

Xpert® EV

REF GXEV-100N-10

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®] and Xpert[®] are trademarks of Cepheid.

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © 2007-2023 Cepheid. All rights reserved.

Déclarations sur les marques de commerce, les brevets et le droit d'auteur

Cepheid[®], le logo Cepheid, GeneXpert[®] et Xpert[®] sont des marques de commerce de Cepheid.

Windows[®] est une marque de commerce de Microsoft Corporation.

L'ACHAT DE CE PRODUIT CONCÈDE À L'ACHETEUR LE DROIT NON TRANSFÉRABLE DE L'UTILISER CONFORMÉMENT À CETTE NOTICE. AUCUN AUTRE DROIT N'EST CONCÉDÉ QUE CE SOIT EXPRESSÉMENT, DE FAÇON IMPLICITE OU PAR PRÉCLUSION. DE PLUS, AUCUN DROIT DE REVENTE N'EST CONCÉDÉ AVEC L'ACHAT DE CE PRODUIT.

Copyright © 2007-2023 Cepheid. Tous droits réservés.

Xpert[®] EV

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.



1 Nom de marque déposée

Xpert[®] EV

2 Nom commun ou usuel

Test Xpert EV

3 Utilisation prévue

Le test Cepheid[®] Xpert EV est une réaction en chaîne de la polymérase après transcription inverse (RT-PCR) qui utilise le système GeneXpert[®] Dx pour la détection qualitative présomptive de l'ARN de l'entérovirus (EV) dans des échantillons de liquide céphalorachidien (LCR) provenant de personnes présentant des signes et des symptômes de méningite. Ce test, ensemble avec d'autres résultats biologiques et cliniques, peut être utilisé comme une aide dans le diagnostic en laboratoire de l'infection à entérovirus chez les patients présentant une suspicion clinique de méningite ou de méningoencéphalite. Les caractéristiques de performance du test n'ont pas été établies pour les patients immunocompromis ou immunosupprimés.

Attention



Les résultats obtenus avec le test Xpert EV doivent être utilisés uniquement comme complément aux observations cliniques et aux autres informations à la disposition du médecin. Les résultats Xpert EV positifs ne permettent pas d'exclure d'autres causes de la méningite, notamment les bactéries, les mycobactéries, d'autres virus (p. ex., virus de la famille herpès, arbovirus, virus des oreillons, etc.) et les champignons.

4 Résumé et description

Le test Cepheid[®] Xpert EV est une réaction en chaîne de la polymérase après transcription inverse (RT-PCR) et est utilisé pour détecter l'ARN des entérovirus dans des échantillons de liquide céphalorachidien (LCR). L'entérovirus se situe dans une classe taxonomique de virus comprenant les poliovirus, les coxsackievirus, les échovirus et les entérovirus³. Les entérovirus sont responsables de nombreuses infections variées et se propagent le plus souvent par contact direct avec les sécrétions respiratoires d'une personne infectée¹. Les symptômes fréquents sont la fièvre, les maux de tête intenses, la raideur du cou, la douleur oculaire provoquée par une lumière vive, la somnolence ou la confusion et les nausées et les vomissements. Chez les nourrissons, les symptômes comprennent la fièvre, la nervosité ou l'irritabilité, la difficulté à se réveiller ou la perte d'appétit¹. Si la majorité des infections sont asymptomatiques ou provoquent des maladies fébriles mineures, elles entraînent souvent une hospitalisation, notamment chez les nourrissons et les enfants. Les entérovirus sont responsables d'environ 90 % des cas de méningite virale² et ils sont la cause la plus fréquente de méningite aux États-Unis, avec 30 000 à 50 000 hospitalisations estimées par an³. La méningite entérovirale se rétablit en général spontanément en 7 à 10 jours. Cependant, les méningites d'origine non virale, telles que les méningites bactériennes, peuvent être graves et entraîner une invalidité, voire la mort, si elles ne sont pas traitées rapidement. Les méningites sont donc à prendre très au sérieux¹.

Un test pour détecter les entérovirus pourrait aider les médecins, conjointement avec les observations et autres données cliniques, à identifier les patients atteints de méningite entérovirale et faciliter leur prise en charge⁴.

5 Principe de la procédure

Le système GeneXpert Dx automatise et intègre la purification des échantillons, l'amplification de l'acide nucléique et la détection de la séquence cible dans des échantillons simples ou complexes, par tests de PCR en temps réel et de RT-PCR. Le système se compose d'un instrument, d'un ordinateur personnel et d'un logiciel préinstallé pour l'exécution des tests sur les échantillons prélevés et l'affichage des résultats. Le système requiert l'utilisation de cartouches GeneXpert[®] jetables à usage unique Xpert qui contiennent les réactifs PCR et hébergent la procédure PCR. La contamination croisée entre les échantillons est éliminée, car les cartouches sont indépendantes. Pour obtenir une description complète du système, consulter le *manuel d'utilisation du système GeneXpert Dx[®]*.

Le test Xpert EV est conçu pour détecter l'ARN des entérovirus (EV) (région non traduite [UTR] à l'extrémité 5' du génome de l'entérovirus entre les nucléotides 452 et 596) dans des échantillons de LCR. Le test comprend les réactifs, les amorces et les sondes pour la détection simultanée de l'acide nucléique de la cible d'EV et du contrôle du traitement de l'échantillon/contrôle interne (CTE/CI). Le test comprend le CTE/CI pour vérifier le traitement adéquat du virus cible et pour surveiller la présence d'inhibiteurs dans le test de RT-PCR afin d'éviter un résultat faussement négatif. (Noter que dans le logiciel du système GeneXpert® Dx, « CIC » est le nom du CTE/CI.) Le test comprend également un contrôle de vérification de la sonde pour vérifier la réhydratation du réactif, l'intégrité de la sonde et le remplissage du tube réactionnel dans la cartouche.

Pour exécuter un test, l'échantillon de LCR et quatre réactifs sont transférés dans les chambres désignées de la cartouche Xpert EV. Le système GeneXpert Dx réalise la préparation de l'échantillon en lysant le virus et le CTE (pseudovirus à ARN encapsulé), en liant l'ARN à la matrice de capture et en éluant l'ARN. L'ARN est mélangé aux réactifs RT déshydratés et est transféré dans le tube réactionnel pour la préparation de l'ADNc. L'ADNc est ensuite mélangé avec les réactifs PCR déshydratés et est transféré dans le tube réactionnel pour la PCR en temps réel et la détection. Les amorces et la sonde d'EV amplifient et détectent une partie consensuelle de la région non traduite (UTR) à l'extrémité 5' de l'entérovirus. Le test dure environ 2,5 heures.

6 Réactifs

6.1 Matériel fourni



Le kit de test Xpert EV (GXEV-100N-10) contient suffisamment de réactifs pour traiter 10 échantillons. Le kit contient les éléments suivants :

Cartouches Xpert EV avec tubes réactionnels intégrés	10 cartouches par kit
• Bille 1, Bille 2, Bille 3, Bille 4, Bille 5 (lyophilisées)	1 de chaque par cartouche
Réactif de fixation (éthanol) (1)	10 x 1 ml
Réactif de lavage (2)	10 x 3,2 ml
Réactif d'éluion (3)	10 x 2,0 ml
Réactif de lyse (thiocyanate de guanidinium) (4)	10 x 300 µl
CD	1 par kit
• Fichier de définition du test (Assay Definition File, ADF)	
• Instructions pour l'importation du fichier ADF dans le logiciel GeneXpert	
• Mode d'emploi (notice d'utilisation)	

Remarque

Les fiches de données de sécurité (FDS) sont disponibles à l'adresse www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com sous l'onglet **ASSISTANCE (SUPPORT)**.

