1,2, 19,2) |
| Autre Pos. VPH HR par rapport à Nég. VPH HR | 4,3 (1,2, 15,1) | 11,0 (0,4, 289,2) |
| Pos. VPH HR par rapport à Nég. VPH HR | 6,1 (1,8, 21,0) | 20,2 (0,7, 567,7) |
| Prévalence | 1,1 % | 0,8 % |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Remarque : Les performances corrigées pour le biais de vérification pour la section du Tigris DTS System et la section du Panther System utilisent différentes méthodes d'imputation.

Tableau 33 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans Risque relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 pour les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations non corrigées)

| Interprétation du test de dépistage Aptima* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | Risque relatif (TI à 95 %) | Risque relatif (TI à 95 %) |
| Pos. VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Nég. VPH HR | 9,9 (3,4, 28,4) | 50,7 (6,2, 414,4) |
| Pos. VPH 16 et/ou 18/45 par rapport à Autre Pos. VPH HR | 3,0 (1,1, 8,2) | 4,5 (1,3, 15,4) |
| Autre Pos. VPH HR par rapport à Nég. VPH HR | 3,3 (1,1, 9,7) | 11,3 (1,3, 100,7) |
| Pos. VPH HR par rapport à Nég. VPH HR | 4,9 (1,9, 12,7) | 21,2 (2,7, 164,7) |
| Prévalence | 2,5 % (20/808) | 1,4 % (11/808) |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque; Nég. = négatif; Pos. = positif

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Les rapports de vraisemblance (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3) d'après les résultats du test de génotypage Aptima 16 18/45 sont présentés dans le Tableau 34 (Estimations corrigées pour le biais de vérification) et le Tableau 35 (Non corrigées). Les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 11,2 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions \geq CIN2 et 24,1 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions \geq CIN3.

Tableau 34 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans Rapports de vraisemblance pour les lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations corrigées pour le biais de vérification)

| Résultat du test de dépistage Aptima Interprétation* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|---|---|
| | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) |
| Positif au VPH 16 et/ou 18/45 | 11,2 (3,3, 38,4) | 24,1 (2,6, 225,9) |
| Autre positif au VPH HR | 3,5 (1,3, 9,4) | 4,7 (0,7, 29,8) |
| Négatif au VPH HR | 0,8 (0,6, 1,1) | 0,4 (0,1, 2,2) |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Remarque : Les estimations des performances corrigées pour le biais de vérification dans la section du Tigris DTS System et la section du Panther System utilisent différentes méthodes d'imputation.

Tableau 35 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans Rapports de vraisemblance pour les lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 et du test de dépistage Aptima HPV (Estimations non corrigées)

| Résultat du test de dépistage Aptima Interprétation* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|---|---|
| | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) | Rapport de vraisemblance (TI à 95 %) |
| Positif au VPH 16 et/ou 18/45 | 4,8 (2,1, 8,5) | 7,4 (3,3, 12,0) |
| Autre positif au VPH HR | 1,5 (0,7, 2,5) | 1,5 (0,5, 2,9) |
| Négatif au VPH HR | 0,4 (0,2, 0,8) | 0,1 (0,0, 0,6) |

IC= intervalle de confiance; HR = haut risque

*Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV ont été désignées comme négatives avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 aux fins de l'analyse.

Performances cliniques du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 avec prélèvement de spécimens cervicaux et transport de spécimens

La performance du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 a été évaluée à l'aide d'échantillons prélevés avec la trousse CSCT chez des femmes orientées vers une visite de suivi à la suite d'un résultat anormal lors de leur frottis cervical. Les spécimens ont initialement été testés avec test de dépistage Aptima HPV (n=651). Les spécimens présentant des résultats positifs avec le test de dépistage Aptima HPV (n=414) ont été testés avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Tigris DTS System et le Panther System.

