

Test de dépistage Aptima HPV

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
Plan de l'étude clinique portant sur le test de dépistage Aptima HPV avec les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep	26
Performance du test de dépistage avec le Tigris DTS System	26
Résultats attendus avec le Panther System : Prévalence de l'ARNm du VPH à haut risque	55
Plan de l'étude clinique portant sur le test de dépistage Aptima HPV avec les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep	56
Plan de l'étude clinique portant sur le test de dépistage Aptima HPV avec les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep	56
Bibliographie	80

Tigris™ DTS™ System

Tigris DTS System	9
Réactifs et matériel fournis	9
Matériel requis mais disponible séparément	10
Matériel optionnel	11
Procédure de tests pour le Tigris DTS System	11
Notes procédurales	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
Notes procédurales	19

Informations générales – Tigris DTS System et Panther System

Usage prévu

Le test de dépistage Aptima HPV est un test d'amplification d'acides nucléiques cibles qui est utilisé pour la détection qualitative *in vitro* de l'ARN messager viral (ARNm) E6/E7 des 14 types à haut risque du virus du papillome humain (VPH) (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Le test de dépistage Aptima HPV n'établit pas de distinction entre les 14 types de VPH à haut risque. Les spécimens cytologiques de frottis cervicaux dans les flacons ThinPrep™ contenant de la solution PreservCyt™ peuvent être testés avec le test de dépistage Aptima HPV avant ou après le traitement du frottis (Test Pap), ainsi que les échantillons cervicaux prélevés avec la trousse de prélèvement et de transport de spécimens 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. Pour procéder à un dépistage chez les femmes de 21 ans et plus présentant un résultat cytologique cervical d'atypie cytotypique des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) en vue de déterminer la nécessité d'un aiguillage vers un examen coloscopique. 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 dépistage Aptima HPV peut être utilisé en association avec la cytologie cervicale pour le dépistage complémentaire de la présence ou de l'absence des types de souches du VPH 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.
3. À utiliser en guise de principal test de dépistage primaire de première ligne, avec ou sans cytologie cervicale, pour identifier les femmes présentant un risque accru de développer un cancer du col de l'utérus ou pour identifier la présence d'une pathologie du col de l'utérus de grade élevé. Cette information, conjointement à l'évaluation par le médecin des dépistages effectués sur le patient, les 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 génotypes.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 capsid. Les gènes précoces régulent la réplication virale du VPH. Les gènes E6 et E7 des génotypes de VPH à haut risque sont des

oncogènes connus. Les protéines exprimées par l'ARNm (Messenger RNA) polycistronique E6/E7 altèrent les fonctions de la protéine du rétinoblastome et de la p53 cellulaire, ce qui entraîne une perturbation des points de contrôle du cycle cellulaire et une instabilité du génome cellulaire.^{5, 6}

Quatorze génotypes du VPH sont considérés comme pathogènes ou à haut risque dans le développement de pathologies cervicales.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}

Les infections au VPH sont très courantes et la plupart des femmes les éliminent en 6 à 12 mois.^{8, 10} La présence d'acides nucléiques du VPH ne signifie pas qu'il y a présence d'une dysplasie cervicale ou d'un cancer du col de l'utérus. Cependant, une approche efficace pour la détection des pathologies du col de l'utérus consiste à cibler les éléments oncogènes du VPH qui favorisent l'infection virale persistante et la transformation cellulaire.³

Performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV dans le dépistage précoce du cancer du col de l'utérus

Les performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV utilisé à des fins de dépistage précoce ont été évaluées dans de nombreuses études menées par des chercheurs indépendants. Treize publications revues par un comité de lecture^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22} relevant de dix études cliniques distinctes, attestent des performances du test de dépistage Aptima HPV dans le dépistage précoce de femmes prenant part à l'étude dans neuf pays (Chine, Canada, France, Mexique, Angleterre, Danemark, Pays-Bas, États-Unis et Allemagne). Les données résultant de ces études démontrent que le test de dépistage Aptima HPV présente des performances cliniques comparables à celles des tests du VPH validés sur le plan clinique pour le dépistage précoce de cellules précancéreuses ou du cancer du col de l'utérus.

Principes de la procédure

Le test de dépistage Aptima HPV 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* »);²³ et la détection des produits d'amplification (amplicons) par test de protection de l'hybridation (« HPA » ou « *Hybridization Protection Assay* »).²⁴ 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. Lors de l'exécution du test de dépistage Aptima HPV, 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. Pour chaque réaction, le signal du TI est discriminé de celui provenant des amplicons du VPH par la cinétique différentielle des émissions de lumière provenant des différentes sondes pourvues d'un marquage spécifique.²⁵ Les amplicons spécifiques du TI sont détectés à l'aide d'une sonde présentant une émission de lumière rapide (signal éclair). Les amplicons spécifiques du VPH sont détectés à l'aide de sondes dont les cinétiques d'émission de lumière sont relativement plus longues (signal brillant). Le test à double cinétique (« *Dual Kinetic Assay* » ou « *DKA* ») est la méthode utilisée pour différencier les signaux émis par les marqueurs éclairs de ceux des marqueurs brillants.²⁵

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* et 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 et de conservation 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 prélèvement/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 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) et les témoins du test de dépistage Aptima HPV 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
 - Réactif enzymatique du VPH
 - Réactif-sonde du VPH
 - Réactif de témoin interne du VPH
 - Étalons positifs du et étalons négatifs du VPH
 - Témoins positifs et négatifs du VPH (Tigris DTS System uniquement)
- B. Les réactifs suivants se conservent entre 15 °C et 30 °C (température ambiante) :
 - Solution de reconstitution de l'amplification du VPH
 - Solution de reconstitution enzymatique du VPH
 - Solution de reconstitution de sonde du VPH
 - Réactif de capture de cible du VPH
 - Réactif de sélection du VPH
 - 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
 - Réactif enzymatique du VPH
 - Réactif-sonde du VPH
- 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 dépistage Aptima HPV sont stables pendant un total de 48 heures lorsqu'ils sont stockés à bord du Tigris DTS System.
- G. Les réactifs du test de dépistage Aptima HPV 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 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 à la notice de la trousse de transfert de spécimens Aptima.
3. Si l'échantillon est analysé après le traitement avec le ThinPrep 2000 System, le ThinPrep 5000 Processor ou le ThinPrep 5000 Processor avec l'Autoloader, traitez le spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep conformément aux instructions du fabricant figurant dans la notice de la trousse de transfert de spécimens Aptima. Transférez 1 ml du liquide restant à l'intérieur du flacon pour test par frottis cervical ThinPrep Pap dans un tube de transfert de spécimens Aptima conformément à 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, les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep, ou le spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep transféré dans le tube de transfert de spécimens Aptima, pourra(ont) être conservé(s) à une température de -20 °C à -70 °C jusqu'à 24 mois.

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 devront 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 le test de dépistage Aptima HPV, 250 tests, Cat. n° 303012 (4 boîtes)

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

Boîte réfrigérée pour test de dépistage Aptima HPV (entreposer entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
A	Réactif d'amplification du VPH <i>Acides nucléiques déshydratés non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de diluant.</i>	1 flacon
E	Réactif enzymatique du VPH <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 <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 <i>Transcription d'ARN non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	1 flacon

Boîte à température ambiante pour test de dépistage Aptima HPV (entreposer entre 15 °C et 30 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
AR	Solution de reconstitution de l'amplification du VPH <i>Solution aqueuse contenant des conservateurs.</i>	1 flacon
ER	Solution de reconstitution enzymatique du VPH <i>Solution tamponnée HEPES contenant un surfactant et du glycérol.</i>	1 flacon
PR	Solution de reconstitution de sonde du VPH <i>Solution tamponnée de succinate contenant < 5 % de détergent.</i>	1 flacon
S	Réactif de sélection du VPH <i>Solution tamponnée de borate à 600 mM contenant un surfactant.</i>	1 flacon
RCC	Réactif de capture de cible du VPH <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 dépistage Aptima HPV (Cat. n° 303010)
(entreposer entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
PCAL	Étalon positif du VPH <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 <i>Solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	5 flacons

Boîte de témoins pour test de dépistage Aptima HPV (Cat. n° 303011)
(entreposer entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
TP (PC)	Témoin positif du VPH <i>Cellules de culture VPH négatives et positives, lysées et inactivées, à une concentration de 25 cellules par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	5 flacons
NC	Témoin négatif du VPH <i>Cellules de culture VPH négatives, lysées et inactivées, dans une 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.

	N° de cat.
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 solutions de reconstitution pour réactif d'amplification et réactif-sonde	CL0041
Bouchons de rechange pour solution de reconstitution pour réactif enzymatique	501616
Bouchons de rechange pour RCC et réactif de sélection	CL0040
Eau de javel (solution d'hypochlorite de sodium à 5 % ou 0,7 M minimum)	—

Eau pour le Tigris DTS System	—
<i>consultez le Manuel de l'utilisateur du Tigris DTS System pour connaître les spécifications.</i>	
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 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.

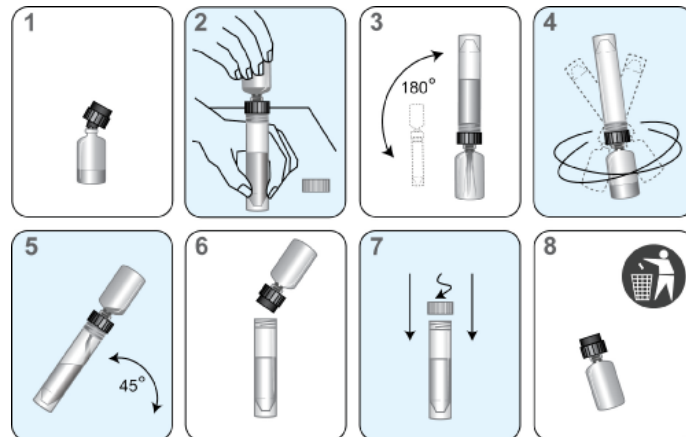


Figure 1. Processus de reconstitution du Tigris DTS System

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, témoins (y compris les témoins Aptima HPV et les échantillons de contrôle qualité externes fournis par n'importe quel utilisateur étalons) et spécimens) 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 *Notes procédurales* ci-dessous.

Notes procédurales

A. Étalons

1. Chaque liste de travail doit contenir 3 réplicats de l'étalon négatif et de l'étalon positif. Pour travailler correctement avec le logiciel du test de dépistage Aptima HPV, l'étalon négatif devra se trouver dans la première position du tube du premier portoir de la liste de travail, et l'étalon positif devra se trouver dans la deuxième position du tube du premier portoir de la liste de travail.
2. Toute tentative de pipeter plus de trois réplicats d'un tube d'étalon peut entraîner des erreurs d'insuffisance du volume.

B. Témoins

1. Le logiciel du test de dépistage Aptima HPV nécessite des témoins de début et de fin série. Le témoin négatif devra se trouver dans la troisième position du tube du premier portoir et dans la position du deuxième au dernier tube du dernier portoir de la liste de travail. Le témoin positif devra se trouver dans la quatrième position du tube du premier portoir et dans la dernière position du tube du dernier portoir de la liste de travail.
2. Toute tentative de pipeter plus d'une fois à partir d'un tube de témoins pourra entraîner des erreurs d'insuffisance de volume.

C. Température

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

D. 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 dépistage Aptima HPV, 250 tests, Cat. n° 303585 (3 boîtes)

Test de dépistage Aptima HPV, 100 tests, Cat. n° 303570 (3 boîtes)

Les étalons pourront être achetés séparément. Voir les numéros de catalogue individuels ci-dessous.

Boîte réfrigérée pour test de dépistage Aptima HPV (entreposer entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
A	Réactif d'amplification du VPH <i>Acides nucléiques déshydratés non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de diluant.</i>	1 flacon
E	Réactif enzymatique du VPH <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 <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 <i>Transcription d'ARN non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.</i>	1 flacon

Boîte à température ambiante pour test de dépistage Aptima HPV (entreposer à température ambiante 15 °C et 30 °C dès la réception)

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

Boîte d'étalons pour test de dépistage Aptima HPV (Cat. n° 303010)
(entreposer entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
PCAL	Étalon positif du VPH <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 <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.

	N° de cat.
Panther System	303095
Trousse d'exécution Panther	303096
<i>Trousse de liquides pour le test de dépistage Aptima</i>	303014
<i>(Solution de lavage Aptima, tampon Aptima pour le liquide de désactivation et le réactif huileux Aptima)</i>	
<i>Trousse de détection automatique « Auto Detect » Aptima</i>	303013
<i>Unités dotées de plusieurs tubes (« Multi-tube Units » ou « MTU »)</i>	104772-02
<i>Trousse de sacs à déchets Panther</i>	902731
<i>Couvercle de bac à déchets Panther</i>	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
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 250 tests :	
<i>Solutions de reconstitution pour réactif d'amplification et réactif-sonde</i>	CL0041
<i>Solution de reconstitution pour réactif enzymatique</i>	501616
<i>RCC et réactif de sélection</i>	CL0040
Bouchons de rechange pour coffrets de 100 tests :	
<i>Solutions de reconstitution pour réactif d'amplification et réactif-sonde</i>	CL0041
<i>Solution de reconstitution pour réactif enzymatique</i>	CL0041
<i>RCC et réactif de sélection</i>	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 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 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. Assurez-vous que la solution de reconstitution et le réactif ont des couleurs d'étiquettes correspondantes avant de fixer le collier 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 la fiole pour bien la mélanger. Évitez la formation de mousse lorsque vous remuez 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. Refermez le flacon en plastique. 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.

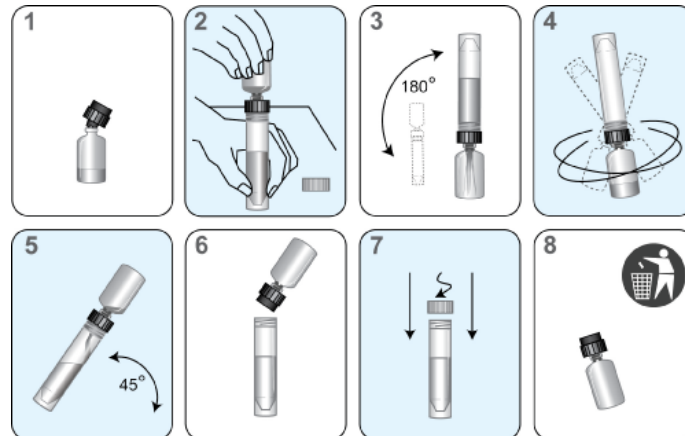


Figure 2. Processus de reconstitution du Panther System

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 codes-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 *Notes procédurales* ci-dessous. Assurez-vous que des portoirs de réactifs et des adaptateurs de RCC de taille appropriée sont utilisés.

Notes procédurales

A. Étalons

1. Pour travailler correctement avec le logiciel du test de dépistage Aptima HPV sur le Panther System, trois répliqués de l'étalon positif et trois répliqués de l'étalon négatif 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. Un étalon positif et un étalon négatif sont en cours de traitement par le système.
 - b. Les résultats valides pour les étalons sont enregistrés sur le système.
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 système.
 - c. La trousse des réactifs de test de dépistage associés a dépassé les limites de stabilité.

3. Toute tentative de pipeter plus de trois 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 non valides.
- Un témoin négatif non valide (Tigris DTS System uniquement).
- Un témoin positif non valide (Tigris DTS System uniquement).

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.

Étalon négatif	Analyte	≥ 0 et $\leq 45\ 000$ RLU
	TI	$\geq 75\ 000$ et $\leq 400\ 000$ RLU
Étalon positif	Analyte	$\geq 480\ 000$ et $\leq 1\ 850\ 000$ RLU
	TI	$\leq 450\ 000$ RLU

C. Valeur de démarcation du TI (IC Cutoff)

La valeur de démarcation du TI est déterminée à partir du signal (signal éclair) du TI provenant des réplicats de l'étalon négatif valides.