Remarque

La sérum-albumine bovine (bovine serum albumin, BSA) des billes de ce produit a été produite et fabriquée à partir de plasma bovin provenant exclusivement des États-Unis. Les animaux n'ont pas été alimentés par des protéines de ruminant ou d'autres protéines animales ; ils ont subi avec succès les analyses ante- et post-mortem. Pendant la fabrication, le produit n'a été mélangé à aucun autre produit d'origine animale.

7 Conservation et manipulation

- Conserver les cartouches et les réactifs du test Xpert EV à une température comprise entre 2 °C et 28 °C.
- Ne pas ouvrir une cartouche avant d'être prêt à effectuer le test.
- Utiliser la cartouche et les réactifs dans les 30 minutes qui suivent l'ouverture de l'emballage.
- Ne pas utiliser les cartouches ou les réactifs après leur date d'expiration.
- Ne pas utiliser des réactifs visiblement troubles ou ayant changé de couleur.



8 Matériel requis mais non fourni

- Système GeneXpert Dx (le numéro de référence varie en fonction de la configuration) : instrument GeneXpert, ordinateur, lecteur de codes-barres et manuel d'utilisation
- Imprimante : si une imprimante est nécessaire, contacter le représentant commercial de Cepheid pour convenir de l'achat d'une imprimante recommandée.

- Pipette de 200 µl
- Embouts stériles de pipette de 200 µl

9 Avertissements et mises en garde

- Réservé à un usage de diagnostic *in vitro*.
- Ne pas substituer les réactifs Xpert EV par d'autres réactifs.
- Ne pas ouvrir le couvercle de la cartouche Xpert EV, sauf pour l'ajout de l'échantillon et des réactifs.
- Ne pas charger une cartouche Xpert EV qui est tombée ou qui a été secouée après avoir introduit l'échantillon et les réactifs.
- Ne pas charger une cartouche dont un tube réactionnel est endommagé.
- Ne pas ouvrir les cartouches Xpert EV usagées.
-  • Ne pas réutiliser des cartouches Xpert EV usagées.
- Ne pas congeler et décongeler plus de deux fois les échantillons.
- Ne pas utiliser des échantillons ayant été centrifugés.
-  • Le réactif de lyse contient du thiocyanate de guanidinium qui peut former des composés très réactifs lorsqu'ils sont mélangés à l'eau de Javel. En cas de renversement de liquide contenant ce réactif, nettoyer la zone avec un détergent de laboratoire et de l'eau.
-  • Traiter tous les échantillons biologiques, y compris les cartouches usagées, comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des agents infectieux. Tous les échantillons biologiques doivent être traités en utilisant les précautions standard. Les Centers for Disease Control and Prevention (Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies)⁵ et le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et de laboratoire)⁶ tiennent à disposition des directives concernant la manipulation des échantillons.
- Les échantillons biologiques, les dispositifs de transfert et les cartouches usagées doivent être considérés capables de transmettre des agents infectieux exigeant des précautions standard. Suivre les consignes environnementales d'élimination des déchets établies par l'établissement pour l'élimination appropriée des cartouches usagées et des réactifs non utilisés. Ces matériaux peuvent présenter des caractéristiques de déchets chimiques dangereux exigeant des procédures d'élimination spécifiques au niveau national ou régional. En l'absence de directives claires de la réglementation nationale ou régionale sur l'élimination appropriée, les échantillons biologiques et les cartouches usagées doivent être éliminés conformément aux directives de manipulation et d'élimination des déchets médicaux de l'OMS [Organisation mondiale de la Santé].

10 Risques chimiques^{7,8}

- Pictogramme de danger SGH ONU :   
- Mention d'avertissement : DANGER
- **Mentions de danger SGH ONU**
 - Liquide et vapeur très inflammables
 - Nocif en cas d'ingestion
 - Provoque une irritation cutanée
 - Provoque une sévère irritation des yeux
 - Nocif en cas d'ingestion
 - Peut provoquer de la somnolence ou des vertiges
 - Susceptible de causer des anomalies génétiques
 - Toxique pour la vie aquatique
 - Nocif pour la vie aquatique avec des effets durables
- **Conseils de prudence SGH ONU**
 - **Prévention**
 - Se procurer les instructions spéciales avant utilisation.
 - Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité.
 - Éviter de respirer brouillards, vapeurs et/ou aérosols.

- Se laver soigneusement après manipulation.
- Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit.
- Utiliser seulement à l'extérieur ou dans un endroit bien aéré.
- Éviter le rejet dans l'environnement.
- Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.
- Utiliser l'équipement de protection individuel requis.
- **Réponse**
 - EN CAS D'INHALATION : transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer.
 - Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.
 - EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon.
 - Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.
 - Traitement spécifique, voir les instructions supplémentaires de premiers secours.
 - En cas d'irritation cutanée : consulter un médecin.
 - 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.
 - Si l'irritation oculaire persiste : consulter un médecin.
 - EN CAS D'INGESTION : appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.
 - Rincer la bouche.
 - EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée : consulter un médecin.
- **Stockage/Mise au rebut**
 - Entreposer dans un endroit bien aéré. Maintenir le récipient fermé de manière étanche.
 - Garder sous clef.
 - Éliminer le contenu et/ou le récipient conformément aux réglementations locales, régionales, nationales, et/ou internationales.

11 Collecte, transport et conservation des échantillons

Collecter le LCR dans un récipient stérile et le transporter au laboratoire conformément aux procédures standard de l'établissement. Conserver les échantillons entre 2 °C et 8 °C jusqu'à l'analyse ou congeler les échantillons si le test n'est pas effectué dans les 72 heures qui suivent la collecte. Ne pas congeler et décongeler plus de deux fois les échantillons. Il n'est pas recommandé de centrifuger l'échantillon.

12 Procédure

12.1 Préparation de la cartouche

Pour ajouter l'échantillon et les réactifs à la cartouche (Figure 1) :

1. Sortir une cartouche et les réactifs de l'emballage.
2. Ouvrir l'ampoule de réactif de fixation (1) en tournant et en cassant le capuchon.
3. Insérer l'extrémité de l'ampoule de réactif de fixation (1) dans la chambre de la cartouche 1 et presser l'ampoule jusqu'à ce que tout le contenu soit vidé.
4. Ouvrir l'ampoule de réactif de lavage (2) en tournant et en cassant le capuchon.
5. Insérer l'extrémité de l'ampoule de réactif de fixation (2) dans la chambre de la cartouche 2 et presser l'ampoule jusqu'à ce que tout le contenu soit vidé.
6. Ouvrir l'ampoule de réactif d'éluion (3) en tournant et en cassant le capuchon.
7. Insérer l'extrémité de l'ampoule de réactif d'éluion (3) dans la chambre de la cartouche 3 et presser l'ampoule jusqu'à ce que tout le contenu soit vidé.

8. En utilisant la pipette de 200 µl, ajouter 140 µl du réactif de lyse (4) dans la chambre 4S de la cartouche. Éliminer le flacon de réactif de lyse (4).
9. En utilisant la pipette de 200 µl, ajouter 140 µl de l'échantillon dans la chambre 4S de la cartouche. Afin de prévenir la formation de grosses bulles d'air, veiller à tenir l'extrémité de la pipette en haut de la chambre et distribuer lentement l'échantillon.
10. Fermer le couvercle de la cartouche.

Important

S'assurer de charger la cartouche dans l'instrument GeneXpert Dx et de démarrer le test dans les 30 minutes qui suivent l'ajout des réactifs.