La concordance clinique du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 pour la détection des HPV 16, 18 et 45 à haut risque sur le Panther System a été déterminée en utilisant les résultats obtenus sur le Tigris DTS System en tant que méthode de référence. Les concordances positives et négatives en pourcentage ainsi que les intervalles de confiance à 95 % qui y sont associés ont été calculés. Les résultats sont présentés dans le Tableau 36.

Tableau 36 : Concordance clinique du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 sur le Panther System pour la détection des HPV 16, 18 et 45 à haut risque dans les spécimens prélevés avec la trousse CSCT

| | | Méthode de référence | | | | Total |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| | | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | Nég. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | |
| Résultats avec le Panther System | Pos. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | 194 | 0 | 1 | 3 | 198 |
| | Nég. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | 0 | 34 | 0 | 0 | 34 |
| | Pos. VPH 16, Pos. VPH 18/45 | 0 | 0 | 7 | 0 | 7 |
| | Nég. VPH 16, Nég. VPH 18/45 | 1 | 1 | 0 | 173 | 175 |
| | Total | 195 | 35 | 8 | 176 | 414 |

Nég. = négatif, Pos. = Positif

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

Concordance négative : 99,0 % (173/176) (TI à 95 % : (95,1, 99,4)

Seuil de détection au seuil clinique

Le seuil de détection (SdD) du seuil clinique est une concentration qui est positive (supérieure au seuil clinique) 95 % du temps. Le SdD du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 a été déterminé en testant des panels de transcrits *in vitro* (TIV) dilués pour les génotypes 16, 18 et 45, Avant de procéder aux tests, le milieu pour transport d'échantillon a été enrichi avec le TIV à différentes concentrations, puis dilué avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatifs individuels. Soixante (60) répliqués de chaque échantillon du panel ont été analysés avec chacun des deux (2) lots de réactifs pour un Total de 120 répliqués par échantillon du panel. Les tests ont été exécutés sur une période de 6 jours, avec 3 séries réalisées par jour, chaque série comprenant 5 répliqués d'un génotype et d'une concentration donnés. Le seuil de détection à 95 % (Tableau 37) a été calculé par une analyse de régression Probit des résultats de positivité pour chaque panel de dilution.

Tableau 37 : Seuil de détection au seuil clinique du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45

| Cible | Seuil de détection copies/réaction (TI à 95 %) |
|--------|--|
| VPH 16 | 23,7 (19,1, 30,9) |
| VPH 18 | 26,1 (21,2, 33,9) |
| VPH 45 | 34,5 (28,5, 43,6) |

IC = Intervalle de confiance

Précision du test de dépistage

La précision du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 a été évaluée dans deux études utilisant le même panel de 24 échantillons. L'étude 1 a été menée dans 3 centres de test externes afin de déterminer la reproductibilité du test de dépistage. L'étude 2 a été menée en interne afin de déterminer la précision intralaboratoire. Le panel comprenait 17 échantillons positifs au VPH 16 et/ou 18/45 avec des concentrations égales ou supérieures au seuil de détection du test (positivité attendue : ≥ 95 %), 3 échantillons positifs au VPH 16 et/ou 18/45 avec des concentrations inférieures au seuil de détection du test (positivité attendue : > 0 % à < 25 %) et 4 échantillons négatifs au VPH. Les échantillons du panel positifs au VPH 16 et/ou 18/45 ont été préparés en ajoutant des panels de transcrits *in vitro* ou des cellules de culture infectées par le VPH (SiHa, HeLa et MS751; ATCC, Manassas, Virginia, États-Unis) à des groupes de spécimens cytologiques dilués avec un support de transport de spécimens (STM) en milieu liquide ThinPrep résiduels, ou en diluant des spécimens cliniques du VPH 16, 18 et/ou 45 dans des groupes de spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep résiduels dilués avec un support de transport de spécimens (STM). Les échantillons du panel négatifs au VPH ont été préparés par des groupes de spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep ou avec la solution PreservCyt diluée avec un support de transport de spécimens (STM).