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

D. Valeur de démarcation de l'analyte

La valeur de démarcation de l'analyte est déterminée à partir du signal (signal éclair) de l'analyte provenant des réplicats de l'étalon négatif valides, ainsi que du signal d'analyte provenant des réplicats de l'étalon positif valides.

$$\text{Valeur de démarcation de l'analyte} = [\text{moyenne « RLU » de l'analyte des réplicats de l'étalon négatif valides}] + [0,09 \times \text{moyenne « RLU » de l'analyte des réplicats de l'étalon positif valides}]$$

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

Le seuil « S/CO » de l'analyte est déterminé à partir de l'unité « RLU » de l'analyte de l'échantillon d'essai et de la valeur de démarcation de l'analyte pour la série.

$$\text{S/CO de l'analyte} = \frac{\text{échantillon d'essai de l'unité « RLU » de l'analyte}}{\text{valeur de démarcation de l'analyte}}$$

F. Critères d'acceptation du témoin (Tigris DTS System uniquement)

Le témoin négatif devra avoir un résultat négatif valide (« RLU » du TI \geq la valeur de démarcation du TI et un seuil « S/CO » de l'analyte $< 0,50$). Le témoin positif devra avoir un résultat positif valide (seuil « S/CO » de l'analyte $\geq 0,50$).

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, positif ou non valide comme le déterminent les valeurs IC RLU (Unité « RLU » du TI) et les seuils (« Signal-to-Cutoff » ou « S/CO ») pour l'analyte. Un résultat de test peut également être non valide si l'un des paramètres (forme anormale de la courbe cinétique) se situe en dehors des seuils normalement prévus. Les résultats non valides d'un test doivent être répétés.

Les spécimens de la trousse Aptima CSCT peuvent être dilués afin de neutraliser les substances potentiellement inhibitrices. Diluez 1 volume du spécimen non valide dans 8 volumes de support de transport de spécimens (il s'agit de la solution dans les tubes de la trousse CSCT); p. ex. 560 µl de spécimens dans un nouveau tube de la trousse CSCT, ce tube contenant 4,5 ml du support de transport de spécimens. Retournez doucement le spécimen dilué pour le mélanger; évitez la formation de mousse. Testez le spécimen dilué selon la procédure de test standard.

Remarque : *Un volume minimum de 1,7 ml est nécessaire pour tester 1 aliquote de l'échantillon. Ne diluez pas un spécimen dilué non valide Si un spécimen dilué donne un résultat non valide, il conviendra alors d'obtenir un nouveau spécimen auprès de la patiente.*

Résultat du test de dépistage Aptima HPV	Critères
Négatif	Seuil « S/CO » de l'analyte < 0,50 TI ≥ Valeur de démarcation du TI (IC Cutoff) TI ≥ 2 000 000 RLU
Positif	Seuil « S/CO » de l'analyte ≥ 0,50 TI ≥ 2 000 000 RLU Analyte ≤ 13 000 000 RLU
Invalide	Seuil « S/CO » de l'analyte < 0,50 et TI < Valeur de démarcation du TI ou TI > 2 000 000 RLU ou Analyte > 13 000 000 RLU

Remarque : *Les résultats négatifs ne visent pas à empêcher les femmes de procéder à une colposcopie.*

Remarque : *Des résultats négatifs indiquent que l'ARNm E6/E7 du VPH n'a pas été détecté.*

Remarque : *Des résultats négatifs peuvent survenir avec des concentrations d'ARNm E6/E7 du VPH inférieures au seuil prédéfini.*

Remarque : *Des résultats positifs indiquent la présence d'ARNm E6/E7 du VPH d'un ou plusieurs des types à haut risque.*

Remarque : *Les résultats de ce test ne devront être interprétés qu'en conjonction avec les informations disponibles lors de l'évaluation clinique de la patiente et des antécédents de la patiente.*

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. Les types de spécimens autres que ceux identifiés dans l'utilisation prévue n'ont pas été évalués.
- B. La performance du test de dépistage Aptima HPV n'a pas été évaluée chez les personnes vaccinées contre le VPH.
- C. Le test de dépistage Aptima HPV n'a pas été évalué dans les cas d'abus sexuels soupçonnés.
- D. 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.
- E. 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 dépistage Aptima HPV.
- F. Les résultats pourraient être influencés par un prélèvement, une conservation ou un traitement incorrects du spécimen.
- G. 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.
- H. Un résultat négatif du test de dépistage Aptima HPV n'exclut pas la possibilité d'anomalies cytologiques ou la présence, sous-jacente ou future, de CIN2, CIN3 ou d'un cancer.
- I. Les lubrifiants à usage intime contenant du Polyquaternium 15 peuvent interférer avec la performance du test de dépistage si celui-ci est présent à des concentrations supérieures à 0,025 % (V/V ou P/V) dans l'échantillon à tester.
- J. Les médicaments antifongiques contenant du tioconazole peuvent interférer avec les performances du test si celui-ci est présent à des concentrations supérieures à 0,075 % (P/V) dans l'échantillon à tester.
- K. Le test de dépistage Aptima HPV produit 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
- L. Le test de dépistage Aptima HPV détecte l'ARN messager (ARNm) viral E6/E7 des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 du VPH à haut risque. Ce test ne permet pas de détecter l'ARNm E6/E7 des types de VPH à faible risque (p. ex., 6, 11, 42, 43 et 44), car leur détection ne présente aucune utilité clinique pour le dépistage du cancer du col de l'utérus.²⁶
- M. La détection de l'ARNm du VPH à haut risque 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
- N. 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.
- O. Les effets d'autres variables potentielles, telles que les écoulements vaginaux, l'utilisation de tampons hygiéniques, le recours à la douche vaginale, etc., ainsi que les variables de prélèvement de spécimens n'ont pas été évaluées.
 - P. L'utilisation de ce dispositif doit être réservée au personnel formé à l'utilisation du test de dépistage Aptima HPV.
 - Q. La contamination croisée des échantillons peut produire des résultats faussement positifs. Le taux de report du test de dépistage Aptima HPV sur le Tigris DTS System et le Panther System était respectivement de 0,7 % et 0,4 %, tel que déterminé dans les études non cliniques.
 - R. L'interprétation des résultats du test de dépistage Aptima HPV doit être effectuée en relation avec les autres données cliniques et d'analyse dont dispose le clinicien.
 - S. Des faux positifs peuvent se produire avec ce test. Les transcrits in vitro provenant des génotypes 26, 67, 70 et 82 du VPH à faible risque ont présenté une réactivité croisée avec le test de dépistage Aptima HPV.
 - T. Le matériel de témoin positif (Tigris DTS System uniquement) n'est pas prévu pour surveiller les performances au seuil du test.

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.^{27, 28} 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.²⁹ La prévalence des échantillons positifs pour l'ARNm du VPH observée dans cette étude clinique a été classée de manière globale, par tranche d'âge et centre de test. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 1 pour les populations avec un résultat d'atypie cytotologique 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 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)
Tous	41,8 (400/958)	5,0 (540/10 871)
Tranche d'âge (années)		
21 à 29	60,3 (252/418)	S.O.
30 à 39	36,8 (98/266)	6,9 (289/4199)
≥ 40	18,2 (50/274)	3,8 (251/6672)
Centre de test		
1	41,6 (134/322)	4,7 (172/3682)
2	41,4 (150/362)	5,2 (194/3702)
3	42,3 (116/274)	5,0 (174/3487)

S.O. = sans objet

Plan de l'étude clinique portant sur le test de dépistage Aptima HPV avec les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Une étude clinique américaine multicentrique prospective connue sous le nom d'essai CLEAR a été menée 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 ≥ CIN2).²⁹ L'essai CLEAR comportait une évaluation initiale de référence et une évaluation de suivi sur 3 ans.

Essai CLEAR – Évaluation initiale

Lors de l'évaluation initiale de l'essai CLEAR (phase initiale), des femmes ont été inscrites soit dans l'étude ASC-US, soit dans l'étude NILM en fonction des résultats cytologiques

obtenus dans le cadre de dépistages systématique du cancer du col de l'utérus. La population de l'étude ASC-US comprenait des femmes de 21 ans et plus, présentant des résultats cytologiques d'ASC-US, et la population de l'étude NILM incluait des femmes de 30 ans ou plus, présentant des résultats cytologiques de NILM. L'étude NILM a été conçue pour étayer la revendication de dépistage supplémentaire pour les femmes âgées de 30 ans et plus, parce que les femmes dans cette tranche d'âge avec des résultats cytologiques supérieurs à un résultat d'ASC-US devraient subir une colposcopie indépendamment de leur statut par rapport au VPH.²⁶

Des femmes provenant de 18 sites cliniques, principalement des cliniques d'obstétrique et de gynécologie, reflétant une vaste distribution géographique et une population diversifiée, ont été inscrites. Les femmes admissibles ont été affectées à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM en fonction de leur spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep de référence. Lors de l'évaluation initiale, des spécimens de suivi résiduels prélevés chez des femmes participant à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM ont été testés avec le test de dépistage Aptima HPV et le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché.

Lors de l'évaluation initiale, les femmes de l'étude ASC-US ont toutes été orientées vers une colposcopie, indépendamment des résultats de leur test 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 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. Les femmes sélectionnées aléatoirement dont les résultats étaient négatifs pour les deux tests étaient incluses pour effectuer une correction pour le biais de vérification avec des estimations des performances corrigées au moyen d'une méthode d'imputation multiple. Une biopsie par CEC a été réalisée chez chacune des femmes ayant subi la colposcopie. Des biopsies à l'emporte-pièce ont été obtenues uniquement sur les lésions visibles (méthode dirigée; 1 biopsie par lésion).

L'état pathologique a été déterminé par un panel d'examen histologique consensuel, fondé sur l'accord d'au moins 2 pathologistes experts. Les pathologistes experts ne connaissaient pas le statut des femmes en ce qui concerne le VPH. L'état cytologique leur était également inconnu, tout comme les diagnostics histologiques réalisés par chacun d'entre eux. Si les 3 pathologistes étaient tous en désaccord, ils examinaient tous les 3 les lames avec un microscope multitête afin d'obtenir un consensus. 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 colposcopie, afin d'éviter tout biais.

Lors de l'évaluation initiale, les performances cliniques du test Aptima HPV 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 en fonction de l'état pathologique du col de l'utérus établi lors de cette évaluation. Les performances cliniques du test d'ADN du VPH disponible sur le marché ont également été établies à des fins de comparaison directe avec les résultats du test de dépistage Aptima HPV.

Essai CLEAR – Évaluation de suivi

Les femmes participant à l'étude NILM dans 14 sites cliniques étaient admissibles à participer à la phase de suivi de l'étude sur 3 ans si : i) elles avaient subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale et ne présentaient pas de lésion \geq CIN2 ou ii) elles n'avaient pas subi de colposcopie lors de l'évaluation initiale. La phase de suivi de l'étude consistait en plusieurs consultations annuelles. Lors de ces consultations, des échantillons de col utérin ont été prélevés chez chaque femme pour des analyses cytologiques, et certaines d'entre elles ont subi un test de dépistage de VPH disponible sur le marché. Les femmes avec des résultats cytologiques d'ASC-US ou plus graves pendant la phase de suivi ont été orientées vers une colposcopie basée sur les mêmes procédures de biopsie et d'examen histologique que celles utilisées lors de l'évaluation initiale de l'étude NILM. Lors de la consultation de suivi, l'état pathologique du col de l'utérus était considéré « négatif » sur la base des résultats cytologiques de NILM ou, pour les femmes présentant des résultats d'analyses cytologiques anormaux, sur la base de résultats normaux ou CIN1 au Panel d'examen histologique consensuel. Lors de la phase de suivi, il a été considéré que les femmes avec une détection de lésions \geq CIN2 avaient effectué le suivi et qu'elles ne se sont pas présentées aux consultations ultérieures après la détection de lésions \geq CIN2. Lors de la phase de suivi, il a été considéré que les femmes ne présentant pas une détection de lésions \geq CIN2, mais qui s'étaient présentées à une consultation d'étude lors du suivi de la première année et/ou lors du suivi de la deuxième année, et qui s'étaient présentées à la consultation d'étude lors du suivi de l'année 3 avaient effectué le suivi.

L'objectif de l'étude de suivi était de comparer les risques cumulés sur 3 ans de développer une pathologie du col de l'utérus chez les femmes présentant des résultats positifs au test de dépistage Aptima HPV avec les risques cumulés sur 3 ans de développer une pathologie du col de l'utérus chez les femmes ayant obtenu des résultats négatifs au test de dépistage Aptima HPV lors de l'évaluation initiale. L'état pathologique du col de l'utérus sur 3 ans a été déterminé comme suit :

- État pathologique du col de l'utérus positif (\geq CIN2 et/ou \geq CIN3) – Femmes avec une détection de lésions \geq CIN2 lors de l'évaluation initiale ou du suivi.
- État pathologique du col de l'utérus négatif ($<$ CIN 2) – Femmes ayant effectué le suivi sans détection de lésions \geq CIN 2 et qui n'étaient pas considérées présenter un état pathologique du col de l'utérus « indéterminé ».
- État pathologique du col de l'utérus indéterminé – Femmes ayant obtenu des résultats d'analyses cytologiques anormaux pendant le suivi, mais pas de résultat au Panel d'examen histologique consensuel subséquent, ou femmes avec des échantillons cytologiques inadéquats lors de leur dernière consultation.
- Perdues au moment du suivi – Femmes n'ayant pas effectué le suivi et dont l'état pathologique du col de l'utérus n'était pas considéré comme « indéterminé ».

Les performances cliniques du test Aptima HPV dans la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 ont été évaluées sur la base de l'état pathologique du col de l'utérus sur 3 ans.

Performance du test de dépistage avec le Tigris DTS System

Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, 1 252 femmes âgées de 21 ans et plus, avec des résultats cytologiques d'ASC-US ont pris part à l'étude ASC-US. Parmi ces dernières, 294 femmes ont été retirées de l'étude et 19 avaient un diagnostic pathologique indéterminé; toutes ont été exclues de l'analyse. Les 939 femmes évaluables restantes avaient 21 ans et plus avec des résultats cytologiques d'ASC-US, des résultats avec le test de dépistage Aptima HPV ainsi qu'un état pathologique concluant. Quatre-vingt-onze (91) femmes avaient des lésions ≥ CIN2 et quarante-et-une (41) avaient des lésions ≥ CIN3. La prévalence des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 chez les femmes évaluables avec un résultat cytologique d'ASC-US s'élevait respectivement à 9,7 % et 4,4 %. Les résultats du test de dépistage Aptima HPV d'après les diagnostics du Panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Résultats du test de dépistage Aptima HPV par rapport au diagnostic du Panel d'examen histologique consensuel

Résultat du test de dépistage Aptima HPV*	Test d'ADN viral du VPH	Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel						
		Indéterminé**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Positif	Positif	6	170	113	41	32	1	363
Positif	Négatif	0	7	0	1	2	0	10
Positif	Aucun résultat***	0	14	11	0	2	0	27
Négatif	Positif	0	47	13	2	3	0	65
Négatif	Négatif	10	371	55	6	1	0	443
Négatif	Aucun résultat***	3	40	7	0	0	0	50
Total		19	649	199	50	40	1****	958

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

**19 patientes se sont rendues à la consultation pour la coloscopie, 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).

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

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

Les estimations des performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV, notamment la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN), dans la détection des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 basée sur l'analyse de toutes les biopsies et incluant uniquement les biopsies dirigées, sont indiquées dans le Tableau 3, tout comme le sont les estimations pour le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché.