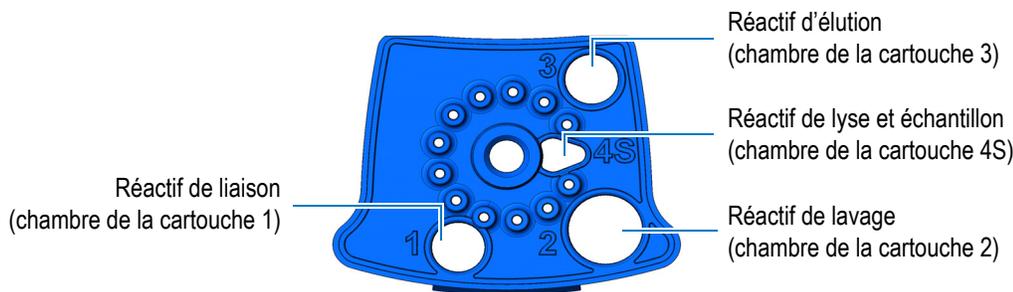


Figure 1. Cartouche Xpert EV (vue de dessus)

12.2 Démarrage du test

Remarque

Avant de démarrer le test, s'assurer que la définition du test Xpert EV est importée dans le logiciel (voir les instructions fournies avec le CD du test). Contacter le service d'assistance technique de Cepheid pour obtenir le CD du test Xpert EV.

Cette section énumère les étapes de base pour l'exécution du test. Pour des instructions détaillées, consulter le *manuel d'utilisation du système GeneXpert Dx*.

1. Allumer l'ordinateur puis l'instrument GeneXpert Dx.
2. Sur le bureau Windows®, double-cliquer sur l'icône de raccourci GeneXpert Dx.
3. Se connecter au logiciel du système GeneXpert Dx en entrant le nom d'utilisateur et le mot de passe.
4. Dans la fenêtre du système GeneXpert Dx, cliquer sur **Créer un test (Create Test)**. La boîte de dialogue Lire le code-barres de la cartouche (Scan Cartridge Barcode) apparaît.
5. Lire le code-barres sur la cartouche Xpert EV. La fenêtre Créer un test (Create Test) s'affiche. Grâce aux informations du code-barres, le logiciel remplit automatiquement les cases des champs suivants : Sélectionner un test (Select Assay), N° du lot (Reagent Lot ID), Numéro de série de la cartouche (Cartridge S/N) et Date d'expiration (Expiration Date).
6. Dans la case N° Id de l'échantillon (Sample ID), lire ou saisir le n° d'identification de l'échantillon. S'assurer de saisir le bon numéro d'identification de l'échantillon. Le N° Id de l'échantillon est associé aux résultats du test et indiqué dans la fenêtre Afficher les résultats (View Results) ainsi que dans tous les rapports.
7. Cliquer sur **Démarrer le test (Start Test)**. Dans la boîte de dialogue qui s'affiche, saisir le mot de passe.
8. Ouvrir la porte du module de l'instrument avec le voyant vert clignotant et charger la cartouche.
9. Fermer la porte du module. S'assurer que le voyant vert est fixe.
10. Lorsque le test est terminé, le voyant du module de l'instrument s'éteint.
11. Attendre que le système déverrouille la porte du module avant de l'ouvrir et de retirer la cartouche.
12. Suivre les directives de sécurité du laboratoire pour l'élimination de la cartouche.

13 Affichage et impression des résultats

Pour des instructions détaillées sur l'affichage et l'impression des résultats, consulter le *manuel d'utilisation du système GeneXpert Dx*.

14 Contrôle qualité

CONTROL

Les exigences de contrôle qualité doivent être suivies conformément aux réglementations ou aux exigences d'accréditation au niveau local, régional et/ou national et aux procédures normalisées de contrôle qualité du laboratoire.

Chaque test comprend deux contrôles internes pour valider le test : le contrôle du traitement de l'échantillon/contrôle interne et la vérification de la sonde. Les échantillons du test sont contrôlés selon les procédures suivantes :

- **Contrôle du traitement de l'échantillon/contrôle interne (CTE/CI)**—Le CTE/CI est un pseudovirus à ARN encapsulé sous la forme d'une bille déshydratée qui est inclus dans chaque cartouche. Le CTE/CI vérifie la lyse adéquate de l'EV cible et le traitement de l'échantillon, et détecte une interférence avec le test.
Il est mélangé avec l'échantillon pour contrôler le traitement adéquat de l'échantillon et surveiller l'intégrité du test RT-PCR. Le CTE/CI est réussi s'il répond aux critères d'acceptation validés. Noter que dans le logiciel du système GeneXpert Dx, « CIC » est le nom du CTE/CI.
- **Vérification de la sonde**—Avant le début de la réaction PCR, le système effectue une vérification de la sonde sur la cible d'EV et sur le CTE/CI pour confirmer la réhydratation des billes de réactif et le remplissage des tubes réactionnels. Chaque vérification de la sonde est réussie si elle répond aux critères d'acceptation validés.
- **Contrôles externes**—Des contrôles externes doivent être utilisés pour la formation, les épreuves de compétence et le CQ externe du système GeneXpert Dx. Les contrôles externes doivent être utilisés conformément aux organismes d'accréditation locaux, régionaux ou nationaux, le cas échéant. Les contrôles externes peuvent être préparés en diluant la souche Bozek de coxsackievirus A9 ou la souche C.G. de coxsackievirus A6 (Gdula) avec du LCR de patient connu pour être négatif ou du LCR synthétique (p. ex., SeraCare Life Sciences Inc. n° de référence HSP-515) à une concentration d'environ 10 à 1 000 DICT₅₀/ml, ce qui donne une plage de C_t d'EV de 32 à 35 avec le test Xpert EV.

15 Interprétation des résultats

Les résultats sont disponibles dans la fenêtre Afficher les résultats (View Results) du système GeneXpert Dx. Cette section décrit les résultats possibles.

Remarque

La fenêtre Afficher les résultats (View Results) du système GeneXpert Dx affiche le CTE/CI sous CIC dans la colonne Nom de l'analyte (Analyte Name).

Attention



Les résultats obtenus avec le test Xpert EV doivent être utilisés uniquement comme complément aux observations cliniques et aux autres informations à la disposition du médecin. Les résultats Xpert EV positifs ne permettent pas d'exclure d'autres causes de la méningite, notamment les bactéries, les mycobactéries, d'autres virus (p. ex., virus de la famille herpès, arbovirus, virus des oreillons, etc.) et les champignons.

Tableau 1. Résultats et interprétation du test Xpert EV

Résultat	Interprétation
POSITIF (POSITIVE) Figure 2	L'acide nucléique de la cible d'EV est détecté (système GeneXpert Dx—fenêtre Afficher les résultats (View Results) , noter que le CTE/IC est affiché sous CIC.) : <ul style="list-style-type: none"> • EV—POS • CIC (CTE/CI)—SO (lorsque le titre en EV est élevé, la RT-PCR du CTE peut être inhibée.) • Vérification de la sonde—RÉUSSITE • Les résultats Xpert EV positifs ne permettent pas d'exclure d'autres causes de la méningite, notamment les bactéries, les mycobactéries, d'autres virus (p. ex., virus de la famille herpès, arbovirus, virus des oreillons, etc.) et les champignons.
NÉGATIF (NEGATIVE) Figure 3	L'acide nucléique de la cible d'EV n'est pas détecté mais le CTE répond aux critères d'acceptation (système GeneXpert Dx—fenêtre Afficher les résultats (View Results) , noter que le CTE/IC est affiché sous CIC.) : <ul style="list-style-type: none"> • EV—NÉG • CIC (CTE/CI)—RÉUSSITE • Vérification de la sonde—RÉUSSITE • Les résultats Xpert EV négatifs ne permettent pas d'exclure que l'entérovirus est la cause de la méningite mais indiquent que l'entérovirus n'a pas été détecté.