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

Les échantillons du panel sont décrits dans le Tableau 38 et le Tableau 39, accompagnés d'un résumé de la concordance avec les résultats attendus respectivement pour le VPH 16 et le VPH 18/45.

Tableau 38 : Études 1 et 2 portant sur la précision du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 : Description du panel et concordance en pourcentage avec les résultats attendus pour le VPH 16

| Description du panel (copies ou cellules/réaction) | VPH 16 Résultats escomptés | Pourcentage de concordance (TI de 95 %) | |
|--|----------------------------------|---|--------------------------------|
| | | Étude 1 (3 centres de test) | Étude 2 (1 centre de test) |
| TIV de VPH 16 (240 copies) Fortement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| TIV de VPH 18 (260 copies) Fortement positif | Négatif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| TIV de VPH 45 (350 copies) Fortement positif | Négatif | 99,1 (107/108) (94,9, 99,8) | 99,4 (161/162) (96,6, 99,9) |
| Échantillon clinique 1 VPH 16 Fortement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 1 VPH 18/45 Fortement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (161/161) (97,7, 100) |
| Cellules SiHa (4 cellules) – Fortement positif et cellules HeLa (0,7 cellules) – Faiblement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules SiHa (0,4 cellules) – Faiblement positif et cellules HeLa (7 cellules) – Fortement positif | Positif | 99,1 (107/108) (94,9, 99,8) | 97,5 (158/162) (94,0, 99,1) |
| Cellules SiHa (0,4 cellules) Faiblement positif | Positif | 99,1 (107/108) (94,9, 99,8) | 97,5 (158/162) (94,0, 99,1) |
| Cellules HeLa (0,7 cellules) Faiblement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules MS751 (0,2 cellules) Faiblement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 99,4 (158/159) (96,5, 99,9) |
| TIV de VPH 16 (24 copies) Faiblement positif | Positif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 96,9 (157/162) (93,2, 98,7) |
| TIV de VPH 18 (26 copies) Faiblement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| TIV de VPH 45 (35 copies) Faiblement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 2 VPH 16 Faiblement positif | Positif | 98,1 (105/107) (93,4, 99,5) | 98,8 (160/162) (95,7, 99,7) |
| Échantillon clinique 3 VPH 16 Faiblement positif | Positif | 99,1 (107/108) (94,9, 99,8) | 97,5 (158/162) (94,0, 99,1) |
| Échantillon clinique 2 VPH 18/45 Faiblement positif | Négatif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 3 VPH 18/45 Faiblement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules SiHa (0,001 cellules) Fortement négatif | Négatif | 97,2 (105/108) (92,1, 99,1) | 98,1 (158/161) (94,8, 99,4) |
| Cellules HeLa (0,001 cellules) Fortement négatif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules MS751 (0,006 cellules) Fortement négatif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 1 négatif au VPH | Négatif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 2 négatif au VPH | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon 1 négatif au VPH préparé avec PreservCyt | Négatif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon 2 négatif au VPH préparé avec PreservCyt | Négatif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |

IC = Intervalle de confiance

Remarque : la concordance en pourcentage a pu être affectée par des variations lors de l'ajout de substances, la dilution et/ou l'aliquotage

Tableau 39 : Études 1 et 2 portant sur la précision du test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 :
Description du panel et concordance en pourcentage avec les résultats attendus pour le VPH 18/45