Tableau 3 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3

	Performances	Test de dépistage Aptima HPV N=939		Test d'ADN viral du VPH N=865*	
		Estimation	(TI à 95 %)	Estimation	(TI à 95 %)
≥ CIN2	Toutes les biopsies				
	Sensibilité (%)	86,8 (79/91)	(78,4, 92,3)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)
	Spécificité (%)	62,9 (533/848)	(59,6, 66,0)	55,8 (433/776)	(52,3, 59,3)
	VPP (%)	20,1 (79/394)	(18,1, 22,0)	18,7 (79/422)	(17,0, 20,4)
	VPN (%)	97,8 (533/545)	(96,5, 98,8)	97,7 (433/443)	(96,2, 98,8)
	Prévalence (%)	9,7 (91/939)		10,3 (89/865)	
	Biopsies dirigées**				
	Sensibilité (%)	93,3 (56/60)	(84,1, 97,4)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)
	Spécificité (%)	61,5 (539/876)	(58,3, 64,7)	54,5 (438/804)	(51,0, 57,9)
	VPP (%)	14,2 (56/393)	(12,7, 15,6)	13,1 (55/421)	(11,7, 14,2)
	VPN (%)	99,3 (539/543)	(98,3, 99,8)	99,1 (438/442)	(97,9, 99,7)
	Prévalence (%)	6,4 (60/936)		6,8 (59/863)	
≥ CIN3	Toutes les biopsies				
	Sensibilité (%)	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
	Spécificité (%)	60,2 (541/898)	(57,0, 63,4)	53,3 (440/826)	(49,9, 56,6)
	VPP (%)	9,4 (37/394)	(8,1, 10,4)	8,5 (36/422)	(7,4, 9,4)
	VPN (%)	99,3 (541/545)	(98,3, 99,8)	99,3 (440/443)	(98,3, 99,8)
	Prévalence (%)	4,4 (41/939)		4,5 (39/865)	
	Biopsies dirigées**				
	Sensibilité (%)	93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)
	Spécificité (%)	59,6 (541/908)	(56,4, 62,7)	52,8 (441/836)	(49,4, 56,1)
	VPP (%)	6,9 (27/394)	(5,8, 7,6)	6,4 (27/422)	(5,5, 7,0)
	VPN (%)	99,6 (541/543)	(98,8, 100)	99,8 (441/442)	(98,9, 100)
	Prévalence (%)	3,1 (29/937)		3,2 (28/864)	

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

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

Lors de l'évaluation de toutes les biopsies, les estimations de la sensibilité clinique du test de dépistage Aptima HPV et du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché dans la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3, quand les deux résultats sont disponibles, étaient similaires (les différences des estimations de la sensibilité n'étaient pas statistiquement significatives). Pour les lésions \geq CIN2 la différence de sensibilité était de -2,3 % (TI à 95 % : -9,9 %, 4,8 %). Les estimations de spécificité clinique du test de dépistage Aptima HPV pour la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 étaient plus élevées que celles du test d'ADN viral du VPH disponibles sur le marché (les différences dans les estimations de spécificité étaient statistiquement significatives). Pour les lésions \geq CIN2 la différence de spécificité était de 6,8 % (TI à 95 % : 4,9 %, 9,0 %). Les VPN étaient similaires à l'exception de la détection des lésions \geq CIN2, la valeur VPP pour le test de dépistage Aptima HPV était légèrement supérieure à celle du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché (20,1 % contre 18,7 %).

Parmi les 91 cas de lésions \geq CIN2, 60 (65,9 %) ont été identifiés dans le cadre de biopsies dirigées et 31 (34,1 %) ont été identifiés à partir de biopsies aléatoires et/ou par CEC (c.-à-d. par biopsie non dirigée). Ces résultats sont comparables à ceux publiés dans les études lors desquelles environ 25 % à 40 % des cas de lésions \geq CIN2 ont été identifiés uniquement à partir de biopsies aléatoires et/ou par CEC.^{30, 31} En déterminant l'état pathologique en utilisant exclusivement des biopsies dirigées (en présumant que les femmes sans biopsie dirigée présentaient des résultats histologiques normaux en raison de l'absence de lésion visible), les prévalences des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 étaient respectivement de 6,4 % et 3,1 %. Les estimations de la sensibilité clinique dans la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 étaient plus élevées pour les deux tests en utilisant uniquement les biopsies dirigées par rapport aux estimations calculées en utilisant toutes les biopsies. Pour les deux tests de dépistage, la spécificité clinique utilisant uniquement les biopsies dirigées était similaire à la spécificité obtenue en incluant toutes les biopsies. Par conséquent, lorsque seules les biopsies dirigées sont utilisées, la spécificité du test de dépistage Aptima HPV est significativement supérieure à celle du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché.

Les estimations des performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV et du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché sont indiquées par tranche d'âge dans le Tableau 4 et le Tableau 5 (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 respectivement, basé sur l'analyse de toutes les biopsies).

Tableau 4 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Performance du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN2 par tranche d'âge

	Performances	Test de dépistage Aptima HPV N=939		Test d'ADN viral du VPH N=865*	
		Estimation	(TI à 95 %)	Estimation	(TI à 95 %)
21 à 29 ans		N=415		N=389	
	Sensibilité (%)	90,2 (55/61)	(80,2, 95,4)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Spécificité (%)	44,9 (159/354)	(39,8, 50,1)	35,5 (117/330)	(30,5, 40,8)
	VPP (%)	22,0 (55/250)	(19,6, 24,2)	20,8 (56/269)	(19,0, 22,5)
	VPN (%)	96,4 (159/165)	(93,0, 98,5)	97,5 (117/120)	(93,6, 99,4)
	Prévalence (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30 à 39 ans		N=262		N=239	
	Sensibilité (%)	90,0 (18/20)	(69,9, 97,2)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Spécificité (%)	68,2 (165/242)	(62,1, 73,7)	61,6 (135/219)	(55,1, 67,8)
	VPP (%)	18,9 (18/95)	(14,7, 22,7)	16,0 (16/100)	(11,8, 19,6)
	VPN (%)	98,8 (165/167)	(96,5, 99,8)	97,1 (135/139)	(94,1, 99,1)
	Prévalence (%)	7,6 (20/262)		8,4 (20/239)	
≥ 40 Années		N=262		N=237	
	Sensibilité (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Spécificité (%)	82,9 (209/252)	(77,8, 87,1)	79,7 (181/227)	(74,0, 84,4)
	VPP (%)	12,2 (6/49)	(5,8, 18,4)	13,2 (7/53)	(6,9, 18,7)
	VPN (%)	98,1 (209/213)	(96,6, 99,4)	98,4 (181/184)	(96,6, 99,6)
	Prévalence (%)	3,8 (10/262)		4,2 (10/237)	

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

Tableau 5 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Performance du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN3 par tranche d'âge

	Performances	Test de dépistage Aptima HPV N=939		Test d'ADN viral du VPH N=865*	
		Estimation	(TI à 95 %)	Estimation	(TI à 95 %)
21 à 29 ans		N=415		N=389	
	Sensibilité (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Spécificité (%)	42,3 (164/388)	(37,5, 47,2)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	VPP (%)	10,4 (26/250)	(8,9, 11,4)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	VPN (%)	99,4 (164/165)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Prévalence (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30 à 39 ans		N=262		N=239	
	Sensibilité (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Spécificité (%)	65,6 (166/253)	(59,6, 71,2)	59,6 (137/230)	(53,1, 65,7)
	VPP (%)	8,4 (8/95)	(5,2, 10,4)	7,0 (7/100)	(3,9, 9,1)
	VPN (%)	99,4 (166/167)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
Prévalence (%)	3,4 (9/262)		3,8 (9/239)		
≥ 40 Années		N=262		N=237	
	Sensibilité (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Spécificité (%)	82,1 (211/257)	(77,0, 86,3)	78,9 (183/232)	(73,2, 83,6)
	VPP (%)	6,1 (3/49)	(1,6, 10,2)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	VPN (%)	99,1 (211/213)	(98,0, 99,9)	99,5 (183/184)	(98,2, 100)
Prévalence (%)	1,9 (5/262)		2,1 (5/237)		

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

Le risque absolu de maladie (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3, selon l'analyse de toutes les biopsies) d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et le risque relatif de maladie pour les résultats positifs versus négatifs du test de dépistage Aptima HPV sont présentés dans le Tableau 6, tout comme le sont les estimations pour le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché. Le risque relatif pour les lésions \geq CIN2 était de 9,1 (TI à 95 % : 5,0, 16,5), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le test de dépistage Aptima HPV avait 9,1 fois plus de probabilités d'avoir une lésion \geq CIN2 qu'une femme dont le résultat du test de dépistage Aptima HPV était négatif. Le risque relatif pour les lésions \geq CIN3 était de 12,8 (TI à 95 % : (4,6, 35,6).

Tableau 6 : Population ASC-US \geq 21 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH

	Résultats du test de dépistage	Test de dépistage Aptima HPV N=939		Test d'ADN viral du VPH N=865*	
		Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)	Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)
\geq CIN2	Positif	20,1 (79/394) (18,1, 22,0)	9,1 (5,0, 16,5)	18,7 (79/422) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Négatif	2,2 (12/545) (1,2, 3,5)		2,3 (10/443) (1,2, 3,8)	
	Prévalence (%)	9,7 (91/939)		10,3 (89/865)	
\geq CIN3	Positif	9,4 (37/394) (8,1, 10,4)	12,8 (4,6, 35,6)	8,5 (36/422) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Négatif	0,7 (4/545) (0,2, 1,7)		0,7 (3/443) (0,2, 1,7)	
	Prévalence (%)	4,4 (41/939)		4,5 (39/865)	

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

Les estimations des risques absolu et relatif de maladie (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3, selon l'analyse de toutes les biopsies), d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché, sont indiquées par tranche d'âge dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Population ASC-US \geq 21 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH par tranche d'âge

	Âge	Résultats du test de dépistage	Test de dépistage Aptima HPV N=939		Test d'ADN viral du VPH N=865*	
			Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)	Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)
\geq CIN2	21 à 29 ans		N=415		N=389	
		Positif	22,0 (55/250) (19,6, 24,2)	6,1 (2,7, 13,7)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
		Négatif	3,6 (6/165) (1,5, 7,0)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Prévalence (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	30 à 39 ans		N=262		N=239	
		Positif	18,9 (18/95) (14,7, 22,7)	15,8 (3,8, 66,7)	16,0 (16/100) (11,8, 19,6)	5,6 (1,9, 16,1)
		Négatif	1,2 (2/167) (0,2, 3,5)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Prévalence (%)	7,6 (20/262)		8,4 (20/239)	
	\geq 40 ans		N=262		N=237	
Positif		12,2 (6/49) (5,8, 18,4)	6,5 (1,9, 22,2)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,2)	
Négatif		1,9 (4/213) (0,6, 3,4)		1,6 (3/184) (0,4, 3,4)		
Prévalence (%)		3,8 (10/262)		4,2 (10/237)		
\geq CIN3	21 à 29 ans		N=415		N=389	
		Positif	10,4 (26/250) (8,9, 11,4)	17,2 (2,4, 125)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Non calculable
		Négatif	0,6 (1/165) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Prévalence (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	30 à 39 ans		N=262		N=239	
		Positif	8,4 (8/95) (5,2, 10,4)	14,1 (1,8, 111)	7,0 (7/100) (3,9, 9,1)	4,9 (1,0, 22,9)
		Négatif	0,6 (1/167) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Prévalence (%)	3,4 (9/262)		3,8 (9/239)	
	\geq 40 ans		N=262		N=237	
Positif		6,1 (3/49) (1,6, 10,2)	6,5 (1,1, 38,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,9 (1,6, 122)	
Négatif		0,9 (2/213) (0,1, 2,0)		0,5 (1/184) (0,0, 1,8)		
Prévalence (%)		1,9 (5/262)		2,1 (5/237)		

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

Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep lors de l'évaluation initiale

Au total, 11 644 femmes avec des résultats cytologiques de NILM ont pris part à l'étude NILM. Parmi ces dernières, 773 femmes ont été retirées de l'étude et exclues de l'évaluation initiale. Les 10 871 femmes évaluables restantes avaient 30 ans et plus avec des résultats cytologiques de NILM et des résultats du test de dépistage Aptima HPV. Sur les 540 femmes ayant obtenu des résultats positifs au test de dépistage Aptima HPV, 335 ont subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale. Sur les 10 331 femmes ayant obtenu des résultats négatifs au test de dépistage Aptima HPV, 530 ont subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale. Vingt (20) femmes présentaient des lésions ≥ CIN2 et onze (11) des lésions ≥ CIN3; 799 femmes présentaient un résultat d'histologie Normal/CIN1; 46 femmes présentaient un état pathologique indéterminé. Les résultats du test de dépistage Aptima HPV d'après les diagnostics du Panel d'examen histologique consensuel lors de l'évaluation initiale sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH par le Panel d'examen histologique consensuel lors de l'évaluation

Résultat du test de dépistage Aptima HPV*	Test d'ADN viral du VPH	Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel						
		Indéterminé	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Positif	Positif	11	212	11	4	7	2	247
Positif	Négatif	7	59	0	1	0	1	68
Positif	Aucun résultat**	3	16	1	0	0	0	20
Négatif	Positif	10	170	8	2	1	0	191
Négatif	Négatif	15	313	9	1	0	0	338
Négatif	Aucun résultat**	0	0	0	1	0	0	1
Total		46	770	29	9	8	3***	865

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

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

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

Au total, 10 052 femmes présentaient un état pathologique non vérifié (y compris indéterminé) lors de l'évaluation initiale (Tableau 9). Parce 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 estimer le nombre de femmes atteintes de lésions qui aurait été identifié si toutes les femmes avaient subi une colposcopie. Les estimations des performances corrigées pour le biais de vérification et les estimations des performances non corrigées basées sur les 819 femmes présentant un état pathologique vérifié lors de l'évaluation initiale sont présentées.

Tableau 9 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans : Classification des femmes NILM évaluables d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et des 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 lors de l'évaluation initiale

Résultat du test de dépistage Aptima HPV*	ADN viral du HPV Test	Total femmes	État pathologique vérifié : \geq CIN2		État pathologique vérifié : \geq CIN3		État pathologique non vérifié Femmes avec un statut pathologique inconnu (% inconnu)
			Femmes atteintes (\geq CIN2)	Femmes non atteintes ($<$ CIN2)	Femmes atteintes (\geq CIN3)	Femmes non atteintes ($<$ CIN3)	
Positif	Positif	360	13	223	9	227	124 (34,4 %)
Positif	Négatif	150	2	59	1	60	89 (59,3 %)
Positif	Aucun résultat**	30	0	17	0	17	13 (43,3 %)
Négatif	Positif	306	3	178	1	180	125 (40,8 %)
Négatif	Négatif	9420	1	322	0	323	9 097 (96,6 %)
Négatif	Aucun résultat**	605	1	0	0	1	604 (99,8 %)
Total		10 871	20	799	11	808	10 052 (92,5 %)

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

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

La prévalence corrigée des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 chez les femmes avec un résultat cytologique NILM s'élevait respectivement à 0,9 % et 0,4 %. Les estimations corrigées des risques absolu et relatif pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 lors de l'évaluation initiale sont présentées dans le Tableau 10. Le risque relatif corrigé pour les lésions \geq CIN2 était de 8,1 (TI à 95 % : 2,3, 28,1), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le test de dépistage Aptima HPV avait 8,1 fois plus de probabilités d'avoir une lésion \geq CIN2 qu'une femme dont le résultat du test de dépistage Aptima HPV est négatif. Le risque relatif corrigé pour les lésions \geq CIN3 était de 34,5 (TI à 95 % (2,7, 443,3)). Les estimations non corrigées des risques absolu et relatif pour la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 lors de l'évaluation initiale sont présentées en détail dans le Tableau 11 et par tranche d'âge dans le Tableau 12.