Tableau 1. Résultats et interprétation du test Xpert EV (Suite)

Résultat	Interprétation
NON VALIDE (INVALID) Figure 4	La présence ou l'absence de l'acide nucléique de la cible d'EV est impossible à déterminer, répéter le test avec un autre échantillon. Le CTE/CI ne répond pas aux critères d'acceptation, l'échantillon n'a pas été correctement traité ou la PCR est inhibée (système GeneXpert Dx—fenêtre Afficher les résultats (View Results), noter que le CTE/IC est affiché sous CIC.): <ul style="list-style-type: none"> • EV—NON VALIDE • CIC (CTE/CI)—ÉCHEC • Vérification de la sonde—RÉUSSITE
ERREUR (ERROR)	La présence ou l'absence de l'acide nucléique de la cible d'EV est impossible à déterminer, répéter le test avec un autre échantillon. Le contrôle de vérification de la sonde a échoué, probablement en raison d'un remplissage incorrect du tube réactionnel, de la détection d'un problème d'intégrité de la sonde ou de l'interruption du test : <ul style="list-style-type: none"> • EV—PAS DE RÉSULTAT • CIC (CTE/CI)—PAS DE RÉSULTAT • Vérification de la sonde—ÉCHEC
PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)	La présence ou l'absence de l'acide nucléique de la cible d'EV est impossible à déterminer, répéter le test avec un autre échantillon. Les données recueillies sont insuffisantes pour produire un résultat de test (par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours) : <ul style="list-style-type: none"> • EV—PAS DE RÉSULTAT • CIC (CTE/CI)—PAS DE RÉSULTAT • Vérification de la sonde—SO

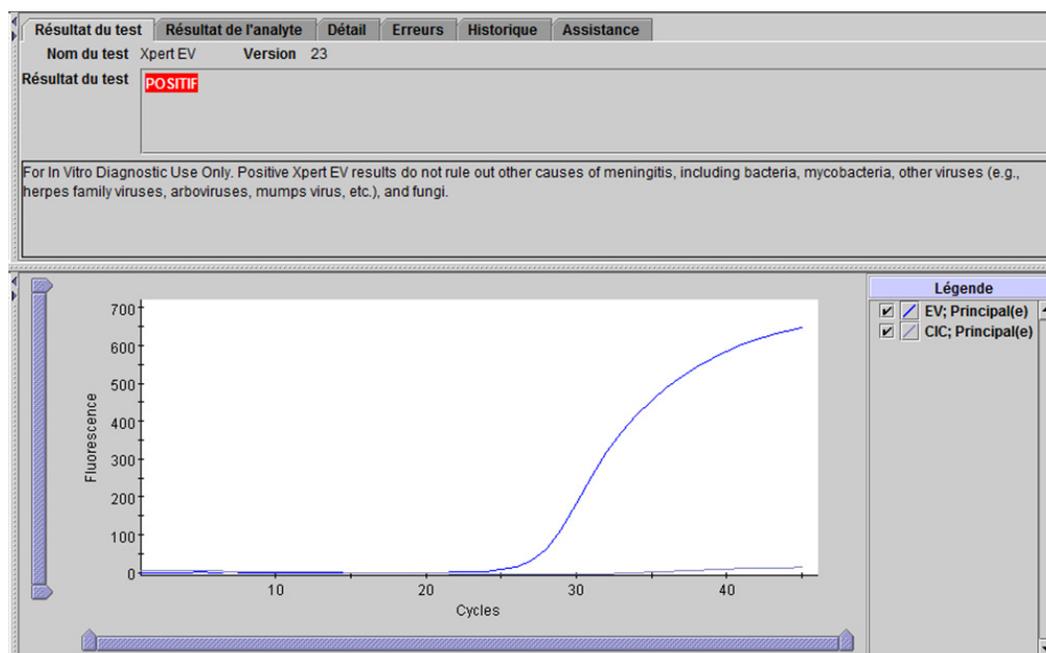


Figure 2. Résultat Xpert EV positif (système GeneXpert® Dx—fenêtre Afficher les résultats (View Results), noter que le CTE/IC est affiché sous CIC.)

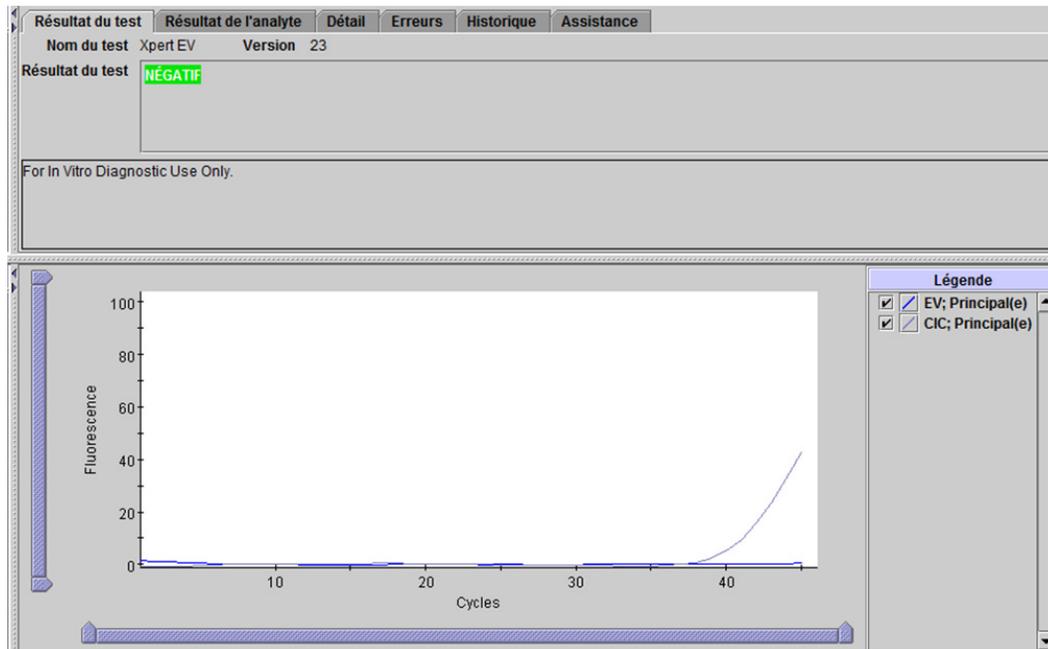


Figure 3. Résultat négatif
(système GeneXpert® Dx—fenêtre Afficher les résultats (View Results),
noter que le CTE/IC est affiché sous CIC.)

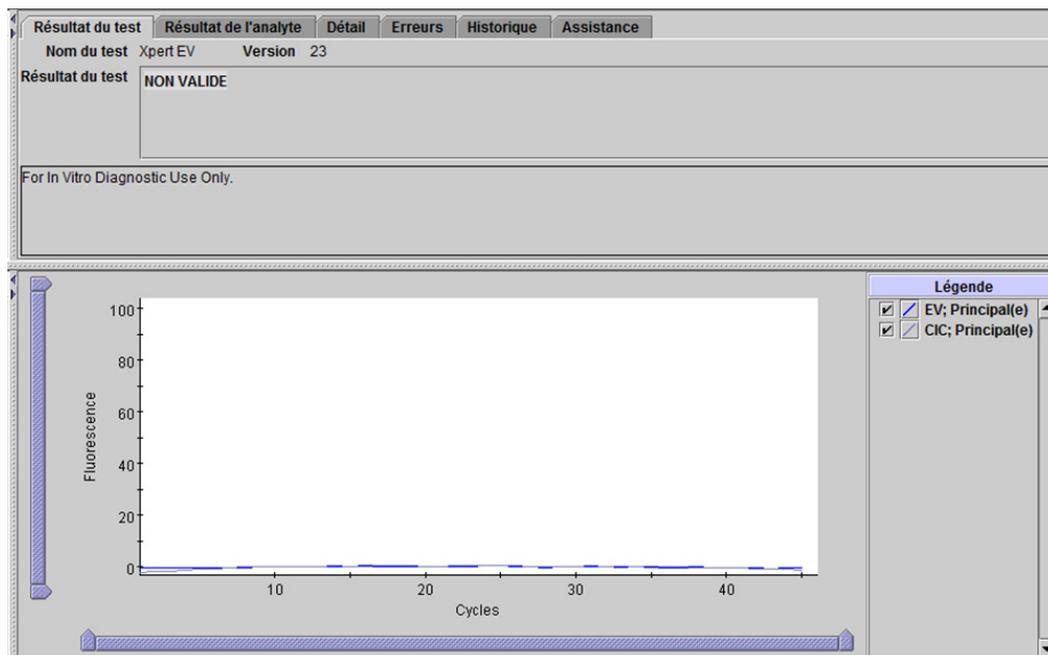


Figure 4. Résultat Xpert EV non valide
(système GeneXpert® Dx—fenêtre Afficher les résultats (View Results),
noter que le CTE/IC est affiché sous CIC.)