| Description du panel (copies ou cellules/réaction) | Résultats attendus pour le VPH 18/45 | Pourcentage de concordance (TI de 95 %) | |
|--|--|---|--------------------------------|
| | | Étude 1 (3 centres de test) | Étude 2 (1 centre de test) |
| TIV de VPH 16 (240 copies) Fortement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| TIV de VPH 18 (260 copies) Fortement positif | Positif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| TIV de VPH 45 (350 copies) Fortement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 1 VPH 16 Fortement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 1 VPH 18/45 Fortement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (161/161) (97,7, 100) |
| Cellules SiHa (4 cellules) – Fortement positif et cellules HeLa (0,7 cellules) – Faiblement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules SiHa (0,4 cellules) – Faiblement positif et cellules HeLa (7 cellules) – Fortement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules SiHa (0,4 cellules) Faiblement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 99,4 (161/162) (96,6, 99,9) |
| Cellules HeLa (0,7 cellules) Faiblement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Cellules MS751 (0,2 cellules) Faiblement positif | Positif | 99,1 (107/108) (94,9, 99,8) | 88,7 (141/159) (84,5, 93,5) |
| TIV de VPH 16 (24 copies) Faiblement positif | Négatif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| TIV de VPH 18 (26 copies) Faiblement positif | Positif | 99,1 (107/108) (94,9, 99,8) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| TIV de VPH 45 (35 copies) Faiblement positif | Positif | 99,1 (107/108) (94,9, 99,8) | 98,1 (159/162) (94,7, 99,4) |
| Échantillon clinique 2 VPH 16 Faiblement positif | Négatif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 3 VPH 16 Faiblement positif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 2 VPH 18/45 Faiblement positif | Positif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 95,7 (155/162) (91,7, 98,0) |
| Échantillon clinique 3 VPH 18/45 Faiblement positif | Positif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 98,8 (160/162) (95,6, 99,7) |
| Cellules SiHa (0,001 cellules) Fortement négatif | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (161/161) (97,7, 100) |
| Cellules HeLa (0,001 cellules) Fortement négatif | Négatif | 97,2 (105/108) (92,1, 99,1) | 98,1 (159/162) (94,7, 99,4) |
| Cellules MS751 (0,006 cellules) Fortement négatif | Négatif | 75,0 (81/108) (66,1, 82,2) | 88,3 (143/162) (84,2, 93,2) |
| Échantillon clinique 1 négatif au VPH | Négatif | 99,1 (106/107) (94,9, 99,8) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon clinique 2 négatif au VPH | Négatif | 100 (108/108) (96,6, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon 1 négatif au VPH préparé avec PreservCyt | Négatif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |
| Échantillon 2 négatif au VPH préparé avec PreservCyt | Négatif | 100 (107/107) (96,5, 100) | 100 (162/162) (97,7, 100) |

IC = Intervalle de confiance

Remarque : la concordance en pourcentage a pu être affectée par des variations lors de l'ajout de substances, la dilution et/ou l'aliquotage

Réactivité croisée

Les tests de substances à réaction-croisée potentielle avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 ont été réalisés à l'aide du Tigris DTS System. Consultez *Réactivité croisée* (Tableau 19) de la section du Tigris DTS System pour voir les résultats..

Interférences

Les tests de substances potentiellement interférentes avec le test de génotypage Aptima HPV 16 18/45 ont été réalisés à l'aide du Tigris DTS System. Consultez *Interférences* (Tableau 20) de la section du Tigris DTS System pour voir les résultats..