Tableau 10 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH (Estimations corrigées pour le biais de vérification) lors de l'évaluation initiale

	Résultats du test de dépistage	Test de dépistage Aptima HPV		Test d'ADN viral du VPH	
		Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)	Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)
≥ CIN2	Positif	4,7 (2,9, 7,6)	8,1 (2,3, 28,1)	3,7 (2,3, 6,0)	7,3 (1,6, 33,4)
	Négatif	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Prévalence (%)	0,9		0,9	
≥ CIN3	Positif	3,3 (1,4, 7,6)	34,5 (2,7, 443,3)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,4)
	Négatif	0,1 (0,0, 1,6)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Prévalence (%)	0,4		0,4	

Tableau 11 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH (Estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

	Résultats du test de dépistage	Test de dépistage Aptima HPV N=819		Test d'ADN viral du VPH N=801*	
		Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)	Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)
≥ CIN2	Positif	4,8 (15/314) (3,4, 5,8)	4,8 (1,8, 13,1)	3,8 (16/417) (2,9, 4,4)	4,9 (1,4, 16,7)
	Négatif	1,0 (5/505) (0,4, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Prévalence (%)	2,4 (20/819)		2,4 (19/801)	
≥ CIN3	Positif	3,2 (10/314) (2,2, 3,7)	16,1 (2,1, 125)	2,4 (10/417) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,6)
	Négatif	0,2 (1/505) (0,0, 0,9)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Prévalence (%)	1,3 (11/819)		1,4 (11/801)	

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

Tableau 12 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH par tranche d'âge (Estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

	Âge	Résultats du test de dépistage	Test de dépistage Aptima HPV N=819		Test d'ADN viral du VPH N=801*	
			Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)	Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)
≥ CIN2	30 à 39 ans		N=384		N=377	
		Positif	4,8 (8/167) (2,1, 9,2)	10,4 (1,3, 82,3)	3,2 (7/216) (1,3, 6,6)	2,6 (0,5, 12,4)
		Négatif	0,5 (1/217) (0,0, 2,5)		1,2 (2/161) (0,2, 4,4)	
		Prévalence (%)	2,3 (9/384)		2,4 (9/377)	
	≥ 40 Années		N=435		N=424	
		Positif	4,8 (7/147) (1,9, 9,6)	3,4 (1,0, 11,5)	4,5 (9/201) (2,1, 8,3)	10,0 (1,3, 78,1)
		Négatif	1,4 (4/288) (0,4, 3,5)		0,4 (1/223) (0,0, 2,5)	
		Prévalence (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)	
≥ CIN3	30 à 39 ans		N=384		N=377	
		Positif	3,0 (5/167) (1,0, 6,8)	6,5 (0,8, 55,1)	2,3 (5/216) (0,8, 5,3)	3,7 (0,4, 31,6)
		Négatif	0,5 (1/217) (0,0, 2,5)		0,6 (1/161) (0,0, 3,4)	
		Prévalence (%)	1,6 (6/384)		1,6 (6/377)	
	≥ 40 Années		N=435		N=424	
		Positif	3,4 (5/147) (1,1, 7,8)	Non calculable	2,5 (5/201) (0,8, 5,7)	Non calculable
		Négatif	0,0 (0/288) (0,0, 1,3)		0,0 (0/223) (0,0, 1,6)	
		Prévalence (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)	

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

Les estimations des performances cliniques corrigées du test de dépistage Aptima HPV, notamment la sensibilité et la spécificité pour la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3, sont indiquées dans le Tableau 13, tout comme le sont les estimations pour le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché. Les estimations de performances cliniques non corrigées sont présentées dans le Tableau 14. Le test de dépistage Aptima HPV et le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché avaient des résultats de sensibilité similaires, tandis que la spécificité était significativement supérieure pour le test de dépistage Aptima HPV (TI à 95 % sans chevauchement). Les estimations des valeurs prédictives du test de dépistage Aptima HPV étaient cliniquement pertinentes et similaires aux estimations pour le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché. Les VPN étaient similaires à l'exception de la détection des lésions \geq CIN2, la valeur VPP pour le test de dépistage Aptima HPV était légèrement supérieure à celle du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché (4,7 % contre 3,7 %).

Tableau 13 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans : Performances du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH pour la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 (Estimations corrigées pour le biais de vérification) lors de l'évaluation initiale

	Performances	Test de dépistage Aptima HPV		Test d'ADN viral du VPH	
		Estimation	(TI à 95 %)	Estimation	(TI à 95 %)
\geq CIN2	Sensibilité (%)	31,0	(5,9, 56,1)	35,4	(3,8, 66,9)
	Spécificité (%)	95,2	(94,8, 95,6)	93,7	(93,2, 94,2)
	VPP (%)	4,7	(2,9, 7,6)	3,7	(2,3, 6,0)
	VPN (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Prévalence (%)	0,9		0,9	
\geq CIN3	Sensibilité (%)	61,5	(14,0, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Spécificité (%)	95,2	(94,8, 95,6)	93,6	(93,1, 94,1)
	VPP (%)	3,3	(1,4, 7,6)	2,3	(1,3, 4,1)
	VPN (%)	99,9	(98,4, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Prévalence (%)	0,4		0,4	

Tableau 14 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Performances du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 (Estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

	Performances	Test de dépistage Aptima HPV N=819		Test d'ADN viral du VPH N=801*	
		Estimation	(TI à 95 %)	Estimation	(TI à 95 %)
≥ CIN2	Sensibilité (%)	75,0 (15/20)	(53,1, 88,8)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Spécificité (%)	62,6 (500/799)	(59,2, 65,9)	48,7 (381/782)	(45,2, 52,2)
	VPP (%)	4,8 (15/314)	(3,4, 5,8)	3,8 (16/417)	(2,9, 4,4)
	VPN (%)	99,0 (500/505)	(98,1, 99,6)	99,2 (381/384)	(98,1, 99,8)
	Prévalence (%)	2,4 (20/819)		2,4 (19/801)	
≥ CIN3	Sensibilité (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Spécificité (%)	62,4 (504/808)	(59,0, 65,7)	48,5 (383/790)	(45,0, 52,0)
	VPP (%)	3,2 (10/314)	(2,2, 3,7)	2,4 (10/417)	(1,6, 2,7)
	VPN (%)	99,8 (504/505)	(99,1, 100)	99,7 (383/384)	(98,9, 100)
	Prévalence (%)	1,3 (11/819)		1,4 (11/801)	

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

La comparaison directe entre le test de dépistage Aptima HPV et le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché démontre une sensibilité similaire et une amélioration statistiquement significative de la spécificité du test de dépistage Aptima HPV par rapport au test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché dans la détection des lésions ≥ CIN2, tel qu'indiqué par les rapports des taux de vrais positifs et de faux positifs (Tableau 15 et Tableau 16, respectivement).

Tableau 15 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Rapport des taux de vrais positifs (test de dépistage Aptima HPV/test d'ADN viral du VPH) pour les femmes avec des lésions ≥ CIN 2 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

		Test d'ADN viral du VPH		Total
		Positif	Négatif	
Test de dépistage Aptima HPV	Positif	13	2	15 (78,9 %)
	Négatif	3	1	4
	Total	16 (84,2 %)	3	19
Rapport des taux de vrais positifs = 0,94 (15/16) (TI à 95 % : (0,67, 1,20))				

Tableau 16 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Rapport des taux de faux positifs (test de dépistage Aptima HPV/test d'ADN viral du VPH) pour les femmes avec des lésions <CIN2 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

		Test d'ADN viral du VPH		Total
		Positif	Négatif	
Test de dépistage Aptima HPV	Positif	223	59	282 (36,1 %)
	Négatif	178	322	500
	Total	401 (51,3 %)	381	782
Rapport des taux de faux positifs = 0,70 (282/401) (TI à 95 % : (0,64, 0,77))				

Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV après 3 ans de suivi

Les 10 854 femmes âgées de 30 ans et plus, présentant des résultats cytologiques de NILM et des résultats valides au test de dépistage Aptima HPV lors de l'évaluation initiale étaient admissibles à participer à la phase de suivi. Parmi les femmes sans lésion ≥ CIN2, 66,9 % (7 251/10 834) ont effectué une consultation de suivi avec frottis cervical au cours de la première année, 60,2 % (6 522/10 825) une consultation au cours de la deuxième année et 58,6 % (6 344/10 818) une consultation au cours de la troisième année. D'une manière générale, 58,8 % (6 380/10 854) des femmes ont participé à l'intégralité de l'étude (ces dernières présentaient des lésions ≥ CIN2 lors de l'évaluation initiale ou au cours du suivi, et/ou se sont soumises aux consultations exigées).

Sur les 10 854 femmes, 540 (5,0 %) ont obtenu des résultats positifs au test de dépistage Aptima HPV lors de l'évaluation initiale. Parmi ces 540 femmes, 263 (48,7 %) ont présenté un état pathologique sur 3 ans, soit positif, soit négatif, sur la base des résultats cytologiques ou colposcopiques de biopsie. Les 10 314 femmes restantes ont obtenu des résultats négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV lors de l'évaluation initiale. Sur ces 10 314 femmes, 5 943 (57,6 %) ont présenté un état pathologique sur 3 ans, soit positif, soit négatif. Sur 6 206 femmes avec un état pathologique sur 3 ans, 47 avaient des lésions ≥ CIN2, dont 23 avec des lésions ≥ CIN3; 6 159 femmes ont obtenu un résultat d'histologie normal/CIN1 d'après les diagnostics du Panel d'examen histologique consensuel. Les résultats initiaux de référence du test de dépistage Aptima HPV et du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché, ainsi que l'état pathologique sur 3 ans (y compris les évaluations initiales et de suivi) d'après les diagnostics du Panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Classification des femmes admissibles à participer à la phase de suivi d'après les résultats initiaux du test de dépistage Aptima HPV, les résultats initiaux du test d'ADN viral du VPH et l'état pathologique (lésions \geq CIN2, \geq CIN3 ou non vérifiées) établi lors des phases initiales et de suivi

Résultat du test de dépistage Aptima HPV	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)	Perdus au moment du suivi	Indéterminé*
Positif	Positif	360	22	154	15	161	165	19
Positif	Négatif	150	2	72	1	73	68	8
Positif	Aucun résultat**	30	2	11	1	12	14	3
Négatif	Positif	304	6	146	3	149	133	19
Négatif	Négatif	9 405	14	5 455	3	5 466	3 735	201
Négatif	Aucun résultat**	605	1	321	0	322	269	14
Total		10 854	47	6 159	23	6 183	4 384	264

*Femmes ayant obtenu des résultats d'analyses cytologiques anormaux pendant le suivi, mais pas de résultat au Panel d'examen histologique consensuel subséquent, et femmes avec des échantillons cytologiques inadéquats lors de leur dernière consultation. 174 femmes présentant un état pathologique indéterminé ont effectué le suivi en respectant le protocole

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

Les risques de maladie cumulés sur 3 ans (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3) reposent sur la méthode de Kaplan-Meier (analyse des tables de survie) et comprennent la détection de l'état pathologique lors de l'évaluation initiale et pendant le suivi. Les femmes montrant des signes de maladie (résultats cytologiques d'ASC-US ou plus graves), mais n'ayant obtenu aucun résultat au niveau du Panel d'examen histologique consensuel ont été incluses dans l'analyse réalisée par une méthode d'imputation multiple pour estimer le nombre de femmes atteintes de lésions qui auraient été identifiées si elles avaient subi une colposcopie.

Les estimations des risques absolu et relatif cumulés sur 3 ans pour la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 sont présentées dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Risques absolu et relatif cumulés sur 3 ans* de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH lors de l'évaluation initiale

	Résultats du test de dépistage	Test de dépistage Aptima HPV		Test d'ADN viral du VPH	
		Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)	Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)
≥ CIN2	Positif	7,39 (5,12, 10,59)	22,55 (12,68, 40,10)	6,42 (4,50, 9,13)	22,71 (12,19, 42,29)
	Négatif	0,33 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Prévalence (%)	0,68		0,68	
≥ CIN3	Positif	4,66 (2,94, 7,36)	44,12 (16,91, 115,10)	4,14 (2,62, 6,52)	51,33 (17,74, 148,55)
	Négatif	0,11 (0,04, 0,25)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Prévalence (%)	0,34		0,35	

*Les risques cumulés sur 3 ans corrigés en fonction des autres biais possibles étaient similaires aux risques figurant dans ce tableau. En raison des différences anticipées au niveau des risques obtenus après la première et la deuxième année pour les deux groupes de femmes participant à la phase de suivi (celles ayant subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale et celles n'ayant pas subi de colposcopie lors de l'évaluation initiale), seuls les risques cumulés sur 3 ans ont été rapportés pour ces deux groupes combinés.

Les prévalences cumulées sur 3 ans pour les lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 chez les femmes avec des résultats cytologiques de NILM lors de l'évaluation initiale étaient respectivement de 0,68 % et 0,34 %. Le risque relatif pour les lésions ≥ CIN2 était de 22,55 (TI à 95 % : 12,68, 40,10), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le test de dépistage Aptima HPV est 22,55 fois plus susceptible d'avoir une lésion ≥ CIN 2 qu'une femme dont le résultat du test de dépistage Aptima HPV était négatif. Le risque relatif pour les lésions ≥ CIN3 était de 44,12 (TI à 95 % : (16,91, 115,10).

Performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV avec prélèvement de spécimens cervicaux et transport de spécimens

Des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep correspondants et des échantillons prélevés avec la trousse CSCT Aptima ont été recueillis chez 735 patientes. Un millilitre (1,0 ml) de chaque spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep a été dilué dans 2,9 ml de milieu de transport de spécimens Aptima, et un seul réplicat a été testé avec le test de dépistage Aptima HPV sur le Tigris DTS System. Un seul réplicat de chaque spécimen prélevé avec la trousse CSCT a été également testé avec le test de dépistage Aptima HPV. Le pourcentage de concordance du test de dépistage Aptima HPV entre le spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep et le spécimen prélevé avec la trousse CSCT a été établi, et les résultats sont indiqués dans le Tableau 19.

Le pourcentage de concordance positive était de 95,9 % (TI à 95 % : 92,6-97,8); le pourcentage de concordance négative était de 95,5 % (TI à 95 % : 93,3-97,0); et la concordance globale était de 95,6 % (TI à 95 % : (93,9-96,9). Une forte corrélation a été observée entre les échantillons cytologiques en milieu liquide et ceux de la trousse de transport (kappa = 0,90).

Tableau 19 : Concordance globale des résultats du test de dépistage Aptima HPV obtenue avec les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep, et avec les spécimens prélevés avec la trousse de prélèvement et de transport pour spécimens cervicaux Aptima testés sur le Tigris DTS System

		Spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep		Total
		Positif	Négatif	
Spécimen de la trousse Aptima CSCT	Positif	234	22	256
	Négatif	10	469	479
	Total	244	491	735

Concordance positive = 95,9 % (92,6-97,8)

Concordance négative = 95,5 % (93,3-97,0)

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

Coefficient Kappa = 0,90

Seuil de détection au seuil clinique

Le seuil de détection (SdD) du seuil clinique est la concentration de l'ARN du VPH qui donne un résultat positif (supérieure au seuil clinique) 95 % du temps. Le SdD du test de dépistage Aptima HPV a été déterminé en testant des transcrits *in vitro* (TIV) pour les génotypes 14 à haut risque. 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 deux lots de réactifs pour un total de 60 répliqués. Les tests ont été exécutés sur une période de 12 jours, avec 1 à 12 séries réalisées par jour, chaque série comprenant 5 répliqués d'un génotype et d'une concentration donnés. Le seuil de détection à 95 % a été calculé par une analyse de régression Probit des résultats de positivité pour chaque panel de dilution.

L'analyse de régression Probit a montré que les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 58, 59 et 68 du VPH avaient des limites de détection à 95 % prévues inférieures à 100 copies/réaction, et que les types 51, 52, 56 et 66 avaient des limites de détection à 95 % prévues entre 100 et 300 copies.

Tableau 20 : Seuil de détection au seuil clinique du test de dépistage Aptima HPV

Cible	Seuil de détection* (TI à 95 %)
VPH 16	48,7 (36,6 - 72,2)
VPH 18	80,9 (60,4 - 118,4)
VPH 31	18,6 (14,2 - 27,3)
VPH 33	49,1 (37,0 - 71,3)
VPH 35	19,1 (14,2 - 29,1)
VPH 39	24,6 (19,1 - 34,4)
VPH 45	33,8 (25,7 - 49,4)
VPH 51	206,6 (157,5 - 297,7)
VPH 52	266,2 (205,5 - 373,8)
VPH 56	100,1 (81,9 - 129,9)
VPH 58	48,0 (37,3 - 68,7)
VPH 59	49,0 (36,4 - 75,9)
VPH 66	168,7 (129,6 - 241,1)
VPH 68	27,0 (20,3 - 40,1)

*Copies par réaction pour les transcrits in vitro

Précision du test de dépistage

La précision du test de dépistage Aptima HPV a été évaluée dans deux études utilisant le même panel de 20 échantillons. L'étude 1 a été menée dans 3 centres de test externes et l'étude 2 a été menée en interne. Le panel comprenait 10 échantillons positifs au VPH avec des concentrations égales ou supérieures au seuil de détection du test (positivité attendue : $\geq 95\%$), 4 échantillons positifs au VPH avec des concentrations inférieures au seuil de détection du test (positivité attendue : $> 0\%$ à $< 25\%$) et 6 échantillons négatifs au VPH. Les échantillons du panel positifs au VPH ont été préparés en ajoutant des transcrits d'ARN *in vitro* (TIV) au support de transport de spécimens (« STM » ou « Specimen Transport Medium ») ou à des cellules de culture infectées par le VPH (SiHa, HeLa, ME180 et MS751; ATCC, Manassas, Virginie, États-Unis), puis à la solution PreservCyt. Les échantillons du panel négatifs au VPH ont été préparés avec du STM ou des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep résiduels.