16 Raisons pour lesquelles le test doit être répété

16.1 Raisons pour lesquelles le test doit être répété

Répéter le test avec un échantillon fraîchement recueilli si les résultats suivants sont générés :

- Un résultat **NON VALIDE (INVALID)** indique que les contrôles CTE/CI ont échoué. L'échantillon n'a pas été traité correctement, ou la PCR est inhibée.

- Un résultat **ERREUR (ERROR)** indique que le contrôle de vérification de la sonde a échoué et que le test a été annulé, possiblement en raison d'un tube réactionnel mal rempli, de la détection d'un problème d'intégrité de la sonde ou d'un dépassement des limites de pression maximale.
- Un résultat **PAS DE RÉSULTAT (NO RESULT)** indique que les données recueillies étaient insuffisantes. Par exemple, l'opérateur a interrompu un test en cours.

17 Limites

- Les résultats du test Xpert EV doivent être interprétés ensemble avec d'autres données biologiques et cliniques à la disposition du clinicien. Un résultat positif de test Xpert EV ne permet pas d'exclure la présence dans le LCR d'un autre pathogène tel qu'une bactérie. Comme avec tout test moléculaire, il est toujours possible d'obtenir des résultats faussement positifs. De rares cas de méningite mixte bactérienne et virale simultanée ont été signalés dans la littérature^{9,10,11}. Les performances du test Xpert EV ont été validées uniquement en utilisant les procédures décrites dans cette notice d'utilisation et le système GeneXpert Dx de Cepheid. Aucune modification ne doit être apportée à ces procédures car les performances du test pourraient en être modifiées.
- Le test Xpert EV est uniquement destiné à la détection des entérovirus. Des résultats de test négatifs ne permettent pas d'exclure la présence d'entérovirus. Ce test ne permet pas d'exclure la possibilité de méningite induite par l'herpès ou de méningite fongique ; des analyses supplémentaires sont requises pour exclure ces infections.
- Des résultats de test erronés peuvent se produire en raison d'une collecte incorrecte de l'échantillon, du non-respect des procédures recommandées pour la collecte, la manipulation et la conservation des échantillons, d'une erreur technique, d'une confusion entre les échantillons ou d'un nombre d'organismes dans l'échantillon trop faible pour être détecté par le test. Il est nécessaire de respecter scrupuleusement les instructions de cette notice afin d'éviter des résultats erronés.
- Des mutations ou des polymorphismes dans les régions de liaison d'amorce ou de sonde peuvent affecter la détection de variantes nouvelles ou inconnues, produisant un résultat faussement négatif.

Attention



Comme avec les autres procédures de diagnostic, les résultats obtenus avec le test Xpert EV doivent être utilisés uniquement comme complément aux observations cliniques et aux autres informations à la disposition du médecin. Les résultats Xpert EV positifs ne permettent pas d'exclure d'autres causes de la méningite, notamment les bactéries, les mycobactéries, d'autres virus (p. ex., virus de la famille herpès, arbovirus, virus des oreillons, etc.) et les champignons.

18 Substances interférentes

Des études ont été menées avec des substances potentiellement interférentes présentes dans le LCR. Les substances testées étaient les globules blancs, les protéines, le sang total et l'hémoglobine. Le contenu en globules blancs a été testé en utilisant des leucocytes (cellules humaines de leucémie K562) ensemencés dans du LCR.

Pour étudier l'interférence potentielle de ponctions lombaires contenant du sang, des échantillons de LCR humain contaminés par plusieurs concentrations de sang (jusqu'à 125 000 GR/mm³) ont été testés.

Les plages de concentration et les substances interférentes retrouvées dans le LCR normal sont indiquées dans le Tableau 2. Le tableau contient également les plages potentielles retrouvées dans le LCR pendant une méningite. Chaque substance a été ensemencée à des concentrations qui pourraient être rencontrées chez des patients normaux ou chez des patients atteints de méningite.

Tous les tests ont été réalisés sur du LCR ensemencé avec de l'entérovirus, sérotype CVA9 à 80 DICT₅₀/ml (~3 x LDD).

Tableau 2. Échantillons de substances endogènes potentiellement interférentes testés avec Xpert EV

Substance	Plage de concentration trouvée dans le LCR normal	Plage de concentration potentielle dans le LCR (pendant une méningite)	Échantillon testé avec Xpert EV	Concentrations testées
GB	0 à 5 cellules/mm ³	5 à 5 000 cellules/mm ³	Cellules K562	Cellules/mm ³ : 0, 3,57, 35,7, 357, 7 140
Protéines du LCR	13 à 40 mg/dl	15 à 217 mg/dl	BSA : IgG (rapport 1:1)	Concentration en protéines mg/dl 0, 30, 300, 1 071
Sang	Aucun	Sans objet	14 échantillons de LCR humain issus de ponction lombaire contenant du sang	0 % à environ 2,5 % v/v de sang

Tableau 2. Échantillons de substances endogènes potentiellement interférentes testés avec Xpert EV (Suite)

Substance	Plage de concentration trouvée dans le LCR normal	Plage de concentration potentielle dans le LCR (pendant une méningite)	Échantillon testé avec Xpert EV	Concentrations testées
Hémoglobine	12 à 18 g/dl GR	Sans objet sauf pour les ponctions lombaires contenant du sang	Hémoglobine (poudre ferreuse) ensemencée dans le LCR	HgB g/dl 0, 0,36, 0,71, 2,14, 3,6 [Représente environ la concentration v/v de sang dans le LCR, respectivement : 0 %, 2,5 %, 5 %, 15 %, 25 %]

Comme indiqué dans le tableau 3, des résultats positifs pour l'entérovirus ont été obtenus même quand la concentration la plus élevée de substance potentiellement interférente a été introduite dans le test.

Tableau 3. Résultats de l'étude portant sur des substances endogènes potentiellement interférentes testées avec Xpert EV

Substance interférente	Concentration	C _t EV
Aucune (Contrôle n = 8)	Sans objet	36,1
Protéine (n = 4)	1 071 mg/dl	38,2
Globules blancs (n = 4)	7 140 cellules/mm ³	37,2
Ponction contenant du sang, Échantillon 1	Sang 2,5 % v/v	35,9
Ponction contenant du sang, Échantillon 2	Sang 2,5 % v/v	35,0
Ponction contenant du sang, Échantillon 3	Sang 2,5 % v/v	35,3
Hémoglobine (n = 4)	3,6 g/dl	36,9

19 Caractéristiques de performance

19.1 Performances cliniques

Les caractéristiques de performance du test Xpert EV ont été déterminées lors d'une étude expérimentale multicentrique dans six établissements.