Bibliographie

1. **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. (*Le papillomavirus humain est une cause nécessaire des cancers du col de l'utérus à l'échelle mondiale.*) J Pathol. 189:12-19.
2. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: (*Distribution du type de virus du papillome humain dans 30 848 cancers invasifs du col de l'utérus à l'échelle mondiale :*) Variation by geographical region, histological type and year of publication. (*Variation par région géographique, type histologique et année de publication.*) Int J Cancer. 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396
3. **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? (*Un test pour les transcriptions E6/E7 du papillomavirus humain de type 16 peut-il servir d'outil de diagnostic pour la détection de micrométastases dans le cancer du col de l'utérus?*) Int J Cancer. 64(3):211-5.
4. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. (*Biologie moléculaire de l'infection au virus du papillome humain et du cancer du col de l'utérus.*) Clin Sci (Lond). 110(5):525-41.
5. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. (*Virus du papillome humain et cancer du col de l'utérus.*) Clin Microbiol Rev. 16(1):1-17
6. **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. (*Cancer épidermique associé à l'expression des oncogènes E6 et E7 du virus du papillome humain de type 16 dans l'épiderme de souris qualifiées de transgéniques.*) Proc Natl Acad Sci U S A. 90(12):5583-7.
7. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Sument, 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. (*La persistance spécifique au type du virus du papillome humain (VPH) à haut risque comme indicateur de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade chez les jeunes femmes: Étude prospective de suivi basée sur la population.*) BMJ. 325(7364): 572-579.
8. **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. (*La lutte contre le cancer du col de l'utérus, priorités et nouvelles orientations.*) Int J Cancer. 108(3):329-33. Erratum dans : Int J Cancer. 108(6):945.
9. **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. (*La persistance de l'ADN et de l'ARN spécifiques au virus du papillome humain - Implications en ce qui concerne la progression et la surveillance de l'atteinte cervicale.*) J. Med. Virol. 73(1): 65-70.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. (*L'attribution du génotype du virus du papillome humain dans le cancer du col de l'utérus invasif : une étude transversale rétrospective à l'échelle mondiale.*) The Lancet. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Bertram et S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: (Virus du papillome humain de type 18 :) Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. (*Indicateur de pronostic défavorable dans le cancer du col de l'utérus à un stade précoce.*) J. Nat. Cancer institute. 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler et P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. (*La détection des lésions cervicales précancéreuses est amplifiée par le type de virus du papillome humain.*) Cancer Res. 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass et M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. (*Le risque élevé sur 10 ans de développer des lésions précancéreuses et un cancer du col de l'utérus chez les femmes atteintes du papillomavirus humain (VPH) de type 16 ou 18 et l'utilité possible de tests de dépistage du VPH spécifiques au type dans la pratique clinique.*) J. Natl. Cancer Inst. 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** 2009. HPV Genotyping Clinical Update. (*Mise à jour clinique sur le génotypage du VPH.*) http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf. Consulté le 22 mars 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson et D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. (*Lignes directrices consensuelles 2006 pour la prise en charge des femmes ayant obtenu des tests de dépistage du cancer du col utérin anormaux.*) Journal of Lower Genital Tract Disease. 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. et T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. (*Méthodes pour l'amplification de séquences d'acide nucléique.*) U. S. Patent (Brevet américain) 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, et N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. (*Formats de test de dépistage impliquant des sondes nucléotidiques marquée avec une molécule d'ester d'acridinium.*) Clin Chem. 35 : 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, et M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. (*Détection simultanée de plusieurs cibles d'acide nucléique dans un format homogène.*) Biochem. 35:8429-8438.

19. **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, et H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. (*Infection par le virus du papillome humain et cytologie cervicale chez les femmes dépistées pour le cancer du col de l'utérus aux États-Unis, 2003–2005.*) *Annals Int Med.* **148**:493.
20. **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 et le IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** 2005. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. (*Répartition géographique des types de virus du papillome humain chez les femmes cytologiquement normales dans le cadre des enquêtes sur la prévalence du VPH menées par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) : une analyse groupée.*) *The Lancet.* **366**, 991.
21. **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. (*Performance du test de dépistage Aptima HPV chez les femmes avec des résultats de cytologie cervicale ayant identifié des cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée.*) *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 208(2):144-145.



Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 É.-U.

Soutien à la clientèle : +1 800 442 9892
customersupport@hologic.com

Soutien technique : +1-888-484-4747
molecularsupport@hologic.com

Pour d'autres coordonnées, visitez le site www.hologic.com.

Ce produit est réservé à un usage uniquement dans le domaine du diagnostic *in vitro* humain.

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

Toutes les autres marques de commerce pouvant apparaître dans cette notice appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

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

© 2007-2020 Hologic, Inc. Tous droits réservés.

AW-18572-2201 Rév. 001

2020-11