Dans l'étude 1, 2 opérateurs dans chacun des 3 centres de test (1 appareil par centre) ont réalisé 1 liste de travail du test Aptima HPV par jour, pendant 3 jours, pour 3 lots de réactifs. Chaque liste de travail contenait 3 réplicats de chacun des échantillons du panel de reproductibilité. Cent soixante-deux (162) tubes d'échantillon individuel ont été testés pour chaque échantillon du panel (3 sites x 1 appareil x 2 opérateurs x 3 lots x 3 listes de travail 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 21 (échantillons du panel avec des résultats positifs attendus) et dans le Tableau 22 (échantillons du panel avec des résultats négatifs attendus). La variabilité du S/CO d'analyte pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus est présentée dans le Tableau 22 pour l'étude 1 et dans le Tableau 23 pour l'étude 2.

La concordance positive pour les échantillons positifs du panel avec des concentrations égales ou supérieures au seuil de détection du test de dépistage qui variaient entre 95,1% et 100 % dans l'étude 1 et entre 93,2 % et 100 % dans l'étude 2 pour 9 des 10 échantillons du panel. Les échantillons positifs au VPH restants du panel donnaient une concordance de 77,2 % dans l'étude 1 et une concordance de 79,0 % dans l'étude 2, ce qui était plus faible que prévu, mais qui restait cohérent entre les 2 études. La concordance négative pour les échantillons négatifs du panel avec des concentrations inférieures au seuil de détection du test de dépistage qui variaient entre 78,8 % et 93,8 % dans l'étude 1 et entre 82,1 % et 95,7 % dans l'étude 2. La concordance avec les résultats attendus pour les échantillons négatifs au VPH du panel variait entre 96,9 % et 100 % dans l'étude 1 et entre 96,3 % et 100 % dans l'étude 2.

Tableau 21a : Études 1 et 2 portant sur la précision du test de test de dépistage Aptima HPV : Description du panel et concordance positive pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	Étude 1 (3 centres de test)	Étude 2 (1 centre de test)
	% de concordance positive : (TI à 95 %)	% de concordance positive : (TI à 95 %)
VPH 16 et VPH 18 TIV (100 copies)	100 (161/161) (97,7, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (3 cellules) et cellules HeLa (7,5 cellules)	100 (162/162) (97,7, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de VPH 18 (100 copies)	100 (162/162) (97,7, 100)	100 (160/160) (97,7, 100)
TIV de VPH 16 (100 copies)	100 (162/162) (97,7, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules MS751 (1 cellule)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)	96,9 (157/162) (93,0, 98,7)
Cellules ME180 (0,3 cellules)	95,1 (154/162) (90,6, 97,5)	93,2 (151/162) (88,3, 96,2)
TIV de VPH 18 (30 copies)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de VPH 16 (30 copies)	100 (162/162) (97,7, 100)	97,5 (158/162) (93,8, 99,0)
Cellules HeLa (2,5 cellules)	100 (162/162) (97,7, 100)	95,6 (152/159) (91,2, 97,9)
Cellules SiHa (1 cellule)*	77,2 (125/162) (70,1, 83,0)	79,0 (128/162) (72,1, 84,6)

TIV = Transcrit *in vitro* Le TIV a été ajouté ans un support de transport de spécimens (STM) et les cellules ont été ajoutées à la solution PreservCyt.

*Pourcentage de concordance positive attendu ~95 %; observé plus bas probablement en raison de la variabilité dans les techniques de fabrication de l'échantillon du panel.

Tableau 21b : Études 1 et 2 portant sur la précision du test de test de dépistage Aptima HPV : Description du panel et concordance négative pour les échantillons du panel avec des résultats négatifs attendus

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	Étude 1 (3 centres de test)	Étude 2 (1 centre de test)
	% de concordance négative : (TI à 95 %)	% de concordance négative : (TI à 95 %)
TIV de VPH 18 (1 copie)*	78,8 (126/160) (71,8, 84,4)	83,3 (135/162) (76,8, 88,3)
TIV de VPH 16 (1 copie)*	80,9 (131/162) (74,1, 86,2)	88,3 (143/162) (82,4, 92,4)
Cellules HeLa (0,05 cellules)*	79,0 (128/162) (72,1, 84,6)	82,1 (133/162) (75,5, 87,2)
Cellules SiHa (0,03 cellules)*	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)
Lot 1 de STM	100 (162/162) (97,7, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Lot 2 de STM	99,4 (160/161) (96,6, 99,9)	100 (162/162) (97,7, 100)
Lot 3 de STM	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Test groupé 1 ThinPrep	97,5 (158/162) (93,8, 99,0)	97,5 (158/162) (93,8, 99,0)
Test groupé 2 ThinPrep	96,9 (157/162) (93,0, 98,7)	96,3 (156/162) (92,2, 98,3)
Test groupé 3 ThinPrep	100 (162/162) (97,7, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)

TIV = Transcrit *in vitro*; STM = Support de transport de spécimens Le TIV a été ajouté ans un support de transport de spécimens (STM) et les cellules ont été ajoutées à la solution PreservCyt.

*Pourcentage de concordance négative attendu > 75 % et < 100 %.

Tableau 22 : Étude 1 portant sur la précision du test de test de dépistage Aptima HPV : Variabilité du signal pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	n	Moyenne S/CO	Entre les sites		Entre les opérateurs		Entre les lots		Entre les listes de travail		Au sein des listes de travail		Total	
			ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
TIV de VPH 16 et VPH 18 (100 copies)	161 [^]	23,43	0,10	0,4	0,10	0,4	0,94	4,0	0,00	0,0	1,64	7,0	1,89	8,1
Cellules SiHa (3 cellules) et cellules HeLa (7,5 cellules)	162	17,85	0,00	0,0	1,44	8,1	0,00	0,0	0,55	3,1	5,10	28,6	5,33	29,9
TIV de VPH 18 (100 copies)	162	11,82	0,00	0,0	0,00	0,0	0,76	6,4	0,10	0,9	1,19	10,1	1,42	12,0
TIV de VPH 16 (100 copies)	162	10,76	0,17	1,5	0,00	0,0	0,12	1,1	0,28	2,6	0,33	3,1	0,48	4,5
Cellules MS751 (1 cellule)	162	13,30	0,28	2,1	0,00	0,0	1,03	7,8	0,94	7,1	2,15	16,2	2,58	19,4
Cellules ME180 (0,3 cellules)	162	6,51	0,21	3,2	0,00	0,0	0,56	8,6	0,36	5,5	2,36	36,2	2,46	37,7
TIV de VPH 18 (30 copies)	162	9,00	0,66	7,3	0,00	0,0	0,65	7,2	0,75	8,3	2,28	25,3	2,57	28,5
TIV de VPH 16 (30 copies)	162	10,76	0,09	0,8	0,00	0,0	0,14	1,3	0,41	3,8	0,90	8,4	1,01	9,3
cellules HeLa (2,5 cellules)	162	12,36	0,00	0,0	0,41	3,3	0,39	3,1	0,00	0,0	2,28	18,4	2,35	19,0
Cellules SiHa (1 cellule)	162	7,47	0,27	3,7	0,97	13,0	0,00	0,0	0,00	0,0	4,75	63,6	4,85	65,0

CV = coefficient de variations; TIV = transcrit in vitro; ET = écart-type

[^]Un échantillon a produit un résultat non valide avec le test de dépistage Aptima HPV et n'a pas été inclus dans les analyses.

Remarque : En raison de certains facteurs, la variabilité peut être négative numériquement. Cela peut survenir si la variabilité, en raison de ces facteurs, est très petite. Dans ces cas, l'ET et le CV sont indiqués par un zéro (0).

Tableau 23 : Étude 2 portant sur la précision du test de test de dépistage Aptima HPV : Variabilité du signal pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	n	Moyenne S/CO	Entre les instruments		Entre les opérateurs		Entre les lots		Entre les listes de travail		Au sein des listes de travail		Total	
			ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
TIV de VPH 16 et VPH 18 (100 copies)	162	23,21	0,35	1,5	0,55	2,3	0,79	3,4	0,80	3,4	1,47	6,3	1,96	8,4
Cellules SiHa (3 cellules) et cellules HeLa (7,5 cellules)	162	18,62	0,00	0,0	1,74	9,3	0,00	0,0	3,46	18,6	3,72	20,0	5,37	28,9
TIV de VPH 18 (100 copies)	160 [^]	11,92	0,07	0,6	0,20	1,6	0,83	7,0	0,43	3,6	1,34	11,3	1,65	13,8
TIV de VPH 16 (100 copies)	162	10,83	0,00	0,0	0,14	1,3	0,00	0,0	0,24	2,2	0,66	6,1	0,72	6,6
Cellules MS751 (1 cellule)	162	13,63	0,00	0,0	0,58	4,3	0,00	0,0	2,50	18,4	2,07	15,2	3,30	24,2
Cellules ME180 (0,3 cellules)	162	5,81	0,00	0,0	0,63	10,8	0,54	9,4	2,15	36,9	1,73	29,7	2,88	49,5
TIV de VPH 18 (30 copies)	162	8,84	0,39	4,4	0,53	6,0	0,70	7,9	1,02	11,5	1,89	21,4	2,35	26,6
TIV de VPH 16 (30 copies)	162	10,50	0,00	0,0	0,13	1,3	0,21	2,0	1,57	14,9	1,18	11,2	1,98	18,8
cellules HeLa (2,5 cellules)	159 [^]	11,96	0,61	5,1	1,02	8,5	0,00	0,0	2,84	23,8	1,98	16,6	3,66	30,6
Cellules SiHa (1 cellule)	162	7,43	0,93	12,5	0,00	0,0	0,69	9,3	1,82	24,4	4,22	56,8	4,74	63,8

CV = coefficient de variations; TIV = transcrit in vitro; ET = écart-type

[^]Cinq échantillons ont produit des résultats non valides avec le test de dépistage Aptima HPV non valides (2 pour le TIV du VPH 18 (100 copies), 3 pour les cellules HeLa (2,5 cellules)) et n'ont pas été inclus dans les analyses.

Remarque : En raison de certains facteurs, la variabilité peut être négative numériquement. Cela peut survenir si la variabilité, en raison de ces facteurs, est très petite. Dans ces cas, l'ET et le CV sont indiqués par un zéro (0).

Une troisième étude a également été menée pour déterminer la précision intra-laboratoire en analysant un panel de 6 spécimens cytologiques cliniques groupés en milieu liquide ThinPrep. Six (6) groupes uniques de spécimens cytologiques négatifs au VPH résiduels en milieu liquide ThinPrep ont été préparés en guise de matrice; deux d'entre eux ont été testés en tant qu'échantillons négatifs au VPH du panel. Quatre (4) groupes uniques de spécimens cytologiques positifs au VPH en milieu liquide ThinPrep ont été utilisés pour préparer les échantillons faiblement positifs (n = 2) et fortement positifs (n = 2) du panel positif au VPH. Les concentrations des échantillons faiblement positifs du panel au VPH étaient à la limite de détection du test (positivité attendue : ≥ 95 %, déterminée pour chaque groupe individuel positif au VPH en testant des séries de dilutions des groupes). Les échantillons fortement positifs du panel avaient des concentrations supérieures de 1 à 2 journaux par rapport au seuil de détection estimé pour chaque groupe individuel positif au VPH (positivité attendue : 100 %). Chaque échantillon du panel a été transféré (1 ml) dans un tube de transfert Aptima contenant un support de transport de spécimens (« STM » ou « Specimen Transport Medium ») le jour du test. Les tests ont été réalisés en interne par 2 opérateurs utilisant 1 lot de réactifs et t3 appareils sur une période de 6 jours (3 jours pour chaque opérateur), en réalisant 2 séries par jour durant lesquels le panel était testé en double.

Les échantillons du panel sont décrits dans le Tableau 24, ainsi qu'un résumé de la concordance avec les résultats attendus pour chaque cible. La variabilité du S/CO d'analyte pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus est présentée dans le Tableau 25.

Tableau 24 : Étude 3 portant sur la précision du test de test de dépistage Aptima HPV : Les tests ont été exécutés Description du panel et concordance en pourcentage

Description du panel	% de correspondance (TI à 95 %)
Faiblement positif 1	98,6 (71/72) (92,5, 99,8)
Faiblement positif 2	100 (72/72) (94,9, 100)
Fortement positif 1	100 (72/72) (94,9, 100)
Fortement positif 2	100 (72/72) (94,9, 100)
Négatif 1	98,6 (71/72) (92,5, 99,8)
Négatif 2	94,4 (68/72) (86,6, 97,8)

Tableau 25 : Étude 3 portant sur la précision du test de test de dépistage Aptima HPV : Analyse du signal pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus

Description du panel	n	Moyenne S/CO	Entre les instruments		Entre les opérateurs		Entre les lots		Entre les listes de travail		Au sein des listes de travail		Total	
			ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
Faiblement positif 1	72	9,79	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	2,23	22,8	2,98	30,4	3,72	38,0
Faiblement positif 2	72	10,49	0,00	0,0	2,21	21,0	0,94	9,0	3,70	35,3	2,74	26,1	5,19	49,5
Fortement positif 1	72	22,70	1,28	5,6	0,00	0,0	0,10	0,5	3,03	13,3	3,71	16,4	4,96	21,9
Fortement positif 2	72	23,90	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	2,93	12,3	2,96	12,4	4,17	17,4

CV = coefficient de variations; ET = écart-type

Remarque : En raison de certains facteurs, la variabilité peut être négative numériquement. Cela peut survenir si la variabilité, en raison de ces facteurs, est très petite. Dans ces cas, l'ET et le CV sont indiqués par un zéro (0).

Réactivité croisée

La spécificité analytique du test de dépistage Aptima HPV a été évaluée en utilisant la solution PreservCyt diluée à 1:2,9 dans un support de transport de spécimens (STM) et ajoutée à des cultures bactériennes, de levure ou fongiques; ou à des cultures virales ou à des transcrits in vitro de VPH à faible risque. Les organismes et les concentrations testées sont identifiés dans le Tableau 26. 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. Une réactivité croisée a été observée avec les génotypes de VPH de faible risque 26, 67, 70 et 82, mais avec aucun autre organisme testé.