Pour être inclus dans l'essai, un patient devait avoir eu une ponction lombaire en raison de symptômes de méningite, et un médecin devait avoir prescrit un test de recherche de l'EV et/ou un test de culture virale. Le patient devait avoir un volume excédentaire suffisant de LCR (supérieur ou égal à 0,5 ml) et avoir donné son consentement éclairé écrit. Les échantillons de patient étaient exclus si le LCR pour l'analyse des acides nucléiques avait été centrifugé ou si le test Xpert EV et les tests pour la détermination de la vérité clinique n'étaient pas réalisés dans le même cycle de congélation-décongélation de l'échantillon. Les antécédents cliniques des patients étaient également pris en compte : signes et symptômes cliniques, nombre de jours depuis l'apparition des symptômes, température maximale, antécédents de contact, GR, GB et différentiel dans le LCR, taux de glucose et de protéines totales dans le LCR, culture bactérienne du LCR et coloration de Gram, glycémie et culture virale dans d'autres échantillons, le cas échéant.

Un patient était défini comme étant atteint de méningite à EV (diagnostic clinique) s'il répondait aux critères suivants : signes cliniques pertinents avec une méningite, résultats biologiques de la coloration de Gram du LCR, culture bactérienne du LCR, glucose dans le LCR, ratio de glucose entre le LCR et le sang, concentration en protéines totales dans le LCR, numération leucocytaire dans le LCR et détection d'un génome d'EV dans le LCR et/ou culture du LCR positive pour l'EV.

Au départ, 475 patients ont été soumis à l'inclusion. Parmi eux, 41 patients n'ont pas répondu aux critères d'inclusion de l'étude et ont ensuite été éliminés de l'analyse, ce qui a laissé 434 patients analysables dont 255 disposaient des résultats pour tous les tests décrits ci-dessus.

Au total, 199 patients prospectifs éligibles ont été inclus, dont 133 patients avaient les 6 résultats biologiques pour l'évaluation de la « vérité clinique ». La sensibilité et la spécificité cliniques du test Xpert EV sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Échantillons cliniques prospectifs évalués par rapport au « diagnostic clinique »

Diagnostic clinique ^a			
Xpert EV		+	-
	+	26	3
	-	1	103
Totaux		27	106

Sensibilité clinique : 96,3 % (26/27) ; IC à 95 % 81,0 - 99,9 %
 Spécificité clinique : 97,2 % (103/106) ; IC à 95 % 91,9 - 99,4 %

Au total, 235 patients rétrospectifs éligibles ont été inclus, 122 patients disposaient des 6 résultats biologiques pour l'évaluation de la « vérité clinique ». La sensibilité et la spécificité cliniques du test Xpert EV sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Échantillons cliniques recueillis de manière prospective et stockés, évalués par rapport au « diagnostic clinique »

Diagnostic clinique ^a			
Xpert EV		+	-
	+	23	3
	-	0	96
Totaux		23	99

Sensibilité clinique : 100 % (23/23) ; IC à 95 % 85,2 - 100 %
 Spécificité clinique : 97,0 % (96/99) ; IC à 95 % 91,4 - 99,4 %

- a. Un patient était défini comme étant atteint de méningite à EV (diagnostic clinique) s'il répondait aux critères suivants : signes cliniques pertinents avec une méningite, résultats biologiques de la coloration de Gram du LCR, culture bactérienne du LCR, glucose dans le LCR, ratio de glucose entre le LCR et le sang, concentration en protéines totales dans le LCR, numération leucocytaire dans le LCR et détection d'un génome d'EV dans le LCR ou culture du LCR positive pour l'EV.

Les 133 échantillons cliniques prospectifs et les 122 échantillons cliniques recueillis de manière prospective et stockés ont tous été regroupés selon l'âge. La sensibilité et la spécificité cliniques dans chaque tranche d'âge sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6. Performances cliniques du test Xpert EV par rapport au « diagnostic clinique » selon l'âge

Âge	Échantillons cliniques prospectifs		Échantillons cliniques recueillis de manière prospective et stockés	
	Sensibilité clinique	Spécificité clinique	Sensibilité clinique	Spécificité clinique
Nouveaux-nés (moins de 2 mois)	100,0 % (14/14)	96,0 % (24/25)	100,0 % (4/4)	90,0 % (18/20)
Enfants (2 mois à 17 ans)	92,3 % (12/13)	97,2 % (69/71)	100,0 % (14/14)	98,1 % (51/52)
Adultes (18 ans et plus)	(0/0)	100,0 % (10/10)	100,0 % (5/5)	100,0 % (27/27)
Global	96.3% (26/27)	97.2% (103/106)	100% (23/23)	97.0% (96/99)

Des cultures virales ont été réalisées sur 73,7 % (320/434) des échantillons éligibles ; les LCR restants avaient un volume insuffisant pour la culture. Les échantillons de LCR de 263 patients avec suffisamment de volume excédentaire ont été envoyés dans un laboratoire central désigné pour culture virale. En outre, les cultures virales de 114 échantillons de patients ont été réalisées dans les sites d'inclusion. Pour 57 de ces 114 patients, des cultures virales ont été réalisées à la fois dans les sites d'inclusion et au laboratoire central. Les résultats de culture de 56 des 57 patients étaient concordants, un patient avait des résultats discordants entre la culture locale et la culture centrale.

Le laboratoire central a utilisé des tubes Super E-Mix Shell Vials pour la culture virale, et les cellules ont été colorées par un anticorps dirigé contre tous les entérovirus. Les cellules qui étaient positives pour l'anticorps dirigé contre tous les entérovirus étaient ensuite colorées par un anticorps en immunofluorescence indirecte pour l'identification de l'entérovirus. Chaque site d'inclusion a utilisé sa propre procédure habituelle de culture virale.

Parmi les 199 échantillons prospectifs éligibles, 131 avaient des résultats de culture virale. Aucun résultat discordant de culture virale n'a été observé entre les sites d'inclusion et le laboratoire central. Les concordances positive et négative entre le test Xpert EV et la culture virale sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7. Échantillons cliniques prospectifs évalués par rapport à la culture virale

Culture virale			
		+	-
Xpert EV	+	8	13
	-	0	110
Totaux		8	123

Concordance positive : 100,0 % (8/8) ; IC à 95 % 63,1 - 100,0 %

Concordance négative : 89,4 % (110/123) ; IC 82,65 - 94,3 %

Parmi les 235 échantillons rétrospectifs éligibles, 211 avaient des résultats de culture virale. Les concordances positive et négative entre le test Xpert EV et la culture virale sont présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8. Échantillons cliniques recueillis de manière prospective et stockés, évalués par rapport à la culture virale

Culture virale			
		+	-
Xpert EV	+	22	35
	-	1	153
Totaux		23	188

Concordance positive : 95,7 % (22/23) ; IC à 95 % 78,1 - 99,9 %

Concordance négative : 81,4 % (153/188) ; IC à 95 % 75,1 - 86,7 %

Les 434 patients éligibles sont regroupés par âge et par sexe ; le nombre et le pourcentage de cas positifs sont calculés et présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9. Valeurs attendues pour le test Xpert EV dans une population présentant des signes et des symptômes pertinents avec une méningite

Tranche d'âge (années)	Sexe	Résultat du test Xpert EV		Total
		n positif (%)	n négatif (%)	
< 1	H	34 (29,3)	82 (70,7)	116
	F	26 (28,3)	66 (71,7)	92
1 - 5	H	8 (25,0)	24 (75,0)	32
	F	3 (11,1)	24 (88,9)	27

Tableau 9. Valeurs attendues pour le test Xpert EV dans une population présentant des signes et des symptômes pertinents avec une méningite (Suite)

Tranche d'âge (années)	Sexe	Résultat du test Xpert EV		Total
		n positif (%)	n négatif (%)	
6 - 10	H	3 (31,4)	24 (68,6)	35
	F	3 (17,6)	14 (82,4)	17
11 - 15	H	8 (33,3)	16 (66,7)	24
	F	3 (15,0)	17 (85,0)	20
16 - 21	H	3 (20,0)	12 (80,0)	15
	F	3 (25,0)	9 (75,0)	12
>21	H	2 (10,0)	18 (90,0)	20
	F	3 (12,5)	21 (87,5)	24
Total		107 (24,7)	327 (75,3)	434

19.2 Réactivité analytique/Analyse du sérotype d'entérovirus

Au total, 60 sérotypes d'entérovirus ont été testés avec le test Xpert EV. Des dilutions de souche virale ont été réalisées en triple pour chaque sérotype à la LDD présumée. Les dilutions ont été réalisées dans un groupe d'échantillons humains négatifs pour l'EV. La sensibilité analytique estimée est présentée dans le Tableau 10 ci-dessous.

Soixante des sérotypes ont été testés et la DICT₅₀/ml estimée à laquelle ces sérotypes peuvent être détectés est présentée dans le Tableau 10.

Tableau 10. Sensibilité analytique estimée

Espèce	Sérotype	DICT ₅₀ /ml estimée
A	Coxsackie A3	5,01
A	Coxsackie A5	12,59
A	Coxsackie A6	12,59
A	Coxsackie A7	3,33
A	Coxsackie A10	2,81
A	Coxsackie A12	19,95
A	Coxsackie A14	0,10
A	Coxsackie A16	0,002
A	EV 71	0,16
B	Coxsackie A9	20,00
B	Coxsackie B1	4,00
B	Coxsackie B2	0,20
B	Coxsackie B3	0,028
B	Coxsackie B4	0,40
B	Coxsackie B5	0,04
B	Coxsackie B6	0,01
B	Echo 1	0,10
B	Echo 2	0,032
B	Echo 3	200,00
B	Echo 4	0,00032

Tableau 10. Sensibilité analytique estimée (Suite)

Espèce	Sérotype	DICT ₅₀ /ml estimée
B	Echo 5	0,032
B	Echo 6	200,00
B	Echo 7	2,00
B	Echo 8	0,10
B	Echo 9	2,00
B	Echo 11	40,00
B	Echo 12	1,58
B	Echo 13	0,01
B	Echo 14	0,0005
B	Echo 15	0,0032
B	Echo 16	0,0005
B	Echo 17	0,05
B	Echo 18	0,0002
B	Echo 19	2,51
B	Echo 20	0,032
B	Echo 21	1,00
B	Echo 24	0,02
B	Echo 25	0,50
B	Echo 26	0,032
B	Echo 27	0,00032
B	Echo 29	5,01
B	Echo 30	0,01
B	Echo 31	0,0032
B	Echo 32	0,10
B	Echo 33	0,05
B	EV 69	0,0002
C	Coxsackie A11	0,11
C	Coxsackie A13	13,27
C	Coxsackie A15	0,0032
C	Coxsackie A17	1,58
C	Coxsackie A18	0,02
C	Coxsackie A19	0,03
C	Coxsackie A20	0,002
C	Coxsackie A21	0,03
C	Coxsackie A22	0,02
C	Coxsackie A24	0,10
D	EV 68	199,53
D	EV 70	2,00
Poliovirus	Poliovirus 1 ^a	2,00
Poliovirus	Poliovirus 2 ^a	0,40

Tableau 10. Sensibilité analytique estimée (Suite)

Espèce	Sérotype	DICT ₅₀ /ml estimée
Poliovirus	Poliovirus 3 ^a	20,00



- a. ATTENTION : en cas de manipulation de poliovirus, s'assurer de respecter les procédures de confinement au niveau approprié de sécurité biologique.

20 Spécificité analytique

Les séquences d'amorce et de sonde utilisées dans le test Xpert EV ne détectent pas l'acide nucléique extrait des organismes suivants, connus pour causer des symptômes de type méningite : EBV, HSV-1, HSV-2, HHV-6, HHV-7, AdV-2, rougeole, oreillons, parainfluenza 1-3, influenza A, influenza B, VZV, CMV, Streptococcus du groupe B, *Haemophilus influenzae* B, *H. influenzae* non-B, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*, *Citrobacter freundii* et *Citrobacter koseri* et le test Xpert EV n'a pas non plus généré des amplicons détectables lorsque les « organismes entiers » des pathogènes répertoriés étaient traités dans une cartouche Xpert EV. Le tableau ci-dessous présente les organismes testés et la concentration de chaque organisme testé.

Les organismes entiers ont été testés pour déterminer la spécificité dans le test Xpert EV et les concentrations des organismes testés sont présentées dans le Tableau 11.

Tableau 11. Spécificité analytique du test Xpert EV

Organisme	Nb organismes/test
HHV-6	3,1 x 10 ⁶ particules
HHV-7	1,4 x 10 ⁷ particules
CMV	700 DICT ₅₀
EBV	140 DICT ₅₀
HSV-1	1,4 x 10 ⁵ DICT ₅₀
HSV-2	1,4 x 10 ⁵ DICT ₅₀
AdV-2	1,4 x 10 ¹² DICT ₅₀
Rougeole	700 DICT ₅₀
Oreillons	1,4 x 10 ⁴ DICT ₅₀
Parainfluenza 1	1,4 x 10 ³ DICT ₅₀
Parainfluenza 2	7 x 10 ³ DICT ₅₀
Parainfluenza 3	1,4 x 10 ⁴ DICT ₅₀
Influenza A	3,5 x 10 ⁴ DICT ₅₀
Influenza B	3,5 x 10 ⁴ DICT ₅₀
VZV	14 DICT ₅₀
Streptococcus du groupe B	7 x 10 ⁶ cellules
H. influenzae B	7 x 10 ⁶ cellules
H. influenzae non-B	7 x 10 ⁵ cellules
E. coli	7 x 10 ⁶ cellules
N. meningitidis	7 x 10 ⁶ cellules
C. freundii	7 x 10 ⁶ cellules
C. koseri	7 x 10 ⁶ cellules

21 Sensibilité analytique

La sensibilité analytique ou limite de détection (LDD) est définie par la concentration la plus faible ou la quantité d'un analyte dont l'analyse biologique a démontré qu'elle se distingue de manière reproductible d'un échantillon négatif avec un niveau de confiance de 95 %. Les dilutions ont été réalisées dans un groupe d'échantillons humains négatifs pour l'EV. Pour la détermination de la confiance statistique de la LDD, des réplicats de 20, ainsi que 20 échantillons négatifs pour l'EV, ont été analysés. Les échantillons analysés étaient le coxsackievirus A6 (CVA6), le coxsackievirus A9 (CVA9), le coxsackievirus A17 (CVA17), l'entérovirus 70 (EV70) et le poliovirus 1 (PV1). Les 63 sérotypes n'ont pas tous été analysés en nombres statistiquement significatifs, car les sites de liaison de l'amorce et de la sonde sont conservés à travers tous les sérotypes et la longueur de l'amplicon est identique pour tous les sérotypes. On pourrait donc s'attendre à ce que l'efficacité de l'amplification soit la même pour tous les sérotypes. Les cinq sérotypes indiqués ci-dessus ont été sélectionnés pour représenter chacune des espèces d'entérovirus CVA6 (A), CVA9 (B), CVA17 (C), EV70 (D) et PV1 (poliovirus).

La LDD des cinq (5) sérotypes, un de chacune des espèces d'entérovirus, est présentée dans le Tableau 12.