Tableau 26 : 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 ⁸ CFU/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Actinomyces israelii</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Micrococcus luteus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2 x 10 ⁷ CFU/ml
<i>Atopobium vaginae</i>	5 x 10 ⁷ CFU/ml	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Bacillus cereus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5 x 10 ⁷ CFU/ml
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Bacteriodes ureolyticus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Mycoplasma hominis</i>	5 x 10 ⁷ CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Bifidobacterium brevi</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> et <i>Chlamydia trachomatis</i>	2,5 x 10 ⁷ CFU/ml 2,3 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
<i>Campylobacter fetus-fetus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3,2 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Clostridium difficile</i>	6 x 10 ⁷ CFU/ml	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Providencia stuartii</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Ruminococcus productus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Finogoldia magna</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Serratia marcescens</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml		

Tableau 26 : Panel de spécificité analytique : Organismes et concentration sans réactivité croisée (suite)

Organisme	Test Concentration avec Aucune réactivité croisée	Organisme	Test Concentration avec Aucune réactivité croisée
Levure/protozoaires			
<i>Candida albicans</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 ⁷ cellules/ml
Virus			
Adénovirus 2	1 x 10 ⁷ vp/ml	Virus herpès simplex 1	2,5 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
Cytomégalovirus	5, 6 x 10 ² TCID ₅₀ /ml	Virus herpès simplex 2	5 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
Virus Epstein-Barr	4,3 x 10 ⁶ vp/ml	SV40	1,2 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
VIH-1	1,0 x 10 ⁶ copies/ml		
Génotypes du VPH non ciblés			
VPH 6	2,5 x 10 ⁶ copies/ml	VPH 61	2,5 x 10 ⁶ copies/ml
VPH 11	2,5 x 10 ⁶ copies/ml	VPH 67	1 copie/ml
VPH 26	2,5 copies/ml	VPH 69	2,5 x 10 ⁶ copies/ml
VPH 30	2,5 x 10 ⁶ copies/ml	VPH 70	1 copie/ml
VPH 34	2,5 x 10 ⁶ copies/ml	VPH 71	2,5 x 10 ⁶ copies/ml
VPH 42	2,5 x 10 ⁶ copies/ml	VPH 73	2,5 x 10 ⁶ copies/ml
VPH 43	2,5 x 10 ⁶ copies/ml	VPH 81	2,5 x 10 ⁶ copies/ml
VPH 44	2,5 x 10 ⁶ copies/ml	VPH 82	1 copie/ml
VPH 53	2,5 x 10 ⁶ copies/ml	VPH 85	2,5 x 10 ⁶ copies/ml
VPH 54	2,5 x 10 ⁶ copies/ml		

PV (VP) = particules virales CFU = unités formant colonies TCID₅₀ = dose infectant 50 % des cultures tissulaires

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

La sensibilité analytique du test de dépistage Aptima HPV en présence de micro-organismes a été évaluée avec le même panel décrit dans le Tableau 26, qui a également été enrichi avec une faible concentration de cellules SiHa infectées au VPH (1 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. Aucun des organismes testés n'a affecté la sensibilité du test de dépistage Aptima HPV.

Interférences

Les substances décrites dans le Tableau 27 ont été individuellement ajoutées à la solution PreservCyt, diluée à 1 % et 10 % V/V ou P/V dans du STM, puis testées avec le test de dépistage Aptima HPV. Toutes les substances ont été testées en la présence ou l'absence de cellules de culture infectées par VPH (SiHa, 3 cellules/réaction). Des interférences ont été observées avec deux des sept lubrifiants contenant du Polyquaternium 15, et avec un des cinq médicaments antifongiques contenant du tioconazole. Aucune interférence n'a été observée avec les autres substances testées.

Tableau 27 : Substances testées pour évaluer d'éventuelles interférences avec le test de dépistage Aptima HPV

Catégorie de produit	Marque ou type de produit	Concentration* testée la plus élevée n'ayant pas interféré avec les performances du test de dépistage*
Lubrifiant	Spray fraîcheur sensuelle « Sensual Mist » de marque KY	10 % V/V
	Gelée avec effet chaleur « Warming Jelly » de marque KY	10 % P/V
	Lubrifiant intime « Warming Liquid » de marque KY	10 % V/V
	Lubrifiant intime de marque CVS	10 % P/V
	Lotion de massage et lubrifiant intime avec effet chaleur dwe marque Target	10 % V/V
	Lubrifiant intime de marque Astroglide	0,3 % P/V (échantillon de test 0,075 % P/V)
	Liquide lubrifiant de marque Target	0,1 % V/V (échantillon de test 0,025 % V/V)
Spermicide	Contraceptif vaginal de marque Gynol II, formule originale	10 % P/V
	Contraceptif vaginal de marque Gynol II, formule extra forte	10 % P/V
	Mousse contraceptive vaginale de marque Delfen	10 % P/V
	Contraceptif vaginal de marque Encare	10 % P/V
	Contraceptif vaginal de marque Conceptrol	10 % P/V
Antifongiques/ Médicaments anti- démangeaisons	Vagisil Force maximale	10 % P/V
	Soin apaisant de marque Monistat	10 % P/V
	Combipack Monistat 3	10 % P/V
	Tioconazole de marque Target 1	0,3 % P/V (échantillon de test 0,075 % P/V)
	Miconazole de marque Target 3	10 % P/V
Acide acétique glacial	EMD M/N AX0073-11	10 % V/V
Sang complet	sang complet	10 % V/V

**Concentration dans le spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep; la concentration de l'échantillon de test est 1/4 de la concentration en raison du transfert de l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep dans le tube de transfert contenant le support de transport de spécimens (« STM » ou « Specimen Transport Medium »).

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.^{27, 28} 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.²⁹ Tel que déterminés par le test de dépistage Aptima HPV exécuté sur le Panther System, la prévalence des échantillons positifs pour l'ARNm du VPH observée dans cette étude clinique a été classée de manière globale, par tranche d'âge et centre de test. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 28 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 28 : Prévalence de l'ARNm du VPH à haut risque 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)
Tous	42,3 (404/956)	4,7 (512/10 860)
Tranche d'âge (années)		
21 à 29	60,0 (251/418)	S.O.
30 à 39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
≥ 40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
Centre de test		
1	41,5 (134/323)	3,7 (304/8286)
2	43,1 (137/318)	9,2 (118/1285)
3	42,2 (133/315)	7,0 (90/1289)

S.O. = sans objet

Plan de l'étude clinique portant sur le test de dépistage Aptima HPV avec les spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Le test de dépistage Aptima HPV 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.²⁹

Essai CLEAR – Évaluation initiale

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). L'essai CLEAR comportait une évaluation initiale de référence et une évaluation de suivi sur 3 ans. Les femmes ont été inscrites à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM dans le cadre d'un dépistage de routine du cancer du col de l'utérus. La population de l'étude ASC-US comprenait des femmes de 21 ans et plus, présentant des résultats cytologiques d'ASC-US, et la population de l'étude NILM incluait des femmes de 30 ans ou plus, présentant des résultats cytologiques de NILM. L'étude NILM a été conçue pour étayer la revendication de dépistage supplémentaire pour les femmes âgées de 30 ans et plus, parce que les femmes dans cette tranche d'âge avec des résultats cytologiques supérieurs à un résultat d'ASC-US devraient subir une colposcopie indépendamment de leur statut par rapport au VPH.²⁶

Des femmes provenant de 18 sites cliniques, principalement des cliniques d'obstétrique et de gynécologie, reflétant une vaste distribution géographique et une population diversifiée, ont été inscrites. Les femmes admissibles ont été affectées à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM en fonction de leur spécimen cytologique en milieu liquide ThinPrep de référence. Lors de l'évaluation initiale, des spécimens de suivi résiduels prélevés chez des femmes participant à l'étude ASC-US ou à l'étude NILM ont d'abord été testés avec le test de dépistage Aptima HPV sur le Tigris DTS System et le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché. Ces spécimens ont ensuite été archivés et conservés à -70 °C jusqu'à ce qu'elles soient testées avec le test de dépistage Aptima HPV sur le Tigris DTS System.

Lors de l'évaluation initiale de l'essai CLEAR (phase initiale), les femmes de l'étude ASC-US ont toutes été orientées vers une colposcopie, indépendamment des résultats de leur test 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 pavimonto-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 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 l'évaluation initiale. Les femmes sélectionnées aléatoirement dont les résultats étaient négatifs pour les deux tests étaient incluses pour effectuer une correction pour le biais de vérification avec des estimations des performances corrigées au moyen d'une méthode d'imputation multiple. Une biopsie par CEC a été réalisée chez chacune des femmes ayant subi la colposcopie. Des biopsies à l'emporte-pièce ont été obtenues uniquement sur les lésions visibles (méthode dirigée; 1 biopsie par lésion).

L'état pathologique a été déterminé par un panel d'examen histologique consensuel, fondé sur l'accord d'au moins 2 pathologistes experts. Les pathologistes experts ne connaissaient pas le statut des femmes en ce qui concerne le VPH. L'état cytologique leur était également inconnu, tout comme les diagnostics histologiques réalisés par chacun d'entre eux. Si les 3

pathologistes étaient tous en désaccord, ils examinaient tous les 3 les lames avec un microscope multitéte afin d'obtenir un consensus. 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 colposcopie, afin d'éviter tout biais.

Lors de l'évaluation initiale, les performances cliniques du test Aptima HPV 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 en fonction de l'état pathologique du col de l'utérus établi lors de cette évaluation. Les performances cliniques du test d'ADN du VPH disponible sur le marché ont également été établies à des fins de comparaison directe avec les résultats du test de dépistage Aptima HPV.

Essai CLEAR – Évaluation de suivi

Les femmes participant à l'étude NILM dans 14 sites cliniques étaient admissibles à participer à la phase de suivi de l'étude sur 3 ans si : i) elles avaient subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale et ne présentaient pas de lésion \geq CIN2 ou ii) elles n'avaient pas subi de colposcopie lors de l'évaluation initiale. La phase de suivi de l'étude consistait en plusieurs consultations annuelles. Lors de ces consultations, des échantillons de col utérin ont été prélevés chez chaque femme pour des analyses cytologiques, et certaines d'entre elles ont également subi un test de dépistage de VPH disponible sur le marché. Les femmes avec des résultats cytologiques d'ASC-US ou plus graves pendant la phase de suivi ont été orientées vers une colposcopie basée sur les mêmes procédures de biopsie et d'examen histologique que celles utilisées lors de l'évaluation initiale de l'étude NILM. Lors de la consultation de suivi, l'état pathologique du col de l'utérus était considéré « négatif » sur la base des résultats cytologiques de NILM ou, pour les femmes présentant des résultats d'analyses cytologiques anormaux, sur la base de résultats normaux ou CIN1 au Panel d'examen histologique consensuel. Lors de la phase de suivi, il a été considéré que les femmes avec une détection de lésions \geq CIN2 avaient effectué le suivi et qu'elles ne se sont pas présentées aux consultations ultérieures après la détection de lésions \geq CIN2. Lors de la phase de suivi, il a été considéré que les femmes ne présentant pas une détection de lésions \geq CIN2, mais qui s'étaient présentées à une consultation d'étude lors du suivi de la première année et/ou lors du suivi de la deuxième année, et qui s'étaient présentées à la consultation d'étude lors du suivi de l'année 3 avaient effectué le suivi.

L'objectif de l'étude de suivi était de comparer les risques cumulés sur 3 ans de développer une pathologie du col de l'utérus chez les femmes présentant des résultats positifs au test de dépistage Aptima HPV avec les risques cumulés sur 3 ans de développer une pathologie du col de l'utérus chez les femmes ayant obtenu des résultats négatifs au test de dépistage Aptima HPV lors de l'évaluation initiale. L'état pathologique du col de l'utérus sur 3 ans a été déterminé comme suit :

- État pathologique du col de l'utérus positif (\geq CIN2 et/ou \geq CIN3) – Femmes avec une détection de lésions \geq CIN2 lors de l'évaluation initiale ou du suivi.
- État pathologique du col de l'utérus négatif ($<$ CIN 2) – Femmes ayant effectué le suivi sans détection de lésions \geq CIN 2 et qui n'étaient pas considérées présenter un état pathologique du col de l'utérus « indéterminé ».
- État pathologique du col de l'utérus indéterminé – Femmes ayant obtenu des résultats d'analyses cytologiques anormaux pendant le suivi, mais pas de résultat au Panel d'examen histologique consensuel subséquent, ou femmes avec des échantillons cytologiques inadéquats lors de leur dernière consultation.
- Perdues au moment du suivi – Femmes n'ayant pas effectué le suivi et dont l'état pathologique du col de l'utérus n'était pas considéré comme « indéterminé ».

Les performances cliniques du test Aptima HPV sur le Panther System dans la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 ont été évaluées sur la base de l'état pathologique du col de l'utérus sur 3 ans.

Performances du test réalisé sur le Panther System

Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, 1 252 femmes âgées de 21 ans et plus, avec des résultats cytologiques d'ASC-US ont pris part à l'étude ASC-US, dont 294 femmes qui ont été retirées de l'étude. Les 958 autres femmes étaient admissibles aux tests sur le Panther System. Deux femmes avaient des échantillons qui manquaient, et 19 d'entre elles avaient un diagnostic pathologique indéterminé; toutes ont été exclues de l'analyse. Les 937 femmes évaluables restantes avaient 21 ans et plus avec des résultats cytologiques d'ASC-US, des résultats avec le test de dépistage Aptima HPV sur le Panther System ainsi qu'un état pathologique concluant. Quatre-vingt-onze (91) femmes avaient des lésions ≥ CIN2 et quarante-et-une (41) avaient des lésions ≥ CIN3. La prévalence des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 chez les femmes évaluables avec un résultat cytologique d'ASC-US s'élevait respectivement à 9,7 % et 4,4 %. Les résultats du test de dépistage Aptima HPV d'après les diagnostics du Panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le Tableau 29.

Tableau 29 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Résultats du test de dépistage Aptima HPV par rapport au diagnostic du Panel d'examen histologique consensuel

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

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

**19 patientes se sont rendues à la consultation pour la coloscopie, 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).

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

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

Les estimations des performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV, notamment la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN), dans la détection des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 basée sur l'analyse de toutes les biopsies et incluant uniquement les biopsies dirigées, sont indiquées dans le Tableau 30, tout comme le sont les estimations pour le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché.

Tableau 30 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Performances du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3

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

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

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

Lors de l'évaluation de toutes les biopsies, les estimations de la sensibilité clinique du test de dépistage Aptima HPV et du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché dans la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3, quand les deux résultats sont disponibles, étaient similaires (les différences des estimations de la sensibilité n'étaient pas statistiquement significatives). Pour les lésions \geq CIN2 la différence de sensibilité était de -4,5 % [TI à 95 % : -12,2%, 2,5%]. Les estimations de spécificité clinique du test de dépistage Aptima HPV pour la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 étaient plus élevées que celles du test d'ADN viral du VPH disponibles sur le marché (les différences dans les estimations de spécificité étaient statistiquement significatives). Pour les lésions \geq CIN2 la différence de spécificité était de 6,1 % (TI à 95 % : 4,2 %, 8,2 %). Les VPN étaient similaires à l'exception de la détection des lésions \geq CIN2, la valeur VPP pour le test de dépistage Aptima HPV était légèrement supérieure à celle du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché (19,3 % contre 18,8 %).

Parmi les 91 cas de lésions \geq CIN2, 60 (65,9 %) ont été identifiés dans le cadre de biopsies dirigées et 31 (34,1 %) ont été identifiés à partir de biopsies aléatoires et/ou par CEC (c.-à-d. par biopsie non dirigée). Ces résultats sont comparables à ceux publiés dans les études lors desquelles environ 25 % à 40 % des cas de lésions \geq CIN2 ont été identifiés uniquement à partir de biopsies aléatoires et/ou par CEC.^{30, 31} En déterminant l'état pathologique en utilisant exclusivement des biopsies dirigées (en présumant que les femmes sans biopsie dirigée présentaient des résultats histologiques normaux en raison de l'absence de lésion visible), les prévalences des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 étaient respectivement de 6,4 % et 3,1 %. Les estimations de la sensibilité clinique dans la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 étaient plus élevées pour les deux tests en utilisant uniquement les biopsies dirigées par rapport aux estimations calculées en utilisant toutes les biopsies. Pour les deux tests de dépistage, la spécificité clinique utilisant uniquement les biopsies dirigées était similaire à la spécificité obtenue en incluant toutes les biopsies. Par conséquent, lorsque seules les biopsies dirigées sont utilisées, la spécificité du test de dépistage Aptima HPV est significativement supérieure à celle du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché.

Les estimations des performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV et du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché sont indiquées par tranche d'âge dans le Tableau 31 et le Tableau 32 (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 respectivement, basé sur l'analyse de toutes les biopsies).

Tableau 31 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Performance du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN2 par tranche d'âge

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

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

Tableau 32 : Population ASC-US ≥ 21 ans : Performance du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN3 par tranche d'âge

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

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

Le risque absolu de maladie (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3, selon l'analyse de toutes les biopsies) d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et le risque relatif de maladie pour les résultats positifs versus négatifs du test de dépistage Aptima HPV sont présentés dans le Tableau 33, tout comme le sont les estimations pour le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché. Le risque relatif de \geq CIN2 était de 7,4 (TI à 95 % : 4,3, 13,0), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le test de dépistage Aptima HPV avait 7,4 fois plus de probabilités d'avoir une lésion \geq CIN2 qu'une femme dont le résultat du test de dépistage Aptima HPV était négatif. Le risque relatif de \geq CIN3 était de 12,5 (TI à 95 % : (4,5, 34,9).

Tableau 33 : Population ASC-US \geq 21 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH

	Résultats du test de dépistage	Test de dépistage Aptima HPV N=937		Test d'ADN viral du VPH N=863*	
		Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)	Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)
\geq CIN2	Positif	19,3 (77/398) (17,3, 21,2)	7,4 (4,3, 13,0)	18,8 (79/421) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Négatif	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Prévalence (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
\geq CIN3	Positif	9,3 (37/398) (8,0, 10,3)	12,5 (4,5, 34,9)	8,6 (36/421) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Négatif	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Prévalence (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	

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

Les estimations des risques absolu et relatif de maladie (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3, selon l'analyse de toutes les biopsies), d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché, sont indiquées par tranche d'âge dans le Tableau 34.

Tableau 34 : Population ASC-US \geq 21 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH par tranche d'âge

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

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

Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep lors de l'évaluation initiale

Au total, 11 644 femmes avec des résultats cytologiques de NILM ont pris part à l'étude NILM, dont 773 ont été retirées de l'étude. Les 10 871 autres femmes étaient admissibles aux tests sur le Panther System. Les échantillons de onze femmes ont été perdus et ces dernières ont été exclues de l'évaluation initiale du test de dépistage Aptima HPV exécuté sur le Panther System. Les 10 860 femmes évaluables restantes étaient âgées de 30 ans et plus avec des résultats cytologiques de NILM et des résultats du test de dépistage Aptima HPV sur le Panther System. Sur les 512 femmes ayant obtenu des résultats positifs au test de dépistage Aptima HPV sur le Panther System, 284 ont subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale. Sur les 10 348 femmes ayant obtenu des résultats négatifs au test de dépistage Aptima HPV, 580 ont subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale. Vingt (20) femmes présentaient des lésions ≥ CIN2 et onze (11) des lésions ≥ CIN3; 798 femmes présentaient un résultat d'histologie Normal/CIN1; 46 femmes présentaient un état pathologique indéterminé. Les résultats du test de dépistage Aptima HPV sur le Panther System d'après les diagnostics du Panel d'examen histologique consensuel lors de l'évaluation initiale sont présentés dans le Tableau 35.

Tableau 35 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH par le Panel d'examen histologique consensuel lors de l'évaluation

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

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

**46 patientes se sont rendues à la consultation pour la colposcopie, mais un diagnostic n'a pas pu être établi pour les raisons suivantes : spécimens de biopsie déterminés comme inadéquats (n=29), aucune biopsie prélevée (n=15) et lames de biopsie perdues (n=2).

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

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

Au total, 10 042 femmes présentaient un état pathologique non vérifié (y compris indéterminé) lors de l'évaluation initiale (Tableau 36). Parce que seules des femmes sélectionnées aléatoirement et présentant des résultats négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV sur le Tigris DTS System et le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché soient orientées vers une coloscopie, la proportion de femmes présentant un état pathologique non vérifié était élevée (96,6 %) dans ce groupe. Pour corriger ce biais de vérification, une méthode d'imputation multiple a été utilisée pour estimer le nombre de femmes atteintes de lésions qui aurait été identifié si toutes les femmes avaient subi une coloscopie. Les estimations des performances corrigées pour le biais de vérification et les estimations des performances non corrigées, basées sur les 818 femmes avec un état pathologique vérifié, sont présentées.

Tableau 36 : 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 et des résultats des tests d'ADN viral du VPH, l'état de la maladie (≥ CIN2 et ≥ CIN3) et l'état de vérification de la maladie

Aptima HPV Résultats du test de dépistage*		ADN viral du HPV Test	Total femmes	État pathologique vérifié : ≥ CIN2		État pathologique vérifié : ≥ CIN3		État pathologique non vérifié
Panther System	Tigris DTS System			Femmes atteintes (≥ CIN2)	Femmes non atteintes (< CIN2)	Femmes atteintes (≥ CIN3)	Femmes non atteintes (< CIN3)	Femmes avec un statut pathologique inconnu (% inconnu)
Positif	Positif	Positif	313	13	189	9	193	111 (35,5 %)
Positif	Positif	Négatif	37	1	18	1	18	18 (48,6 %)
Positif	Positif	Aucun résultat**	22	0	13	0	13	9 (40,9 %)
Positif	Négatif	Positif	70	0	34	0	34	36 (51,4 %)
Positif	Négatif	Négatif	60	0	1	0	1	59 (98,3 %)
Positif	Négatif	Aucun résultat**	10	0	0	0	0	10 (100 %)
Négatif	Positif	Positif	46	0	33	0	33	13 (28,3 %)
Négatif	Positif	Négatif	113	1	41	0	42	71 (62,8 %)
Négatif	Positif	Aucun résultat**	8	0	4	0	4	4 (50,0 %)
Négatif	Négatif	Positif	236	3	144	1	146	89 (37,7 %)
Négatif	Négatif	Négatif	9 354	1	321	0	322	9 032 (96,6 %)
Négatif	Négatif	Aucun résultat**	591	1	0	0	1	590 (99,8 %)
Total			10 860	20	798	11	807	10 042 (92,5 %)

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

**631 femmes ayant des résultats avec le test de dépistage Aptima HPV ne disposaient pas de résultats de test d'ADN viral du HPV, principalement en raison d'un volume insuffisant du spécimen cytotologique.

La prévalence corrigée des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 chez les femmes avec un résultat cytologique NILM s'élevait respectivement à 0,9 % et 0,4 %. Les estimations corrigées des risques absolu et relatif pour la détection des lésions \geq CIN 2 et \geq CIN 3 lors de l'évaluation initiale sont présentées dans le Tableau 37. Le risque relatif corrigé pour les lésions \geq CIN2 était de 7,5 (TI à 95 % 2.1, 26.3), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le test de dépistage Aptima HPV avait 7,5 fois plus de probabilités d'avoir une lésion \geq CIN2 qu'une femme dont le résultat du test de dépistage Aptima HPV est négatif. Le risque relatif corrigé pour les lésions \geq CIN3 était de 24.9 (TI à 95 % (2,0, 307,0). Les estimations non corrigées des risques absolu et relatif pour la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 lors de l'évaluation initiale sont présentées en détail dans le Tableau 38 et par tranche d'âge dans le Tableau 39.

Tableau 37 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH (Estimations corrigées pour le biais de vérification lors de l'évaluation initiale)

	Résultats du test de dépistage	Test de dépistage Aptima HPV		Test d'ADN viral du VPH	
		Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)	Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)
\geq CIN2	Positif	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Négatif	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Prévalence (%)	0,9		0,9	
\geq CIN3	Positif	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Négatif	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Prévalence (%)	0,4		0,4	

Tableau 38 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH (Estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

	Résultats du test de dépistage	Test de dépistage Aptima HPV N=818		Test d'ADN viral du VPH N=800*	
		Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)	Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)
\geq CIN2	Positif	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	4,8 (1,9, 12,3)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Négatif	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Prévalence (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
\geq CIN3	Positif	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	20,4 (2,6, 159)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Négatif	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Prévalence (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

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

Tableau 39 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Risques absolu et relatif de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH par tranche d'âge (Estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

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

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

Les estimations des performances cliniques corrigées du test dépistage Aptima HPV, notamment la sensibilité et la spécificité pour la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3, sont indiquées lors de l'évaluation initiale dans le Tableau 40, tout comme le sont les estimations pour le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché. Les estimations de performances cliniques non corrigées sont présentées dans le Tableau 41. Le test de dépistage Aptima HPV et le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché avaient des résultats de sensibilité similaires, tandis que la spécificité était significativement supérieure pour le test de dépistage Aptima HPV (TI à 95 % sans chevauchement). Les estimations des valeurs prédictives du test de dépistage Aptima HPV étaient cliniquement pertinentes et similaires aux estimations pour le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché. Les VPN étaient similaires à l'exception de la détection des lésions \geq CIN2, la valeur VPP pour le test de dépistage Aptima HPV était légèrement supérieure à celle du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché (4,5 % contre 3,7 %).

Tableau 40 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans : Performances du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH pour la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 (Estimations corrigées pour le biais de vérification) lors de l'évaluation initiale

	Performances	Test de dépistage Aptima HPV		Test d'ADN viral du VPH	
		Estimation	(TI à 95 %)	Estimation	(TI à 95 %)
\geq CIN2	Sensibilité (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Spécificité (%)	95,5	(95,1, 95,9)	93,7	(93,2, 94,2)
	VPP (%)	4,5	(2,7, 7,4)	3,7	(2,3, 6,1)
	VPN (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Prévalence (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
\geq CIN3	Sensibilité (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Spécificité (%)	95,4	(95,0, 95,8)	93,6	(93,1, 94,1)
	VPP (%)	3,0	(1,6, 5,5)	2,3	(1,3, 4,1)
	VPN (%)	99,9	(98,3, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Prévalence (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

Tableau 41 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Performances du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH pour la détection des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 (Estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

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

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

La comparaison directe entre le test de dépistage Aptima HPV exécuté sur le Panther System et le test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché démontre une sensibilité similaire et une amélioration statistiquement significative de la spécificité du test de dépistage Aptima HPV par rapport au test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché dans la détection des lésions ≥ CIN2, tel qu'indiqué par les rapports des taux de vrais positifs et de faux positifs (Tableau 42 et Tableau 43, respectivement).

Tableau 42 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Rapport des taux de vrais positifs (test de dépistage Aptima HPV/test d'ADN viral du VPH) pour les femmes avec des lésions ≥ CIN 2 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

		Test d'ADN viral du VPH		Total
		Positif	Négatif	
Test de dépistage Aptima HPV	Positif	13	1	14 (73,7 %)
	Négatif	3	2	5
	Total	16 (84,2 %)	3	19
Rapport des taux de vrais positifs = 0,88 (14/16) (TI à 95 % : (0,65, 1,10))				

Tableau 43 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans : Rapport des taux de faux positifs (test de dépistage Aptima HPV/test d'ADN viral du VPH) pour les femmes avec des lésions $<$ CIN2 (estimations non corrigées) lors de l'évaluation initiale

		Test d'ADN viral du VPH		Total
		Positif	Négatif	
Test de dépistage Aptima HPV	Positif	223	19	242 (31,0 %)
	Négatif	177	362	539
	Total	400 (51,2 %)	381	781
Rapport des taux de faux positifs = 0,61 (242/400) (TI à 95 % : (0,55, 0,66))				

Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) \geq 30 ans : Performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV sur le Panther System après 3 ans de suivi

10 843 femmes âgées de 30 ans et plus ont participé à l'étude, qui présentaient des résultats cytologiques de NILM et des résultats valides au test de dépistage Aptima HPV sur le Panther System lors de l'évaluation initiale étaient admissibles à participer à la phase de suivi Parmi les femmes sans lésion \geq CIN2, 67,0 % (7 247/10 823) ont effectué une consultation de suivi avec frottis cervical au cours de la première année, 60,3 % (6 517/10 814) une consultation au cours de la deuxième année et 58,7 % (6 339/10 807) une consultation au cours de la troisième année. D'une manière générale, 58,8 % (6 375/10 843) des femmes ont participé à l'intégralité de l'étude (ces dernières présentaient des lésions \geq CIN2 lors de l'évaluation initiale ou au cours du suivi, et/ou se sont soumises aux consultations exigées).

Sur les 10 843 femmes évaluables, 511 (4,7 %) ont obtenu des résultats positifs au test de dépistage Aptima HPV sur le Panther System lors de l'évaluation initiale. Parmi ces 511 femmes, 255 (49,9 %) ont présenté un état pathologique sur 3 ans, soit positif, soit négatif, sur la base des résultats cytologiques ou colposcopiques de biopsie Les 10 332 femmes restantes ont obtenu des résultats négatifs avec le test de dépistage Aptima HPV sur le Panther System lors de l'évaluation initiale. Sur ces 10 332 femmes, 5 946 (57,5 %) ont présenté un état pathologique sur 3 ans, soit positif, soit négatif. Sur 6 201 femmes avec un état pathologique sur 3 ans, 47 avaient des lésions \geq CIN2, dont 23 avec des lésions \geq CIN3; 6 154 femmes ont obtenu un résultat d'histologie normal/CIN1 d'après les diagnostics du Panel d'examen histologique consensuel. Les résultats initiaux de référence du test de dépistage Aptima HPV exécuté sur le Panther System et du test d'ADN viral du VPH disponible sur le marché, ainsi que l'état pathologique sur 3 ans (y compris les évaluations initiales et de suivi) d'après les diagnostics du Panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le Tableau 44.

Tableau 44 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Classification des femmes admissibles à participer à la phase de suivi d'après les résultats initiaux du test de dépistage Aptima HPV, les résultats initiaux du test d'ADN viral du VPH et l'état pathologique (lésions \geq CIN2, \geq CIN3 ou non vérifiées) établi lors des phases initiales et de suivi

Résultat du test de dépistage Aptima HPV	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)	Perdues au moment du suivi	Indéterminé*
Positif	Positif	382	23	171	16	178	167	21
Positif	Négatif	97	1	48	1	48	44	4
Positif	Aucun résultat**	32	2	10	1	11	17	3
Négatif	Positif	281	5	129	2	132	130	17
Négatif	Négatif	9 452	15	5 476	3	5 488	3 756	205
Négatif	Aucun résultat**	599	1	320	0	321	264	14
Total		10 843	47	6 154	23	6 178	4 378	264

*Femmes ayant obtenu des résultats d'analyses cytologiques anormaux pendant le suivi, mais pas de résultat au Panel d'examen histologique consensuel subséquent, et femmes avec des échantillons cytologiques inadéquats lors de leur dernière consultation. 174 femmes présentant un état pathologique indéterminé ont effectué leur consultation de suivi en respectant le protocole

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

Les risques de maladie cumulés sur 3 ans (lésions \geq CIN2 et \geq CIN3) reposent sur la méthode de Kaplan-Meier (analyse des tables de survie) et comprennent la détection de l'état pathologique lors de l'évaluation initiale et pendant le suivi. Les femmes montrant des signes de maladie (résultats cytologiques d'ASC-US ou plus graves), mais n'ayant obtenu aucun résultat au niveau du Panel d'examen histologique consensuel ont été incluses dans l'analyse réalisée par une méthode d'imputation multiple pour estimer le nombre de femmes atteintes de lésions qui auraient été identifiées si elles avaient subi une colposcopie.

Les estimations des risques absolu et relatif cumulés sur 3 ans pour la détection des lésions \geq CIN2 et \geq CIN3 sont présentées dans le Tableau 45.

Tableau 45 : Population NILM (Négative aux lésions intra-épithéliales ou malignes) ≥ 30 ans : Risques absolu et relatif cumulés sur 3 ans* de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du test de dépistage Aptima HPV et d'un test d'ADN viral du VPH lors de l'évaluation initiale

	Résultats du test de dépistage	Test de dépistage Aptima HPV		Test d'ADN viral du VPH	
		Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)	Risque absolu (TI à 95 %)	Risque relatif (TI à 95 %)
≥ CIN2	Positif	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Négatif	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Prévalence (%)	0,68		0,68	
≥ CIN3	Positif	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Négatif	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Prévalence (%)	0,34		0,35	

*Les risques cumulés sur 3 ans corrigés en fonction des autres biais possibles étaient similaires aux risques figurant dans ce tableau. En raison des différences anticipées au niveau des risques obtenus après la première et la deuxième année pour les deux groupes de femmes participant à la phase de suivi (celles ayant subi une colposcopie lors de l'évaluation initiale et celles n'ayant pas subi de colposcopie lors de l'évaluation initiale), seuls les risques cumulés sur 3 ans ont été rapportés pour ces deux groupes combinés.

Les prévalences cumulatives sur 3 ans pour les lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 chez les femmes avec des résultats cytologiques de NILM lors de l'évaluation initiale étaient respectivement de 0,68 % et 0,34 %. Le risque relatif de ≥CIN2 était de 24,45 (TI à 95 % : 13,85, 43,15), indiquant qu'une femme dont le résultat était positif avec le test de dépistage Aptima HPV sur le Panther System est 24,45 fois plus susceptible d'avoir une lésion ≥ CIN 2 qu'une femme dont le résultat du test de dépistage Aptima HPV était négatif. Le risque relatif de ≥ CIN3 était de 57,11 (TI à 95 % : (21,09, 154,62).

Performances cliniques du test de dépistage Aptima HPV avec prélèvement de spécimens cervicaux et transport de spécimens

Des spécimens cliniques avec un résultat positif au VPH à haut risque et des spécimens cliniques avec un résultat au VPH à haut risque prélevés à la fois dans des populations de dépistage (consultation de routine) et d'aiguillage (consultation pour colposcopie) avec la trousse Aptima CSCT ont été testés avec le test de dépistage Aptima HPV sur le Panther System et le Tigris DTS System en utilisant deux lots de réactifs. La concordance entre le Panther System et le Tigris DTS System pour les spécimens prélevés avec la trousse CSCT est présentée dans le Tableau 46 et le Tableau 47, respectivement.

Pour les spécimens prélevés avec la trousse CSCT, la concordance globale entre le Panther System et le Tigris DTS System était de > 98 %, telle qu'indiquée dans le Tableau 46. Sur les 632 spécimens cliniques testés, 69 se voyaient diagnostiquer une infection CIN2+ et 38 une infection CIN3+. La sensibilité du test de dépistage Aptima HPV pour la détection de l'infection CIN2+ était de 97,1% (TI à 95 % 90,0 % à 99,2 %) sur le Panther System et 98,6 % (TI à 95 % : 92,2-99,7) sur le Tigris DTS System. La sensibilité pour la détection de l'infection CIN3+ était de 100 % (TI : 90,8 % à 100 %) sur le Panther System et le Tigris DTS System.

Tableau 46 : Concordance des résultats du test de dépistage Aptima HPV à partir de spécimens prélevés avec la trousse CSCT testés sur le Panther System et le Tigris DTS System.

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

Concordance globale = 98,1 % (TI de 96,7-98,9)

Concordance positive = 98,2 % (TI de 96,6-99,0)

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

Seuil de détection au seuil clinique

Le seuil de détection (SdD) du seuil clinique est la concentration de l'ARN du VPH qui donne un résultat positif (supérieure au seuil clinique) 95 % du temps. Le SdD du test de dépistage Aptima HPV a été déterminé en testant des transcrits *in vitro* (TIV) pour les génotypes 14 à haut risque. 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 deux lots de réactifs pour un total de 60 répliqués. Les tests ont été exécutés sur une période de 14 jours, avec 1 à 12 séries réalisées par jour, chaque série comprenant 5 répliqués d'un génotype et d'une concentration donnés. Le seuil de détection à 95 % a été calculé par une analyse de régression Probit des résultats de positivité pour chaque panel de dilution.

Les résultats de l'analyse Probit dans le Tableau 47 montrent que les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 et 68 du VPH avaient des limites de détection à 95 % inférieures à 100 copies/réaction, et que les types 52, 58 et 66 avaient des limites de détection à 95 % entre 100 et 500 copies/réaction. Les quatre lignées cellulaires testées avaient des limites de détection à 95 % inférieures à 1 cellule/réaction.

Tableau 47 : Seuil de détection au seuil clinique du test de dépistage Aptima HPV

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

*Copies par réaction pour les transcrits in vitro

Précision du test de dépistage

La précision du test de dépistage Aptima HPV a été évaluée dans deux études utilisant le même panel de 20 échantillons. L'étude 1 a été menée dans 3 centres, 2 externes et 1 interne, et l'étude 2 a été menée en interne. Le panel comprenait 13 échantillons positifs au VPH avec des concentrations égales ou supérieures au seuil de détection du test (positivité attendue : ≥ 95 %), 3 échantillons positifs au VPH 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 ont été préparés en ajoutant des transcrits d'ARN *in vitro* (TIV) dans de la solution PreservCyt diluée avec du support de transport de spécimens (« STM » ou « Specimen Transport Medium ») ou des cellules de culture infectées par le VPH (SiHa, HeLa et MS751; ATCC, Manassas, Virginie, États-Unis) dans des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatifs dilués avec un support de transport de spécimens (STM). Les échantillons du panel négatifs au VPH ont été préparés avec de la solution PreservCyt ou avec des spécimens cytologiques en milieu liquide ThinPrep négatifs dilués avec un support de transport de spécimens (STM).

Dans l'étude 1, 2 opérateurs dans chacun des 3 centres de test (1 appareil par centre) ont réalisé 2 listes de travail du test Aptima HPV par jour (1 avec chaque lot de réactif), sur 3 jours. 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 listes de travail x 3 réplicats). Dans l'étude 2, le test a été mené en interne pendant 13 jours, avec un total de 162 réactions testées pour chaque échantillon du panel (1 site x 3 appareils x 3 opérateurs x 3 lots x 2 listes de travail x 3 réplicats).

Les échantillons du panel sont décrits dans le Tableau 48a (échantillons du panel avec des résultats positifs attendus) et dans le Tableau 48b (échantillons du panel avec des résultats négatifs attendus). La variabilité du S/CO d'analyte pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus est présentée dans le Tableau 49 pour l'étude 1 et dans le Tableau 50 pour l'étude 2.

Tableau 48a : Études 1 et 2 portant sur la précision du test de test de dépistage Aptima HPV : Description du panel et concordance positive pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus

Description du panel (copies ou cellules/ réaction)	Étude 1 (3 centres de test)	Étude 2 (1 centre de test)
	% de concordance positive : (TI à 95 %)	% de concordance positive : (TI à 95 %)
Échantillon clinique 1 fortement positif au VPH	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 fortement positif au VPH	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de VPH 16 (1830 copies)	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (161/161) (97,1, 100)
TIV de VPH 18 (1550 copies)	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 faiblement positif au VPH	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)
Échantillon clinique 2 faiblement positif au VPH	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)
Échantillon clinique 3 faiblement positif au VPH	100 (108/108) (96,6, 100)	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)
Échantillon clinique 4 faiblement positif au VPH	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
TIV de VPH 16 (183 copies)	100 (102/102) (96,4, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
TIV de VPH 18 (155 copies)	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (159/159) (97,6, 100)
Cellules MS751 (0,63 cellules)	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules HeLa (0,35 cellules)	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (0,90 cellules)	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)

TIV = Transcrit in vitro

*Pourcentage de concordance positive attendu ~95 %; observé plus bas probablement en raison de la variabilité dans les techniques de fabrication de l'échantillon du panel.

Tableau 48b : Études 1 et 2 portant sur la précision du test de test de dépistage Aptima HPV : Description du panel et concordance négative pour les échantillons du panel avec des résultats négatifs attendus

Description du panel (copies ou cellules/ réaction)	Étude 1 (3 centres de test)	Étude 2 (1 centre de test)
	% de concordance négative : (TI à 95 %)	% de concordance négative : (TI à 95 %)
Cellules MS751 (0,005 cellules)	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)
Cellules SiHa (0,008 cellules)	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)
Cellules HeLa (0,02 cellules)	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)
Échantillon clinique 1 négatif au VPH	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 négatif au VPH	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	100 (162/162) (97,7, 100)
Soluté 1 PreservCyt	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
Soluté 2 PreservCyt	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (161/161) (97,7, 100)

*Pourcentage de concordance négative attendu > 75 % et < 100 %.

Tableau 49 : Étude 1 portant sur la précision du test de test de dépistage Aptima HPV : Variabilité du signal pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	n	Moyenne S/CO	Entre les instruments		Entre les opérateurs		Entre les lots		Entre les listes de travail		Au sein des listes de travail		Total	
			ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
Fortement positif au VPH Échantillon clinique 1	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
Fortement positif au VPH Échantillon clinique 2	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
TIV de VPH 16 (1830 copies)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
TIV de VPH 18 (1550 copies)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
Faiblement positif au VPH Échantillon clinique 1	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
Faiblement positif au VPH Échantillon clinique 2	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
Faiblement positif au VPH Échantillon clinique 3	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
Faiblement positif au VPH Échantillon clinique 4	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
TIV de VPH 16 (183 copies)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
TIV de VPH 18 (155 copies)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
Cellules MS751 (0,63 cellules)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
Cellules HeLa (0,35 cellules)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
Cellules SiHa (0,90 cellules)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

*Douze échantillons ont produit des résultats non valides avec le test de dépistage Aptima HPV (1 pour l'échantillon clinique 1 fortement positif au VPH, 1 pour l'échantillon clinique 2 fortement positif au VPH, 1 pour le TIV du VPH 16 (1 830 copies), 1 pour le TIV du VPH 18 (1 550 copies), 1 pour l'échantillon clinique 1 faiblement positif au VPH, 6 pour le TIV du VPH 16 (183 copies), et 1 pour les cellules SiHa (0,90 cellule)).

CV = coefficient de variations; TIV = transcrit in vitro; ET = écart-type

Remarque : En raison de certains facteurs, la variabilité peut être négative numériquement. Cela peut survenir si la variabilité, en raison de ces facteurs, est très petite. Dans ces cas, l'ET et le CV sont indiqués par un zéro (0).

Tableau 50 : Étude 2 portant sur la précision du test de test de dépistage Aptima HPV : Variabilité du signal pour les échantillons du panel avec des résultats positifs attendus

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	n	Moyenne S/CO	Entre les instruments		Entre les opérateurs		Entre les lots		Entre les listes de travail		Au sein des listes de travail		Total	
			ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
Fortement positif au VPH Échantillon clinique 1	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
Fortement positif au VPH Échantillon clinique 2	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
TIV de VPH 16 (1830 copies)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
TIV de VPH 18 (1550 copies)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
Faiblement positif au VPH Échantillon clinique 1	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
Faiblement positif au VPH Échantillon clinique 2	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
Faiblement positif au VPH Échantillon clinique 3	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
Faiblement positif au VPH Échantillon clinique 4	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
TIV de VPH 16 (183 copies)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
TIV de VPH 18 (155 copies)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
Cellules MS751 (0,63 cellules)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
Cellules HeLa (0,35 cellules)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
Cellules SiHa (0,90 cellules)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

*Six échantillons ont produit des résultats non valides avec le test dépistage Aptima HPV (1 pour l'échantillon clinique 1 fortement positif au VPH, 1 pour le TIV de VPH 16 (1 830 copies), 1 pour l'échantillon clinique 3 faiblement positif au VPH, 3 pour le TIV de VPH 18 (155 copies)).

CV = coefficient de variations; TIV = transcrit in vitro; ET = écart-type

Remarque : En raison de certains facteurs, la variabilité peut être négative numériquement. Cela peut survenir si la variabilité, en raison de ces facteurs, est très petite. Dans ces cas, l'ET et le CV sont indiqués par un zéro (0).

Réactivité croisée

Les tests de substances à réaction-croisée potentielle avec le test de dépistage Aptima ont été réalisés à l'aide du Tigris DTS System. Consultez *Réactivité croisée* (Tableau 26) de la section du Tigris DTS System pour voir les résultats.

Interférences

Les tests de substances potentiellement interférentes avec le test de dépistage Aptima ont été réalisés à l'aide du Tigris DTS System. Consultez *Interférences* (Tableau 27) 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., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford.** 2010. 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, n/a. 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. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. (*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. **Baseman J.G., et L.A. Koutsky.** 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. (*L'épidémiologie des infections à papillomavirus humain.*) J Clin Virol. **32 Suppl 1**:S16-24.
11. **Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al.** Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: (*Test à base d'ARN messenger pour la détection du virus du papillome humain pour le diagnostic virus du cancer du col de l'utérus:*) the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010; 20(8):1411-4.
12. **Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al.** Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. (*Le test de dépistage mRNA Aptima HPV E6/E7 est aussi sensible que le test de dépistage Hybrid Capture 2, mais plus spécifique pour détecter les lésions précancéreuses et un cancer du col de l'utéro.*) Journal of Clinical Microbiology. 2011; 49(2):557-64.
13. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerath L, Zerath J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al.** Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. (*Évaluation de tests à base d'ARN et d'ADN pour les types oncogènes du virus du papillome humain (VPH) avec cytologie en phase liquide dans le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus: Étude FASE.*) International Journal of Cancer Journal international du cancer. 2011;129:691-701.
14. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerath L, Zerath J-C, Syrjänen K, Smith JS.** Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). (*Évaluation des risques et impact clinique de la cytologie en phase liquide, des tests à base d'ARN et de ARNm pour les types oncogènes du virus du papillome humain (VPH) et du test d'ARNm dans le dépistage primaire du cancer du col utérin (Étude FASE).*) Gynecologic Oncology. (*Oncologie gynécologique.*) 2012;125:175-80.
15. **Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al.** Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. (*DDépistage primaire et triage du cancer du col de l'utérus au moyen d'un test de dépistage du virus du papillome humain à ARNm et d'une inspection visuelle.*) International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2013;23(3):513-8.
16. **Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al.** Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. (*Comparaison de la performance de six tests de dépistage du virus du papillome humain lors du dépistage au sein de la population.*) British Journal of Cancer. 2013;108:908-13.
17. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lyng E.** A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. (*Un défi de taille : tests de dépistage du virus du papillome humain et cytologie dans le dépistage primaire du col de l'utérus chez les femmes de moins de 30 ans.*) European Journal of Cancer. 2015;51:1456-66.

18. **Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al.** The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. (*Le test de dépistage Aptima HPV répond aux critères cliniques et de reproductibilité transversaux des lignes directrices internationales pour les prescriptions en matière de tests de papillomavirus humain relativement au dépistage du cancer du col de l'utérus.*) Journal of Clinical Microbiology. 2013;51(11):3653-7.
19. **Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlaberg R.** High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. (*Détection et génotypage du VPH à haut risque par le biais du test de dépistage Aptima HPV en utilisant des échantillons cervicaux.*) Journal of Virological Methods. 2015;221:95-9.
20. **Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al.** Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. (*Comparaison directe du test de dépistage du virus du papillome humain (VPH) d'Aptima, basé sur le RNA368, et du test de dépistage du VPH Hybrid Capture 2 basé sur l'ADN 2 dans une population de dépistage systématique de femmes âgées de 30 à 60 ans en Allemagne.*) Journal of Clinical Microbiology. 2015;53:2509-16.
21. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. (*Tests de dépistage du virus du papillome humain et cytologie dans le dépistage primaire du col de l'utérus chez les femmes âgées de 30 ans et plus.*) PLoS One. 2016 Jan 20;11(1):e0147326.
22. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lyng E.** A daunting challenge: (*Un défi de taille :*) Human Papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30years. (*Tests de dépistage du virus du papillome humain et cytologie dans le dépistage primaire du col de l'utérus chez les femmes de moins de 30 ans.*) Eur J Cancer. 2015 Jul;51(11):1456-66.
23. **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.
24. **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.
25. **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.
26. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ et Solomon D.** 2007. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer 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.*) Am J Obstet Gynecol 197 (4); 346-355.
27. **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.
28. **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.
29. **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.
30. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** 2004. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. (*Biopsie guidée par colposcopie, biopsie cervicale aléatoire et curetage endocervical dans le diagnostic de la néoplasie intra-épithéliale cervicale II ou pire.*) Am J Obstet Gynecol. **191**:430-434.
31. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** 2006. Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. (*L'inflation de la sensibilité des tests de dépistage du cancer du col de l'utérus secondaire à l'erreur corrélée en colposcopie.*) J Low Genit Tract Dis. **10**(1):5-9
32. **Lachenbruch, P. A. et Lynch, C. J.** 1998. Assessing screening tests: extensions of McNemar's test. (*Évaluation des tests de dépistage : extensions du test de McNemar.*) Statist. Med., **17**: 2207-2217.



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

Soutien à la clientèle : +1 800-422-9892
customersupport@hologic.com

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

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

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

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-18573-2201 Rév. 001

2020-11