Tableau 12. Limite de détection de cinq (5) sérotypes

Sérotipe	Limite de détection (DICT ₅₀ /ml)
CVA9	80,0
EV70	1,3
PV1	4,0
CVA17	1,0
CVA6	33,0

22 Reproductibilité

La reproductibilité a été évaluée dans une étude multicentrique en aveugle à l'aide d'un panel de précision composé de quatre échantillons. Trois sites ont chacun testé le panel trois fois par jour pendant 10 jours d'analyse, pour un total de 90 résultats par échantillon du panel. Le panel de précision se composait d'un échantillon négatif et de trois échantillons positifs, chacun avec un sérotipe d'EV spécifique ensemencé dans du LCR synthétique à une concentration proche de la limite de détection.

Le pourcentage de concordance, la moyenne des valeurs Ct de chaque concentration, les écarts-types associés, le pourcentage de coefficient de variation inter-jours et inter-sites dans l'étude multicentrique de reproductibilité sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13. Résumé des résultats de la première étude de reproductibilité

Nb d'échantillons classés correctement				Ct EV moyen	Inter-jours		Inter-sites		Total	
Sérotipe (DICT ₅₀ /ml)	Site 1	Site 2	Site 3		ET	CV (%)	ET	CV (%)	ET	CV (%)
Négatif	30/30	30/30	30/30							
CVA6 (134)	30/30	30/30	29/29 ^a	35,0	0,343	0,98 %	0,175	0,50 %	1,101	3,15 %
CVA9 (320)	30/30	30/30	30/30	34,4	0	0,00 %	0	0,00 %	0,61	1,77 %
CVA17 (3)	30/30	30/30	29/29 ^a	33,8	0	0,00 %	0	0,00 %	0,414	1,22 %
Concordance globale	120/120	120/120	118/118							
% de concordance	100,00 %	100,00 %	100,00 %							

a. Deux échantillons n'ont donné aucun résultat GeneXpert.

Afin de stresser davantage le système, une deuxième étude a été réalisée. Une étude interne de reproductibilité a été menée lors de quatre jours différents sur plusieurs instruments GeneXpert (31) et modules ICORE (121). Deux sous-types de virus entiers représentatifs (coxsackievirus CVA9 et entérovirus EV70) ont été ensemencés dans du LCR humain négatif pour créer des échantillons simulés à 2 x LDD et 4 x LDD. L'échantillon négatif a été testé 20 fois et les deux échantillons positifs aux deux concentrations ont été testés cinq (5) fois par jour. Parmi tous les échantillons testés, deux échantillons ont obtenu un résultat « Non valide » et trois échantillons ont obtenu « Pas de résultat » selon les définitions de contrôle du logiciel de l'instrument. Parmi les 157 résultats pouvant être rendus, 155 ont été classés correctement.

Le niveau de concordance, les valeurs moyennes de Ct pour chaque concentration, les écarts-types associés et le pourcentage du coefficient de variation pour chaque jour sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14. Résumé des résultats de la deuxième étude de reproductibilité

N° Id de l'échantillon		Concordance globale—Résultats de C _t					% de concordance globale
		Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Tous les jours	
Négatif	Concordance globale	20/20	18/18 ^a	20/20	20/20	78/78	100 %
	Moyenne	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	
	ET	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	
	% CV	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	
CA9 2 x LDD	Concordance globale	4/5 ^b	5/5	4/5 ^b	5/5	18/20	90 %
	Moyenne	36,65	36,54	36,53	36,54	36,56	
	ET	0,56	0,46	0,21	0,69	0,48	
	% CV	1,53 %	1,26 %	0,57 %	1,89 %	1,31 %	
CA9 4 x LDD	Concordance globale	5/5	5/5	5/5	4/4 ^c	19/19	100 %
	Moyenne	34,98	35,56	35,52	35,03	35,28	
	ET	0,53	0,67	0,7	0,3	0,6	
	% CV	1,52 %	1,88 %	1,97 %	0,86 %	1,70 %	
EV70 2 x LDD	Concordance globale	5/5	5/5	5/5 ^d	5/5	20/20	100 %
	Moyenne	37,38	37,3	37,55	36,88	37,2	
	ET	1,78	0,74	2,01	0,81	1,3	
	% CV	4,76 %	1,98 %	5,35 %	2,20 %	3,49 %	
EV70 4 x LDD	Concordance globale	5/5	5/5	5/5	5/5	20/20	100 %
	Moyenne	36,50	36,60	36,12	35,94	36,29	
	ET	0,58	0,97	0,29	0,84	0,72	
	% CV	1,59 %	2,65 %	0,80 %	2,34 %	1,98 %	
Nombre d'instruments utilisés		10	11	10	10	31	
Nombre de modules utilisés		40	41	41	40	121	

- a. Total séries = 21, 2 - Pas de résultat, 1 - Non valide
b. Total séries = 5, 1 résultat négatif au lieu de positif
c. Total séries = 5, 1 - Non valide
d. Total séries = 6, 1 - Pas de résultat

23 Bibliographie

1. Viral (“Aseptic”) Meningitis. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases: Respiratory and Enteric Viruses Branch. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/enterovirus/viral_meningitis.htm (accessed April 11, 2006).
2. Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol.* 2000; 20(3): 277-92.
3. Romero JR, Rotbart HA. Enteroviruses. In: Murray PR, Baron EJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology.* 8th edition. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2003: 1427-1438.
4. Robinson CC, Willis M, Meagher A, et al. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2002; 21: 283-6.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
7. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
8. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
9. Wright HT, McAllister RM, Ward R. “Mixed” Meningitis: Report of a Case with Isolation of Haemophilus Influenzae Type B and ECHO Virus Type 9 from the Cerebrospinal Fluid. *New England Journal of Medicine.* 1962; 267: 142-144.
10. Sferra TJ, Pacini DL. Simultaneous recovery of bacteria and viral pathogens from cerebrospinal fluid. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 1988; 7: 552-556.
11. Dronkert ML, Ketel AG, de Groot R. Simultaneous occurrence of group B Streptococcus and echovirus 20. *European Journal of Pediatrics.* 1996; 155: 915.

24 Emplacements des sièges de Cepheid

Siège social

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
États-Unis
Téléphone : + 1 408 541 4191
Fax : + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Siège européen

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France
Téléphone : + 33 563 825 300
Fax : + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

25 Assistance technique

Avant de contacter le service d'assistance technique de Cepheid, recueillir les informations suivantes :

- Nom du produit
- Numéro de lot
- Numéro de série de l'instrument
- Messages d'erreur (le cas échéant)
- Version logicielle et, le cas échéant, le « Service Tag » (numéro d'étiquette de service de l'ordinateur)

Coordonnées

États-Unis
Téléphone : + 1 888 838 3222
E-mail : techsupport@cepheid.com

France
Téléphone : + 33 563 825 319
E-mail : support@cepheideurope.com

Les coordonnées de tous les bureaux du service d'assistance technique de Cepheid sont disponibles sur notre site Internet à l'adresse suivante : www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

26 Tableau des symboles

Symbole	Signification
	Numéro de référence
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Ne pas réutiliser
	N° de lot
	Consulter les instructions d'utilisation
	Attention
	Fabricant
	Pays de fabrication
	Quantité suffisante pour <n> tests
	Contrôle
	Date de péremption
	Marquage CE – Conformité européenne
	Limite de température
	Risques biologiques
	Utilisation uniquement sur ordonnance
	Danger de liquides inflammables
	Attention
	Danger d'aspiration
	Représentant autorisé dans la Communauté européenne
	Mandataire en Suisse
	Importateur



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
États-Unis
Téléphone: +1 408.541.4191
Fax: +1 408.541.4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Tél.: +33 563 825 300
Fax: +33 563 825 301
Email: support@cepheideurope.com



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland

